

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 26 (3) · 2021

## Original scientific paper

- 281 IDENTIFICATION OF POTENTIAL PROTEIN BIOMARKERS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA**  
Ilir Vela<sup>1</sup>, Sasko Jovev<sup>2</sup>, Slavica Kostadinova Kunovska<sup>3</sup>, Magdalena Bogdanovska Todorovska<sup>3</sup>, Sinisa Stojanoski<sup>4</sup>
- 287 DEMENTIA IN OLDER PEOPLE AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM**  
Gjon Preçi<sup>1</sup>, Iliriana Zekja<sup>2</sup>, Jera Kruja<sup>2</sup>
- 292 WORD RECOGNITION PERFORMANCE IN RELATION TO TYPE AND DEGREE OF HEARING LOSS**  
Lidija Ristovska<sup>1</sup>, Zora Jachova<sup>2</sup>
- 298 INCIDENCE AND RISK FACTOR OF CRC IN HOSPITALIZED PATIENTS IN REGIONAL HOSPITAL CENTER, DURRES, ALBANIA**  
Naim Mediu<sup>1</sup>, Ridvana Mediu (Toska)<sup>2</sup>, Ridvan Alimemeti<sup>3</sup>
- 303 ЗНАЧЕЊЕТО НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИОТ СТАТУС НА СТОМАТОЛОЗИТЕ ВО ДОМЕНОТ НА ДЕНТАЛНИОТ ТУРИЗАМ**  
Наташа Павловска<sup>1</sup>, Никола Оровчанец<sup>2</sup>

## Profesional paper

- 309 НАШИ ПОЧЕТНИ ИСКУСТВА ОД ВОВЕДУВАЊЕТО НА МЕДИКАМЕНТОЗНИОТ АБОРТУС ДО 12-ТА ГЕСТАЦИСКА НЕДЕЛА НА УНИВЕРЗИТЕТСКАТА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО ВО СКОПЈЕ**  
Јадранка Георгиевска<sup>1</sup>, Глигор Тофоски<sup>1</sup>, Ана Данева<sup>1</sup>, Викторија Јовановска<sup>1</sup>, Кефсер Луцјани<sup>1</sup>, Ева Созовска<sup>2</sup>
- 313 QUALITY INDICATORS FOR DISCARDING BLOOD COMPONENTS IN REGIONAL CENTER FOR TRANSFUSION MEDICINE SHTIP**  
Meri Shorova<sup>1</sup>, Jordanka Vitlarova<sup>1</sup>, Natali Jovanova<sup>1</sup>, Radica Grubovik-Rastvorcev<sup>2</sup>, Elena Petkovik<sup>2</sup>, Ekrem Ismani<sup>3</sup>
- 316 URINARY COPPER, BIOCHEMICAL MARKER FOR DIAGNOSTICS AND BIOMONITORING OF PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE**  
Stojanovska N.<sup>1</sup>, Velickova H.<sup>2</sup>, Biljali S.<sup>3</sup>, Jusufi Dj.<sup>1</sup>, Mechevska-Jovchevska J.<sup>1</sup>, Iljovski N.<sup>1</sup>
- 321 COMPARISON OF SAFETY OF APIXABAN AND ACENOCUMAROL IN POST-STROKE PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION**  
Taravari A. MD, PhD<sup>1</sup>; Petrovska-Cvetkovska D. MD, PhD<sup>1</sup>; Cibrev D. MD<sup>1</sup>; Ademi B. MD<sup>1</sup>; Kerala C. MD<sup>1</sup>; Medziti F. MD<sup>1</sup>
- 325 INCIDENCE OF SARS-COV-2 AND MATERNAL-PERINATAL OUTCOME IN PREGNANT WOMEN HOSPITALIZED IN "QUEEN GERALDINE" UNIVERSITY HOSPITAL FROM 1 JANUARY 2020 TO 30TH SEPTEMBER 2021**  
Dr. Shk. Fatjon Balla<sup>1</sup>, Prof. Asc. Eliona Demaliaj<sup>1</sup>, MSc. Arlinda Elmasllari<sup>1</sup>, MSc. Pavlina Mikli<sup>1</sup>
- 329 LABORATORY RESISTANCE TOWARDS COMMON ANTI-AGGREGATION MEDICATIONS IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**  
Petrovska-Cvetkovska Dragana<sup>1</sup>, Taravari Arben<sup>1</sup>, Kerala Coskun<sup>1</sup>, Angelovski Jani<sup>2</sup>, Baneva Natalija<sup>1</sup>
- 333 SINDROMA INFLAMATORE MULTISISTEMIKE TE FEMIJET E ASOCUAR ME SARS-COVID2 – KARAKTERISTIKAT KLINIKE DHE TRAJTIMI**  
A.Hasani, K.Mironska, L.Kareva, K.Stavric

## Review

- 339 ПРИМЕНА НА АНТАГОНСТИТЕ НА ВАСКУЛАР ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ФАКТОР НА РАСТ КАЈ ПАТОЛОШКИ СОСТОЈБИ НА ЗАДНИОТ СЕГМЕНТ НА ОКОТО**  
Петрушевска Андријана, Шекеринов Трпеска Наташа, Голубовиќ Милена, Гошевска Даштевска Емилија, Сотировски Бобан
- 348 FIZIOLOGJIA E INDIT DNHAMOR, OBEZITETI DHE PASOJAT SHËNDETËSORE TË TIJ**  
Dr. Elvira Baze, Dr. Alajdin Hasan
- 356 КОМПЈУТЕРСКИ ВИЗУЕЛЕН СИНДРОМ (COMPUTER VISION SYNDROM - CVS)**  
Muhamedin Rushiti<sup>1,2</sup>, Emilija Goshevska Dastevska<sup>1,3</sup>
- 360 FËMINIA, KARAKTERISTIKA TË MOSHËS SË RRIJTJES DHE FAKTORËT QË RREGULLOJNË RRIJTJEN**  
Dr. Alajdin Hasani, Dr. Elvira Baze

## Case report

- 368 SCALP PLANOCELLULAR CARCINOMA WITH SKULL INVASION**  
Ivchev Lj.1,2, Mostrov I.3, Lozanche K.2, Josifovska M.3,5
- 373 СЛАБЕЕЊЕ НА БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА СО БРЗ ТЕК, КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2, ТЕШКА ПРОТЕИНУРИЈА**  
Маја Талевска, Теодор Ерка
- 378 ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА НА GIANT CELL ТУМОР**  
Драгана Могилевска-Груевска<sup>1</sup>, Лутчо Горѓиев<sup>2</sup>, Катерина Кигановска<sup>3</sup>, Елеонора Грозданова<sup>4</sup>
- 382 МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПРИСТАП НА ЕКЛАМПСИЈА КОМПЛИЦИРАНА СО СИНДРОМ НА ПОСТПАРТАЛНА ПОСТЕРИОРНА РЕВЕРЗИБИЛНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА**  
Кристина Блажева<sup>1</sup>, Надица Нацевска<sup>2</sup>, Душанка Ѓорѓијоска<sup>2</sup>, Хана Деари<sup>2</sup>, Неџмие Сопа-Алиед<sup>2</sup>, Хуља Шабани<sup>2</sup>, Ана Михајловска-Рендевска<sup>3</sup>, Абдије Билали Веапи<sup>4</sup>
- 387 LARGE PARAOVARIAN CYST IN AN ADOLESCENT – CASE REPORT**  
Andonova Irena<sup>1</sup>, Iliev Vasil<sup>1</sup>, Tomova Elisaveta<sup>2</sup>
- 391 БЕЛОДРОБНА АРТЕРИОВЕНСКА МАЛФОРМАЦИЈА, ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ**  
Катерина Кигановска<sup>1</sup>, Аргенд Имери<sup>2</sup>, Драгана Могилевска Груевска<sup>3</sup>
- 394 ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ: ПАЦИЕНТ СО ЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА И КОВИД 19 ИНФЕКЦИЈА**  
Данче Бошковска Кирадиска, Александра Јанева Тевчева





# MEDICUS

## Original scientific paper

- 281 IDENTIFICATION OF POTENTIAL PROTEIN BIOMARKERS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA**  
Iliir Vela<sup>1</sup>, Sasko Jovev<sup>2</sup>, Slavica Kostadinova Kunovska<sup>3</sup>, Magdalena Bogdanovska Todorovska<sup>3</sup>, Sinisa Stojanovski<sup>4</sup>
- 287 DEMENTIA IN OLDER PEOPLE AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM**  
Gjon Preçi<sup>1</sup>, Iliriana Zekja<sup>2</sup>, Jera Kruja<sup>2</sup>
- 292 WORD RECOGNITION PERFORMANCE IN RELATION TO TYPE AND DEGREE OF HEARING LOSS**  
Lidija Ristovska<sup>1</sup>, Zora Jachova<sup>2</sup>
- 298 INCIDENCE AND RISK FACTOR OF CRC IN HOSPITALIZED PATIENTS IN REGIONAL HOSPITAL CENTER, DURRES, ALBANIA**  
Naim Mediu<sup>1</sup>, Ridvana Mediu (Toska)<sup>2</sup>, Ridvan Alimemeti<sup>3</sup>
- 303 ЗНАЧЕЊЕТО НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИОТ СТАТУС НА СТОМАТОЛОЗИТЕ ВО ДОМЕНОТ НА ДЕНТАЛНИОТ ТУРИЗАМ**  
Наташа Павлоска<sup>1</sup>, Никола Оровчанец<sup>2</sup>

## Profesional paper

- 309 НАШИ ПОЧЕТНИ ИСКУСТВА ОД ВОВЕДУВАЊЕТО НА МЕДИКАМЕНТОЗНИОТ АБОРТУС ДО 12-ТА ГЕСТАЦИСКА НЕДЕЛА НА УНИВЕРЗИТЕТСКАТА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО ВО СКОПЈЕ**  
Јадранка Георгиевска<sup>1</sup>, Глигор Тофоски<sup>1</sup>, Ана Данева<sup>1</sup>, Викторија Јовановска<sup>1</sup>, Кефсер Лусјани<sup>1</sup>, Ева Созовска<sup>1</sup>
- 313 QUALITY INDICATORS FOR DISCARDING BLOOD COMPONENTS IN REGIONAL CENTER FOR TRANSFUSION MEDICINE SHTIP**  
Meri Shorova<sup>1</sup>, Jordanka Vitlarova<sup>1</sup>, Natali Jovanova<sup>1</sup>, Radica Grubovik-Rastvorcev<sup>2</sup>, Elena Petkovik<sup>2</sup>, Ekrem Ismani<sup>3</sup>
- 316 URINARY COPPER, BIOCHEMICAL MARKER FOR DIAGNOSTICS AND BIOMONITORING OF PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE**  
Stojanovska N.<sup>1</sup>, Velickova H.<sup>2</sup>, Biljali S.<sup>3</sup>, Jusufi Dj.<sup>4</sup>, Mechevska-Jovchevska J.<sup>4</sup>, Iljovski N.<sup>1</sup>
- 321 COMPARISON OF SAFETY OF APIXABAN AND ACENOCUMAROL IN POST-STROKE PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION**  
Taravari A. MD, PhD<sup>1</sup>; Petrovska-Cvetkovska D. MD, PhD<sup>1</sup>; Cibrev D. MD<sup>1</sup>; Ademi B. MD<sup>1</sup>; Kerala C. MD<sup>1</sup>; Medziti F. MD<sup>1</sup>
- 325 INCIDENCE OF SARS-COV-2 AND MATERNAL-PERINATAL OUTCOME IN PREGNANT WOMEN HOSPITALIZED IN "QUEEN GERALDINE" UNIVERSITY HOSPITAL FROM 1 JANUARY 2020 TO 30TH SEPTEMBER 2021**  
Dr. Shk. Fatjon Balla<sup>1</sup>, Prof. Asc. Eliona Demaliaj<sup>3</sup>, MSc. Arlinda Elmasllari<sup>1</sup>, MSc. Pavlina Mikli<sup>1</sup>
- 329 LABORATORY RESISTANCE TOWARDS COMMON ANTI-AGGREGATION MEDICATIONS IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**  
Petrovska-Cvetkovska Dragana<sup>1</sup>, Taravari Arben<sup>1</sup>, Kerala Coskun<sup>1</sup>, Angelovski Jani<sup>2</sup>, Baneva Natalija<sup>1</sup>
- 333 SINDROMA INFLAMATORE MULTISISTEMIKE TE FEMIJET E ASOCUAR ME SARS-COVID2 - KARAKTERISTIKAT KLINIKE DHE TRAJTIMI**  
A.Hasani, K.Mironska, L.Kareva, K.Stavric

## Review

- 339 ПРИМЕНА НА АНТАГОНСТИТЕ НА ВАСКУЛАР ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ФАКТОР НА РАСТ КАЈ ПАТОЛОШКИ СОСТОЈБИ НА ЗАДНИОТ СЕГМЕНТ НА ОКОТО**  
Петрушевска Андријана, Шекеринов Трпевска Наташа, Голубовиќ Милена, Гошевска Дашевска Емилија, Сотировски Бобан
- 348 FIZIOLOGJIA E INDIT DHJAMOR, OBEZITETI DHE PASOJAT SHËNDETËSORE TË TIJ**  
Dr. Elvira Baze, Dr. Alajdin Hasan
- 356 КОМПЈУТЕРСКИ ВИЗУЕЛЕН СИНДРОМ (COMPUTER VISION SYNDROM - CVS)**  
Muhamedin Rushiti<sup>1,2</sup>, Emilija Goshevska Dastevska<sup>1,3</sup>
- 360 FËMINIA, KARAKTERISTIKA TË MOSHËS SË RRRITJES DHE FAKTORËT QË RREGULLOJNË RRRITJEN**  
Dr. Alajdin Hasani, Dr. Elvira Baze

## Case report

- 368 SCALP PLANOCELLULAR CARCINOMA WITH SKULL INVASION**  
Ivchev Lj.1,2,Mostrov I.3,Lozanche K.2,4,Iosifovska M.3,5
- 373 СЛАБЕЕЊЕ НА БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА СО БРЗ ТЕК, КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2, ТЕШКА ПРОТЕИНУРИЈА**  
Маја Талевска, Теодор Ерка
- 378 ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА НА GIANT CELL ТУМОР**  
Драгана Могилевска-Груевска<sup>1</sup>, Љупчо Горгиев<sup>2</sup>, Катерина Китановска<sup>3</sup>, Елеонора Грозданова<sup>4</sup>
- 382 МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПРИСТАП НА ЕКЛАМПСИЈА КОМПЛИЦИРАНА СО СИНДРОМ НА ПОСТПАРТАЛНА**  
ПОСТЕРИОРНА РЕВЕРЗИБИЛНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА  
Кристина Блажева<sup>1</sup>, Надица Нацевска<sup>2</sup>, Душанка Горгијоска<sup>2</sup>, Хана Деари<sup>2</sup>, Неџмие Сопа-Алиев<sup>2</sup>, Хулја Шабани<sup>2</sup>, Ана Михајловска-Рендевска<sup>2</sup>, Абдије Билали Веали<sup>4</sup>
- 387 LARGE PARA-OVARIAN CYST IN AN ADOLESCENT - CASE REPORT**  
Andonova Irena<sup>1</sup>, Iliev Vasil<sup>1</sup>, Tomova Elisaveta<sup>2</sup>
- 391 БЕЛОДРОБНА АРТЕРИОВЕНСКА МАЛФОРМАЦИЈА, ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ**  
Катерина Китановска<sup>1</sup>, Аргенд Имери<sup>2</sup>, Драгана Могилевска Груевска<sup>3</sup>
- 394 ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ: ПАЦИЕНТ СО ЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА И КОВИД 19 ИНФЕКЦИЈА**  
Данче Бошковска Кирациска, Александра Јанева Тевчева

## **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 · 26 (3) · 2021

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

## Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

## Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD, PhD

## Redaktorët

Prof. Dr. Omer Xhemaili, Zurich, Zvicër

Prof. Dr. Florin Ramadani, Wels, Austri

Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë

Doc. Dr. Nexhibe Nuhii, Tetovë Maqedoni - Ud. Dekan i

Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë

Doc. Dr. Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

## Editors

Omer Dzemaili, MD, PhD, Zurich, Switzerland

Florin Ramadani, MD, PhD, Wels, Austria

Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Nexhibe Nuhii, 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 Ustündağ, Edirne, Turkiye

Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA

Minir Hasani, MD, PhD, Germany

Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania

Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria

Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania

Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro

Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

### **Bordi Këshillëdhënës**

Prof. dr. Shpëtim Telegrafi, Nju Jork, SHBA  
Prof. dr. Gëzim Boçari, Tiranë, Shqipëri  
Prof. dr. Donço Donev, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Isuf Dedushaj, Prishtinë, Kosovë  
Prof. Dr. Ramadan Jashari, Belgjikë  
Prof. Dr. Holger Tietzt, Gjermani  
Prof. Dr. Vjollca Meka-Sahatçiu  
Prof. Dr. Milena Petrovska, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Sonja Bojaxhieva, Shkup, Maqedoni  
Dr. Spec. Ylbert Ademi, Gostivar, Maqedoni  
Doc. Dr. Naser Durmishi, Shkup, Maqedoni

### **Sekretariati i redaksisë**

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

### **Këshilli Botues**

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

### **Dizajni & Pamja**

Aleksandar Kostadinovski

### **Shtypur në**

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë  
Revista shperndahet falas

### **Advisory Board**

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

### **Editorial Secretariat**

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

### **Editorial Council**

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

### **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.

# IDENTIFICATION OF POTENTIAL PROTEIN BIOMARKERS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Ilir Vela<sup>1</sup>, Sasko Jovev<sup>2</sup>, Slavica Kostadinova Kunovska<sup>3</sup>, Magdalena Bogdanovska Todorovska<sup>3</sup>, Sinisa Stojanoski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Center «Mother Teresa» - Skopje, R.N. Macedonia.

<sup>2</sup>Clinic for Cardiac Surgery, Clinical Center Mother Teresa - Skopje, R.N. Macedonia.

<sup>3</sup>Institute of Pathology, Medical Faculty Skopje, R.N. Macedonia.

<sup>4</sup>Institute of Nuclear Medicine and Pathological Physiology, Medical Faculty Skopje, R.N. Macedonia

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 281-286

## ABSTRACT

**Introduction:** Papillary thyroid cancer is the most common thyroid malignancy. In the last few decades, there has been an increasing incidence of papillary thyroid cancer worldwide. Although most patients with papillary carcinoma have an excellent prognosis, some patients have complications from loco-regional disease or distant metastases to papillary thyroid cancer. The most common etiological factor is radiation, but gene mutations and other factors also contribute to the development of papillary thyroid cancer.

**Aim:** To determine the significance of estrogen receptor, e-cadherin and Ki67 expression in papillary thyroid cancer. **Materials and methods:** Formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tissue samples from 70 patients separated in two groups were used: group A consisted of 40 patients diagnosed with papillary thyroid cancer, whereas group B consisted of 30 patients with benign thyroid lesions. Protein expression of estrogen receptor, Ki67 and e-cadherin in this samples were assessed by immunohistochemistry. **Results:** Papillary thyroid cancer has a significantly higher expression of estrogen receptors and Ki67 than benign tumors. There was significant variation in estrogen receptor and Ki67 expression in papillary thyroid carcinoma relative to tumor size, gender, and age.

**Conclusion:** Estrogen receptor, Ki67 and e-cadherin expressions were associated with age, sex, and tumor size. The expression of these protein biomarkers is an essential indicator of the association with papillary thyroid cancer. Estrogen receptors and Ki67 can be used to distinguish papillary carcinoma from benign thyroid lesions.

**Key words.** Papillary thyroid cancer, Ki67, estrogen receptors and e-cadherin.

## INTRODUCTION

Papillary thyroid cancer is the most common thyroid cancer, accounting for 80% or more of all thyroid malignancies [1]. There has been an increase in the incidence of papillary thyroid cancer over the past 30 years, with no or minimal changes in mortality [2,3]. Thyroid cancers are the most common endocrine system tumors and make up about 95% of all tumors of endocrine origin [4]. Most patients with PTC have an excellent

prognosis after surgery. However, relapses of the disease and death may occur more than 30 years after the initial diagnosis of papillary thyroid cancer [5].

In terms of prevalence, thyroid cancer is 3-4 times more common in women than men [6,7]. After puberty and during pregnancy, the incidence of thyroid cancer increased in women [6], and then after menopause, the incidence began to decline [9]. Thus, the incidence of thyroid cancer in women increases at the beginning

of their reproductive life. At the same time, it peaks between the ages of 40-49, while in men, it is present in the older population, around 60-69 years of age. All these epidemiological data points to the role of estrogen, which through its two receptors ER-alpha and ER-beta, plays a crucial role in proliferative thyroid disease, including thyroid cancer [8].

While Ki67 is one of the most commonly used markers for assessing the proliferative capacity of malignant cells. It is structurally similar to other proteins involved in cell cycle regulation [10]. Ki67 is used in the evaluation of clinical progression and prognosis of malignant tumors. Relevant studies have reported strong protein expression of Ki67 in highly malignant tumors [11].

The prognostic value of Ki67 has been studied in several studies in cancers of the breast, thyroid, lung, prostate and central nervous system [12-15]. Due to the specific structure of the thyroid gland, an essential role in maintaining tissue integrity is played by cell adhesion mechanisms. The basic structural and functional unit of the thyroid gland is the follicle. The thyroid follicle comprises a layer of highly polarized thyrocytes that line the colloid-filled luminal space. Transepithelial resistance is used as a measure of epithelial layer tightness and is dependent on calcium concentration and e-cadherin expression level [16].

In addition to its role in mediating cell adhesion, e-cadherin also regulates gene expression. The absence of e-cadherin in invasive breast cancer cells results in increased expression of Bcl-2 (a protein regulator responsible for apoptosis), which contributes to a reduced response from tumor cell chemotherapy [17].

E-cadherin expression is key to maintaining intercellular epithelial adhesion and epithelial cell transition to mesenchymal [18]. E-cadherin is considered a tumor suppressor protein. Its loss or inactivation due to gene mutations has often been observed in invasive carcinomas and is therefore thought to play an essential role in tumorigenesis and progression in malignancies [17].

## MATERIALS AND METHODS

The study consisted of 70 patients (18-75 years of age 14 of whom were males and 56 females) who underwent total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma or subtotal thyroidectomy for benign thyroid disease (thyroid adenomas, goiter period). Between January and August 2021, patients were divided into two groups:

group A consisted of 40 patients diagnosed with papillary thyroid cancer and group B consisted of 30 patients (control group), patients with benign thyroid disease.

This study was performed at the University Clinic for Thoracic and Vascular Surgery at the University "Ss. Cyril and Methodius" in Skopje and the Institute of Pathology, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of Macedonia. Preoperative examinations such as thyroid ultrasound, thin-needle biopsy, and gland scan are performed at the Institute of Nuclear Medicine and Pathological Physiology. Patients with papillary carcinoma are examined by computed tomography of the neck with intravenous contrast at the Radiology Clinic. In comparison, laboratory tests are performed at the Institute of Clinical Biochemistry.

**Surgical technique:** In all cases, total thyroidectomy is performed under general anesthesia and endotracheal intubation. The thyroid gland is completely removed (in benign cases, only the part of the thyroid gland tissue is removed, which is pathologically altered). We are careful to visualize the parathyroid glands and the nervus laryngeus recurrens (so that their damage does not occur). When we have enlarged lymph nodes, we continue with elective neck dissection.

## Histological and immunohistochemical analysis

The operative material was processed in accordance with standards: The macroscopic description included the weight and dimensions of the thyroid gland, the dimensions and location of the tumor, the multifocality, the distance from the resection margins, and the number of isolated lymph nodes. After the analysis, a standard number of samples were taken for routine histological examination. Tissue sections 3 to 4 microns thick were utilized for histological examination. They were applied to microscopic glasses and stained with hematoxylin and eosin (H&E).

Histological evaluation of the material included: determination of the histological type of the tumor, its size, multifocality, extrathyroid extension, presence of lymphovascular invasion, presence of metastases in regional lymph nodes, stage of the disease and status of resecting margins. The stage of the disease is determined according to the criteria of the Union for International Cancer Control (UICC), 8th edition [19]. After completing the histological analysis of the operative material, a representative sample of tumor tissue containing sufficient material for analysis was used



for immunohistochemical staining with the following antibodies: ER (clone EP1, dilution 1:50, DAKO, Denmark), Ki67 (clone MIB1, dilution 1: 150, DAKO, Denmark) and E-cadherin (clone NCH-38, ready to use, DAKO, Denmark).

In general, paraffin-embedded tissue sections are applied to silane-coated glass, deparaffinized and rehydrated followed by pretreatment with EnVision FLEX Target Retrieval Solution, endogenous peroxidase inactivation with EnVision FLEX Peroxidase temperature with 20 minutes of blocking reagent. This procedure is followed by applying EnVision FLEX / HRP polymer and a chromogen imaging system (di-amino-benzidine - DAB) followed by hematoxylin counter coloration, the addition of a cover medium and a cover glass.

### Evaluation of immunohistochemical staining

All antibodies microscopically evaluate the staining intensity, the percentage of stained cells, and the subcellular signal distribution (ER and Ki67 - nuclear positivity, E-cadherin - membrane positivity).

## RESULTS

### 1. Gender & Tumor Type / Crosstabulation

The study included 70 (100.0%) patients, of which 56 (83.1%) were women and 14 (16.9%) men (Table 1 and Chart 1). Of 56 (83.1%) women, 25 (36.9%) had benign changes in the thyroid gland and 31 (46.2%) were diagnosed with papillary thyroid cancer. Of 14 (16.9%) men, 2 (1.5%) had benign findings and 12 (15.4%) were diagnosed with papillary thyroid cancer.

There was a significant difference between the sex of the patients and the diagnostic findings for the Fisher's Exact Test  $p < 0.05$  ( $p = 0.040$ ) / Monte Carlo Sig (2-sided).

Table 1. Gender & Tumor Type / Crosstabulation

Benign Carcinoma			Type		Total
Gender	Female	Count	25	31	56
		%	36,9%	46,2%	83,1%
	Male	Count	2	12	14
		%	1,5%	15,4%	16,9%
Total	Count	27	43	70	
	%	38,5%	61,5%	100,0%	

### 2. Age & Type of tumor

Table 2 shows descriptive age statistics for patients with benign thyroid changes and thyroid cancer. In patients with benign thyroid gland changes, the age ranges from 51.08-13.68 years. The minimum age is 30 years and the maximum age is 77 years. In patients who have had thyroid cancer, the age varies in the range of 43.05-14.06 years, the minimum age is 14 years and the maximum age is 73 years.

Table 2. Age & Tumor type

Age	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Benign	30	51,08	30	77	13,68
Carcinoma	40	43,05	14	73	14,06

For  $t = -2.26$  and  $p < 0.05$  ( $p = 0.027$ ) the age of patients with benign thyroid changes is significantly higher than that of patients with thyroid cancer (Table 2.1).

Table 2.1 Age & Tumor Type / Difference

Variable	Mean Carcinoma	Mean Benign	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev. Carcinoma	Std. Dev. Benign
Age	43,05	51,08	-2,26	63	0,027	40	30	14,06	13,68

### 3. Tumor Size & Tumor Type

Table 3 shows descriptive statistics of tumor size in patients with benign thyroid changes and thyroid cancer. In patients with benign changes in the thyroid gland, the size of the tumor varies in the range of 2.02-2.21 cm. The minimum size of the tumor is 0.30 cm and the maximum size of the tumor is 11 cm.

In patients with thyroid cancer, the size of the tumor varies between 2.32 and 1.40 centimeters. The minimum size of the tumor is 0.70 centimeters and the maximum size of the tumor is 7 centimeters.

Table 3. Tumor size & Tumor type

Tumor size	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Benign	30	2,06	0,30	11	2,21
Carcinoma	40	2,32	0,70	7	1,40

Patients who had thyroid cancer for  $Z = 11.67$  and  $p > 0.05$  ( $p = 0.092$ ) had a slightly larger tumor than patients with benign thyroid changes (Table 3.1).

Table 3.1 Tumor Size &amp; Tumor Type / Difference

Variable	Rank Sum Benign	Rank Sum Carcinoma	U	Z	p-level	Valid N Benign	Valid N Carcinoma
Tumor size	701,00	1444,00	376,00	-1,67	0,092	30	40

#### 4. Expression of Ki67

Table 4 shows descriptive statistics on Ki67 expression in patients with benign thyroid changes and thyroid cancer. In patients with benign changes in the thyroid gland, the expression of Ki67 varies in the range  $1.00 \pm 0.50\%$ , the minimum value is 0.0% and the maximum value is 2.0%. In patients with thyroid cancer the expression of Ki67 varies in the range  $8.93 \pm 7.23\%$ , the minimum value is 1.00% and the maximum value is 30.0%.

Table 4. Ki67 expression &amp; Tumor type

Ki67 expression	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Benign	30	1,00	0,0	2,0	0,50
Carcinoma	40	8,93	1,0	30,0	7,23

Patients who had thyroid cancer at  $Z = 55.89$  and  $p < 0.001$  ( $p = 0.000$ ) had significantly higher Ki67 expression than patients with benign thyroid changes (Table 4.1).

Table 4.1 Ki67 Expression &amp; Tumor Type / Difference

Variable	Rank Sum Benign	Rank Sum Carcinoma	U	Z	p-level	Valid N Benign	Valid N Carcinoma
Ki67 expression	390,50	1754,50	65,50	-5,89	0,000	30	40

#### 5. E-cadherin

Table 5. Shows the cross-tabulation between tumor type and e-cadherin.

Out of 30 (40%) benign tumors, in 8 (9.2%) a weak staining intensity was determined, in 4 (4.6%) a medium staining intensity was determined and in 18 (15.4%) a strong staining intensity was determined. Out of 40 (60%) diagnosed papillary thyroid cancers, in 2 (3.1%) a low intensity of staining was determined, in 12 (18.5%) a moderate intensity of staining was determined and in 26 (40.0%) a strong staining intensity was identified.

In the performed cross-tabulation between tumor type and e-cadherin, for Fisher's Exact Test = 6,311 and  $p < 0.05$  ( $p = 0.045$ ) / Monte Carlo Sig, (2-sided) / 0.039 - 0.050 / there is a significant difference in staining intensity between benign and malignant papillary tumors of the thyroid.

Table 5. Tumor type &amp; e-cadherin

		e-cadherin			Total	
		Low staining intensity	Medium staining intensity	High staining intensity		
Type	Benign	Count	8	4	18	30
		%	9,2%	4,6%	24,6%	38,5%
	Carcinoma	Count	2	12	26	40
		%	3,1%	18,5%	40,0%	61,5%
Total		Count	10	16	44	70
		%	12,3%	23,1%	64,6%	100,0%

#### 6. ER receptors

Table 6. shows descriptive statistics of estrogen receptors (ER) in patients with benign thyroid changes and thyroid cancer. In patients with benign thyroid changes, estrogen receptors (ER) vary in the range of 0.48-1, 05%. The minimum value is 0.0% and the maximum value is 5.0%.

In patients with thyroid cancer, estrogen receptors (ERs) range from 18.48 to 21.77%, with a minimum of 0.00% and a maximum of 80.0%.

Table 6. ER receptors &amp; Tumor type

ER receptors	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Benign	30	0,48	0,00	5,00	1,05
Carcinoma	40	18,48	0,00	80,00	21,77

Patients who had thyroid cancer for  $Z = 44.81$  and  $p < 0.001$  ( $p = 0.000$ ) had significantly higher estrogen receptor (ER) values than patients with benign thyroid changes (Table 6.1).

Table 6.1 ER Receptors &amp; Tumor Type / Difference

Variable	Rank Sum Benign	Rank Sum Carcinoma	U	Z	p-level	Valid N Benign	Valid N Carcinoma
ER receptors	468,50	1676,50	143,50	-4,81	0,000	30	40

## DISCUSSION

Papillary carcinomas belong to the group of well-differentiated thyroid cancers. Papillary carcinoma is the most common primary tumor of the thyroid gland and accounts for 70% to 80% of all thyroid cancers. It is more common in women (the ratio of women to men is 2-4: 1) and is less aggressive. Part of papillary thyroid carcinoma can manifest itself aggressively, such as the presence of cervical lymph node metastases, recurrence of the disease itself, distant metastases, and even death [19]. Since thyroid cancer is most common in women in the reproductive period and the incidence falls after menopause [20], for this reason, several studies are based

on research into the influence of reproductive factors and hormones as causes of thyroid cancer [21,22].

Several studies have confirmed the influence of estrogen and its receptors on tumorigenesis and the progression of thyroid cancers. These studies demonstrate that estrogen is a high-risk factor for differentiated thyroid cancers, where estradiol, as the primary female hormone, has also been shown to be a potent stimulator of benign and malignant thyroid cells [23, 24,25].

Ki67 is a type of protein that acts in DNA binding and is present during cell proliferation. As a marker of cell proliferation, many studies are investigating its use in the treatment of tumors. It is mainly located in the cell nucleus and plays a vital role in maintaining a stable DNA structure during mitosis. Ki67 has become an essential indicator of tumor cell proliferation activity. As Ki67 expression increases, the proliferative activity of tumor cells also increases. Ki67 correlates with the degree of differentiation, tumor invasion, metastasis, and prognosis of many tumors. Due to the reasons mentioned earlier, patients with high Ki67 expression have a poor prognosis [17].

Some studies confirm that Ki67 expression is helpful in the differential diagnosis of papillary thyroid cancer [18]. The expression of estrogen receptors and Ki67 in papillary thyroid cancer in relation to benign changes in the thyroid gland was statistically significant.

## CONCLUSION

Estrogen receptors and Ki67 are reliable protein biomarkers for making the distinction between papillary carcinoma and benign thyroid lesions. The expression of these biomarkers could be a valuable indicator for evaluating the disease's clinical course and prognosis.

## REFERENCES

- Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Lett.* 2001;163:143-156.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140: 317-22.
- Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015;21:686-96.
- Antonio De la Vieja, Orsolya Dohan, orlie Levy and Nancy Carrasco. Molecular Analysis of the Sodium/Iodide Symporter: Impact on Thyroid and Extrathyroid Pathophysiology. *Physiological Reviews.* 2000;80:1083-1105
- Grogan, R.H.; Kaplan, S.P.; Cao, H.; Weiss, R.E.; Degroot, L.J.; Simon, C.A.; Embia, O.M.; Angelos, P.; Kaplan, E.L.; Schechter, R.B. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery* 2013, 154, 1436-1446.
- Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L & Strugis EM 2013 Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology and end results registry, 1980-2008. *Thyroid.* 23:103-110.
- Farahati J, Bucsky P, Parlowsky T, Mader U, Reiners. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender and histology. *Cancer.* 80:2156-2162
- Vaiman M, Olevson Y, Sandbank J, et al. Are estrogen receptors alpha detectable in normal and abnormal thyroid tissue. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1753-7
- Dean DS & Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;22:901-911
- Choudhury M, Singh S, Agarwal S, et al (2011). Diagnostic utility of Ki67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule--a cytohistological and radionuclide scintigraphic study. *Indian J Pathol Microbiol,* 54, 472-57. Weihua Z, Andersson S, Cheng G, Simpson ER, Warner M and Gustafsson JA: Update on estrogen signaling. *FEBS Lett* 546: 17-24, 2003
- Chen Y, Klingen TA, Wik E, et al (2014). Breast cancer stromal elastosis is associated with mammography screening detection, low Ki67 expression and favourable prognosis in a population-based study. *Diagn Pathol,* 9, 230
- Ishihara M, Mukai H, Nagai S, et al: Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer: effects of biologic subtype and Ki67 overexpression on survival. *Oncology.* 84:135-140. 2013. View Article : Google Scholar
- Sorbye SW, Kilvaer TK, Valkov A, et al: Prognostic impact of Jab1, p16, p21, p62, Ki67 and Skp2 in soft tissue sarcomas. *PLoS One.* 7:e47068 2012.
- Sorbye SW, Kilvaer TK, Valkov A, et al: Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF- 1R, Ki67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas. *BMC Clin Pathol.* 12:72012. View

Article : Google Scholar : PubMed/NCBI

15. Ciancio N, Galasso MG, Campisi R, et al: Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer. *Multidiscip Respir Med.* 7:292012. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
16. Tam Luan Le, Shannon R. Joseph, Alpha S. Yap. Protein kinase C regulates endocytosis and recycling of E-cadherin. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* Vol. 283, No. 2. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00566.2001>
17. Klintman M, Bendahl PO, Graban D, et al (2010). The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol*, 23, 251-9
18. Aiad HA, Bashandy MA, Abdou AG, et al (2013). Significance of AgNORs and ki67 proliferative markers in differential diagnosis of thyroid lesions. *Pthol Oncol Res*, 19, 167-75
19. Zafon C, Baena JA, Castellvi J, et al (2010). Differences in the form of presentation between papillary microcarcinoma and papillary carcinomas of larger size. *J Thyroid Res*, 2011, 639156.
20. Losordo DW, Isner JM. Estrogen and angiogenesis: a review. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* 2001;21 6-12.
21. Vanderpump MPJ. The epidemiology of the thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.
22. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif.* 2007;40:921-935
23. Eldien MMS, Sbdou AG, Rageh T, Abdelrazek E, Elkholy E. Immunohistochemical expression of ER-alpha and PR in papillary thyroid carcinoma. *Ecancermedical science.* 2017;11:748.
24. Kumar A, Kliende CM, Goldstein. Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors alpha and beta. *International Journal of Oncolog.* 36:1067-80
25. Tanaka K, Sonoo H, Kurebayashi J, Nomura T, Ohkubo S, Yamamoto Y, Yamamoto S. Inhibition of infiltration and angiogenesis by thrombospondin-1 in papillary thyroid carcinoma. *Clinical research.* 2002;8:1125-31.

# DEMENTIA IN OLDER PEOPLE AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM

Gjon Preçi<sup>1</sup>; Iliriana Zekja<sup>2</sup>; Jera Kruja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Community Center of Mental Health of Shkodra district, Albania

<sup>2</sup>University Hospital Center “Mother Theresa” Tirana, Albania

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 287-291

## ABSTRACT

**Introduction:** Dementia refers to a syndrome, which is progressive in nature and leads to deterioration in cognitive function. In 2015, 47.5 million people are estimated to be living with dementia and there are 7.7 million new cases of dementia each year. Dementia is overwhelming not only for the people who have it, but also for their caregivers and families. The study aim was to provide a reliable estimate of dementia prevalence in elderly people in Shkodra district.

**Methods:** This is a cohort study conducted during a period of 2 years from 2017 until to 2019. Diagnose of dementia and all clinical data to each of patients were based on the DSM-V criteria. a multivariate logistic regression was used to correlate the risk factors with presence of dementia. The data are calculated by software SPSS version 20.0 and p-values less than <5% were taken as significant.

**Results:** During 2 years in the Community Center of Mental Health of Shkodra district were presented to get help from neurological medical staff about 556 persons with different mental health problems. Among those patients the prevalence of dementia resulted 7.9% (44 person). The average age of dementia patients result 74±5.7std with minimum 67 and max 85 years old. Male with dementia were most predominant sex compared to female with percentage 63.6% (28) and 36.4% (16) respectively. Most of dementia patients living in urban area 70.45% and others in rural area 29.55%. In these persons, 75% referred at least one of the comorbidities diseases like hypertension, cardiovascular diseases, dyslipidemia, diabetes etc.

**Conclusion:** In Albania dementia is a hidden health issue because of its underestimation in the elderly population, stigmatization, barriers to diagnosis and lack of care for dementia patients. In this study the prevalence resulted 7.9% but with age we see an increase of dementia prevalence. We suggest that the attention of all us, and especially the governments and medical staff awareness should be focus on dementia because already it considered a problem in public health and the aging of population is a worldwide concern.

**Keywords:** dementia, elderly, public health, Shkodra

## INTRODUCTION

Dementia, including Alzheimer's disease, is one of the biggest public health challenges during the last decade. Today, over 35 million people worldwide currently live with the condition and this number is expected to double by 2030 and more than triple by 2050 (1).

Dementia is a progressive deterioration in cognitive functioning that may be due to number of factors, including neurobiological ones (2, 3) and cause the disability and dependency among older adults (4). This mental health problems interfere the activities of daily

living, poor impulse control, inability to follow simple directions, language disturbances, failure to identify objects, inability to think beyond the present, and delusions (3).

Many studies reported the risk for dementia. The most predominant risks are; old age, female gender, hypertension and stroke and low level of education (5-8). Age is the main risk factor for dementia because the world population is aging. Therefore, Cano in a report for Dementia in the Americas, has mention that “An ageing global population has been one of the main events and

defining elements of the 20th century. As a consequence of this ageing process, there are a considerable number of people with dementia worldwide and it will continue to grow, mainly in low- and middle-income countries (LMIC), leading to an enormous increase in the burden associated to the disability and dependence caused for this devastating illness (1). Currently, 58% of all people with dementia live in low- and middle-income countries. This is expected to rise to 71% by 2050.

In Albania there were few previously epidemiologic studies on dementia. In a study conducted by Kruja et al, in 2012, the prevalence of all cause dementia for two cities in Albania (Tirana and Saranda) resulted 1.0% (95% CI 0.8-1.2), and for the gender female were more affected compared to men 1.1% and 0.8% respectively (9).

Based on the World Health Organization data in 2018, Alzheimer's and Dementia Deaths in Albania reached 1,122 or 4.85% of total death. The age adjusted death Rate is 24.48 per 100,000 of population ranks Albania in the 93 places in the world (10, 11). The aim of the present study was to provide a reliable estimate of dementia prevalence in elderly people in Shkodra district, Albania during the 2 last years.

## METHODS

Shkodër is the fifth most populous city of the Republic of Albania and the seat of Shkodër County and Shkodër Municipality. Shkodër is regarded as the traditional capital of northern Albania, also referred to as Gegëria. The architecture of Shkodër is particularly dominated by mosques and churches reflecting the local high degree of religious diversity and tolerance. The city sprawls across the Plain of Mbishkodra between the southern part of Lake Shkodër and the foothills of the Albanian Alps on the banks of Buna, Drin and Kir. Due to its proximity to the Adriatic Sea, Shkodër is affected by a seasonal Mediterranean climate with continental influences (12).

This is a retrospective cohort study conducted during a period of 2 years from 2017 until to 2019. The Community Center of Mental Health of Shkodra district, treats and advises or consulting all patients who present with at least one mental health problem, mainly in the northern areas. Definition of dementia and diagnosis of dementia and all clinical data to each of patients were based on the following codes from the DSM-V and the International Classification of Diseases, tenth revision (ICD10). Medical records containing data on demographics, symptoms,

diagnoses, and prescriptions for all patients that coming to get help in this center. This study population included patients aged at least 65 years who were registered in this center. Prevalence of dementia were defined as dementia patients diagnosed or treated during last two years 2017-2019 in the Community Center of Mental Health. We estimate the dementia prevalence and 95% CI of dementia diagnosis. Descriptive analyses were used for all data and a multivariate logistic regression was used to correlate the risk factors with the presence of dementia. The data are calculated by software SPSS version 20.0 and p-values less than <5% were taken as significant.

## RESULTS

Overall, 556 people have presented to the Community Center of Mental Health of Shkodra district during the 2017-2019, to get help from neurological medical staff for different mental health problems. The prevalence of dementia among those people resulted 44 (7.9%).

The minimum and maximum age in this study resulted 67 and max 85 years old respectively with an average age of dementia patients  $74 \pm 5.7$ std. Regarding the age, all patients were grouped in five categories. In the first category were included all patients in 65 until to 69 years old.

The prevalence of dementia in this category results 6.8%, in second category of age group 70-74 years old, the prevalence results 18.2%, for third category 75-79 years old, the prevalence results 22.7%, for fourth category 80-84 years old the prevalence results 31.8% and for fifth category with age  $\geq 85$ , the prevalence results 20.5%. Male with dementia were most predominant sex compared to female with percentage 63.6% (28) and 36.4% (16) respectively. Most of dementia patients living in urban area 70.45% and others in rural area 29.55%.

Table 1. The demographic distribution of dementia patients

Demographic variables	Frequency	Percentage
Sex		
Women	16	36.4%
Man	28	63.6%
Age		
65-69 years	3	6.8%
70-74 years	8	18.2%
75-79 years	10	22.7%
80-84 years	14	31.8%
$\geq 85$ years	9	20.5%

Living area		
Urban area	31	70.45%
Rural area	13	29.55%
Education level		
Elementary and secondary	15	34.1%
High school	21	47.7%
University	8	18.2%
Life style		
Living alone	9	20.5%
Living with family	35	79.5%
Physical activity		
Yes	13	29.5%
No	31	70.5%
Family history of dementia		
Yes	5	11.4%
No	39	88.6%
Current smoking		
Yes	21	47.7%
No	23	52.3%

Most of our patients had the high school in 47.7% of cases. in second place were the patients that had elementary and secondary level 34.1%, while them with university level were only 18.2%.

Patients were asked about the life style and 20.5% referred that living alone and other with their family 79.5%. Almost 29.5% referred a daily physical activity and others had a sedentary life. Related to the question if their had a family history of dementia, only 11.4% sad yes. About the smoking habits, 47.7% referred a current smoking the others no 52.3%

The medical staff for all patients diagnose with Dementia had evaluated the severity of dementia. After the exam, 22 (50%) of patients resulted in mild dementia, 14 (31.8%) resulted in moderate Dementia and the others patients 8 (18.2%) resulted in severe Dementia. In figure 1 we have presented the distribution of severity of Dementia according to the age groups of our patients.

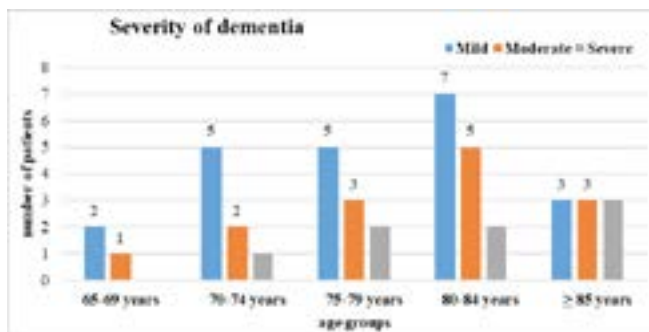


Figure 1. Severity of Dementia according to the age groups of patients

In table below we have analyzed the diagnostic disease and comorbidities that patients with dementia have in the

time that are coming in the Community Center of Mental Health of Shkodra district. With Alzheimer 'Diseases resulted 22 patients and from them 11 presented a mild Dementia, 7 Moderate and 4 Severe Dementia. Patients with Vascular Dementia were 9 patients and from them 4 presented mild Dementia, 3 Moderate and 1 Severe Dementia. Patients with Lewy Body Dementia resulted 3 patients and from them 2 were in mild phase of Dementia and one in Moderate phase. Patients with Frontotemporal Dementia resulted 4 patients and 2 were in mild phase and moderate and severe were 1 respectively, and for the others diagnoses, 6 patients were in mild phase 3 of them, in moderate 2 and in severe 1 patient.

Related to the comorbidities that these patients possessed, hypertension and Diabetes were the most frequent in 10 and 11 patients respectively. Cardiovascular disease had 7 patients, dyslipidemia 3 patients and cerebrovascular diseases 2 patients. We found a significant association between the diagnostic and comorbidities in patients with dementia. P value resulted < 0,05.

Table 2. Severity of Dementia and comorbidities of patients

Variables	Total number	Mild	Moderate	Severe	P value
Diagnostic*	44	22	14	8	0,0001
AD	22	11	7	4	
VaD	9	4	3	2	
LBD	3	2	1	0	
FTD	4	2	1	1	
Other	6	3	2	1	
Comorbidities					0,003
Hypertension	10	6	3	1	
Hyperlipidemia	3	2	1	0	
Diabetes	11	5	4	2	
Heart diseases	7	3	2	2	
Cerebrovascular diseases	2	1	0	1	

\*AD (Alzheimer'Diseases), VaD (Vascular Dementia), LBD (Lewy Body Dementia), FTD (Frontotemporal Dementia), Others

## DISCUSSION

Nowadays the dementia is mention as one of the biggest public health challenges during the last decade, due to the aging of population worldwide. Most studies have reported the incidence and prevalence of dementia in many countries of the world, from the undeveloped

country to the developed countries. The highest incidence is seen in undeveloped countries (13), because most of the risk factors for dementia like education level, live style, diet, etc, influence in the increase of cases. The forecast of dementia over the next 20 years, is scare, due to the high number of people with dementia that will arrived until to 40% for European countries. For the North America forecast is until to 63% increase, in the southern Latin American will be to 77% increase, and an 89% increase in the developed Asia Pacific countries (14).

In our study, the prevalence of Dementia among patients that were presented to get help from neurological medical staff of the Community Center of Mental Health of Shkodra district resulted 7.9% (44/556). This prevalence is lower than another study done in Albania by Kruja et al, in 2012, were the prevalence of dementia resulted 9.6% (15).

The prevalence of dementia rapidly increases from about 2-3% among those aged 70-75 years to 20-25% among those aged 85 years or more. Over this age, there is paucity of data to affirm whether dementia prevalence keeps increasing or stabilizes (13, 16, 17). The average age of dementia patient's results  $74 \pm 5.7$ std with minimum 67 and max 85 years old, and the man were the most predominant sex vs women in percentage 63.6% and 36.4% respectively.

Regarding the severity of Dementia, 22 (50%) of patients resulted in mild phase of dementia, 14 (31.8%) resulted in moderate phase of Dementia and the others patients 8 (18.2%) resulted in severe phase of Dementia.

There are many studies that rad been reported the association between the current smoking, comorbidities and other risk factor that influence in dementia increase (18-20). In study, 75% referred at least one of the comorbidities diseases like hypertension, cardiovascular diseases, dyslipidemia, diabetes etc. a significant association were found between the severity of dementia and comorbidities of patients.

## CONCLUSION

In Albania dementia is a hidden health issue because of its underestimation in the elderly population, stigmatization, barriers to diagnosis and lack of care for dementia patients. In this study the prevalence resulted 7.9% but with age we see an increase of dementia prevalence. We suggest that the attention of all us, and especially the governments and medical staff awareness

should be focus on dementia because already it considered a problem in public health and the aging of population is a worldwide concern.

## REFERENCE

1. ADI/Bupa report, 'Dementia in the Americas: Current and future cost and prevalence of Alzheimer's disease and other dementias', October 2013" [bupa.com/dementia-alz.co.uk](http://bupa.com/dementia-alz.co.uk)
2. Steffens DC and Potter GG. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychological Medicine*. 2008; 38: 163-175.
3. Sherrod RA, Collins A, Wynn S, et al. Dissecting Dementia, Depression, and Drug Effects in Older Adults. *Journal of Psychosocial Nursing*. 2010; 48 (1): 39-4754
4. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia- A meta-analysis. *Neurology*.1998;51(3):728- 733.
5. Launer LJ; Andersen K; Dewey ME; et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia*. *Neurology*, 1999. vol. 52. (pg. 78-84).
6. Ivan CS; Seshadri S; Beiser A; et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004. vol. 35 (pg. 1264-8) 10.1161/01.STR.0000127810.92616.78
7. Nagai M; Hoshide S; Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens*. 2009, vol. 23 (pg. 116-24) 10.1038/ajh.2009.212
8. Ponjoan A, Garre-Olmo J, Blanch J, Fages E, Alves-Cabrato L, et.al. Epidemiology of dementia: prevalence and incidence estimates using validated electronic health records from primary care. *Clin Epidemiol*. 2019; 11:217-228. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S186590>.
9. Kruja J; Beghi E; Zerbi D; Dobi D; Kuqo A; Zekja I; et. al. High Prevalence of Major Neurological Disorders in Two Albanian Communities: Results of a Door-to-Door Survey. *Neuroepidemiology* 2012; 38:138-147. <https://doi.org/10.1159/000336348>
10. World Health Organization. Alzheimers dementia in Albania. <https://causesofdeathin.com/alzheimers-dementia-in-albania/>
11. <https://www.worldlifeexpectancy.com/albania-alzheimers-dementia>
12. Rustja, Dritan; Laçi, Sabri."Hapësira Periurbane e Shkodrës: Përdorimi i Territorit dhe Veçoritë e Zhvillimit Social-Ekonomik" (PDF) (in Albanian). University



- of Tirana (UT). p. 34. Archived from the original (PDF) on 15 January 2020. Retrieved 16 September 2021.
13. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:908915. doi:10.1155/2014/908915.
  14. <https://www.alzint.org/u/dementia-in-the-americas-ENGLISH.pdf>
  15. Kruja J, Beghi E, Zerbi D, Dobi D, Kuqo A, Zekja I, Mijo S, Kapisyzi M, Messina P. High Prevalence of Major Neurological Disorders in Two Albanian Communities: Results of a Door-to-Door Survey *Neuroepidemiology* 2012;38:138-147<https://doi.org/10.1159/000336348>
  16. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, et. al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Alzheimer's Disease International. Lancet.* 2005 Dec 17; 366(9503):2112-7.
  17. Forette F, Boller F. Hypertension and the risk of dementia in the elderly. *Am J Med.* 1991 Mar; 0(3A):14S-19S.
  18. Østergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ, et. al. Associations between Potentially Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Alzheimer's Disease Genetics Consortium., GERAD1 Consortium., EPIC-InterAct Consortium., Larson EB, Powell JF, Langenberg C, Crane PK, Wareham NJ, Scott RA PLoS Med.* 2015 Jun; 12(6):e1001841; discussion e1001841
  19. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimers Dement.* 2014 Jun; 10(3 Suppl):S122-45.
  20. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013 Jun; 31(6):1073-82.

# WORD RECOGNITION PERFORMANCE IN RELATION TO TYPE AND DEGREE OF HEARING LOSS

Lidija Ristovska<sup>1</sup>, Zora Jachova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City General Hospital “8th September”, Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, Skopje, North Macedonia

<sup>2</sup>Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Philosophy, Institute of Special Education and Rehabilitation, Skopje, North Macedonia

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

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 292-297

## ABSTRACT

**Background:** Suprathreshold speech testing provides an impression of how accurately speech is recognized at a typical conversational level. The aim of the study was to evaluate word recognition performance in patients with hearing loss and to determine the presentation level of speech stimuli required to obtain maximum word recognition score (WRS).

**Methods:** This prospective study included a sample of 110 patients with hearing loss, aged 5 to 75 years (mean age of 51.2±19.5 years). Hearing threshold, speech detection threshold, speech recognition threshold and WRS were determined. For statistical data analysis we used Chi-square test with level of significance  $p < 0.05$ .

**Results:** Normal, good, fair, and poor word recognition ability were found in 81.8%, 10.9%, 6.4%, and 0.9%, respectively. WRS > 90% was present in 63.2% cases of mild hearing loss, and it was more common in mild hearing loss compared to moderate and severe hearing loss ( $p < 0.00001$ ). Presentation level of speech stimuli required for maximum WRS in cases of hearing loss was 25-40 dB SL in 52.7%, and < 25 dB SL in 35.4% ( $p = 0.015$ ).

**Conclusions:** Patients with conductive hearing loss have normal word recognition ability, whereas patients with sensorineural and mixed hearing loss have normal, good, fair, and poor word recognition ability. Majority of patients with mild hearing loss have normal word recognition performance. Normal WRSs are also obtained in cases of moderate hearing loss. Presentation level required for maximum WRS is higher in cases of hearing loss in comparison to normal hearing ears.

**Keywords:** speech, word recognition, hearing loss

## INTRODUCTION

Speech audiometry assesses a person's hearing using speech stimuli [1]. It provides information on word recognition. The most common suprathreshold measure is the word recognition score (WRS) and is generally measured in percent correct at a level relative to either the speech recognition threshold (SRT) or an average of pure tone thresholds [2]. The words used for word recognition testing are contained in lists of 50 items that

are phonetically balanced with respect to the relative frequency of occurrence of phonemes in the language [3]. The use of monosyllabic CVC words has the advantage of providing little linguistic context from which to derive information that has been missed [4].

Word recognition testing can be used for a number of purposes. These include the following: to determine the need for amplification, to compare speech recognition performance with a hearing aid to performance without

an aid, to compare different hearing devices, to assess performance longitudinally, to determine the need for auditory training, and to determine the placement within a training curriculum [5, 6]. The expectation regarding hearing aid provision has to be adjusted according to maximum WRS [7].

The two methods available for presentation of stimuli are presentation of speech material with monitored live voice and presentation of recorded materials. Recorded materials are always the method of choice for stimulus presentation. The use of recorded materials allows comparison of test scores between presenters, between test sessions, and with normative data. Most recordings for word recognition testing use a carrier phrase "Say the word ..." followed by the stimulus. The patient then responds by repeating the last word of the sentence [8].

Another important procedural consideration is presentation level. Data from group of subjects with normal hearing showed that by 25-40 dB above the SRT, most subjects achieved 100% word recognition. As the result, the clinical standard was to test patients at this sensation level [3]. Understanding the influence of presentation level on performance is best described by psychometric functions. The percentage of correct responses is plotted against the sound levels. This yields a speech recognition curve, known as the performance-intensity function [9]. Two characteristics can be used to describe a word recognition psychometric function. The first is the location of the function in the Cartesian coordinate system in which the dependent variable percent correct is plotted on the ordinate and the presentation level is plotted on the abscissa. The second characteristic is the slope of the function that expresses the relation between the change in correct recognition performance and the change in the presentation level of the signal [10].

Word recognition scores are generally expected to be 90 to 100% in normal-hearing individuals. The range of WRSs is typically between 80 and 100% with most conductive losses (e.g. otitis media, otosclerosis), but has been found to be as low as 60% in cases of glomus tumor [11]. In patients with conductive hearing loss, the performance-intensity function shows a parallel shift toward higher sound levels, and 100% comprehension is achieved at sufficiently high levels [12].

The range of WRSs for sensorineural losses is anywhere from 0 to 100%, depending on etiology and degree of

hearing loss [11]. Sensorineural hearing loss leads to a flattening of the performance-intensity function. Loss of intelligibility and a decline in speech recognition at higher sound levels are signs of abnormal speech processing like that caused by damage to the cochlea or neural structures [12]. In severe high frequency hearing loss, the curve is very flat because of the difficult recognition of high consonants. Often, no 100% understanding of monosyllables is achieved until the level of discomfort is reached, i.e. a discrimination loss is found [13]. In the case of cochlear hearing loss, the function reaches maximum performance at certain hearing level, and plateaus with increasing presentation level [2]. In the case of retrocochlear hearing loss, there is typical "rollover" in the shape of the function. Rollover is defined as a reduction of word recognition scores that occurs at intensities above the level where maximum WRS is obtained [11].

The aim of the study was to evaluate word recognition performance in patients with different type and degree of hearing loss as well as to determine the presentation level of speech stimuli required to obtain maximum WRS.

## MATERIAL AND METHODS

This prospective study included a sample of 110 patients with hearing loss, 50 males and 60 females, aged 5 to 75 years (mean age of 51.2±19.5 years), examined at the Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, City General Hospital "8th September" Skopje. Inclusion criteria were unilateral or bilateral hearing loss, and all types and degrees of hearing loss. Exclusion criterion was deafness. Pure tone audiometry and speech audiometry were performed with MADSEN Astera2 audiometer and Sennheiser HDA 300 (Sennheiser electronic, Germany) circumaural earphones in sound proof booth. Hearing threshold was obtained with modified Hughson-Westlake technique for frequencies from 125 to 8000 Hz. Normal hearing was defined as thresholds ≤ 20 dB HL for frequencies from 250 to 8000 Hz.

WRS was determined with the recorded speech material: Ristovska and Jachova Monosyllabic Test 1 and Ristovska and Jachova Monosyllabic Test 2. Each test contains 50 phonetically balanced monosyllabic Macedonian words. Presentation level of speech stimuli required to obtain WRS was expressed as sensation level (SL) relative to the SRT. Speech detection threshold (SDT) and SRT were obtained with Ristovska and Jachova Disyllabic Test 3 and

Ristovska and Jachova Disyllabic Test 4. The categories to describe the results from WRS testing were defined similar to Kramer and Brown [14]:

WRS 90-100% - normal/excellent word recognition ability;

WRS 75-89% - slight degree of impairment, good word recognition ability;

WRS 60-74% - moderate degree of impairment, fair word recognition ability;

WRS 50-59% - poor degree of impairment, poor word

recognition ability.

For statistical data analysis we used Chi-square test with level of significance  $p < 0.05$ . The study was approved by the Ethics committee of City General Hospital "8th September" Skopje. The Protocol number of Ethical approval is: 24/89-1/2019.

## RESULTS

A total of 110 patients were surveyed in our study, 12 (10.9%) children, and 98 (89.1%) adults. WRS was determined in cases of normal hearing and hearing loss (Table 1).

Table 1. WRS in normal hearing and different types of hearing loss

WRS (%)	Normal hearing		Conductive		Sensorineural		Mixed		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
90-100	26	11.8	24	10.9	124	56.4	6	2.7	180	81.8
75-89	/	0	/	0	18	8.2	6	2.7	24	10.9
60-74	/	0	/	0	12	5.5	2	0.9	14	6.4
50-59	/	0	/	0	2	0.9	/	0	2	0.9
Total	26	11.8	24	10.9	156	70.9	14	6.4	220	100

Twenty-six patients (23.6%) had unilateral hearing loss, and 84 patients (76.4%) had bilateral hearing loss, so 220 ears were analyzed. WRS is displayed in terms of the type of hearing loss. Normal word recognition ability was found in 81.8%, slight degree of impairment with good word recognition ability was found in 10.9%, moderate degree of impairment with fair word recognition ability was present in 6.4%, and poor degree of impairment with poor word recognition ability was present in 0.9% of all

cases. There was no very poor degree of impairment and very poor word recognition ability (WRS < 50%) in our sample.

WRS is also displayed in terms of the degree of hearing loss (Table 2). Patients with the same degree of hearing loss had different word recognition ability. Majority of patients with mild hearing loss (63.2%) had normal word recognition performance. The obtained WRSs at certain presentation levels were > 90%.

Table 2. WRS in different degree of hearing loss

WRS (%)	Normal hearing		Mild		Moderate		Severe		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
90-100	26	11.8	139	63.2	15	6.8	/	0	180	81.8
75-89	/	0	4	1.8	15	6.8	5	2.3	24	10.9
60-74	/	0	1	0.5	4	1.8	9	4.1	14	6.4
50-59	/	0	/	0	/	0	2	0.9	2	0.9
Total	26	11.8	144	65.5	34	15.5	16	7.3	220	100

The cases of normal WRS in patients with mild hearing loss versus other degrees of hearing loss were displayed (Table 3). A total of 194 ears were included in this analysis. Normal hearing ears were excluded. WRS > 90% was present in 71.6% of cases with mild hearing loss. A statistical analysis with Chi-square test shows that there

is statistically significant difference between the WRS and degree of hearing loss ( $\chi^2 = 100.36$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.00001$ ).

Table 3. WRS in mild hearing loss versus moderate and severe hearing loss

WRS (%)	Mild		Moderate and severe		Total	
	No	%	No	%	No	%
90-100	139	71.6	15	7.7	154	79.4
< 90	5	2.6	35	18	40	20.6
Total	144	65.5	50	22.7	194	100

Chi-square test (p = 0.00001)

Patients with the same degree of hearing loss had different word recognition ability depending on audiometric configuration. Tonal and speech audiograms of patients with right ear mild sensorineural hearing loss are displayed in Figure 1 and Figure 2. There is sloping audiometric configuration in Figure 1, PTA (500, 1000, 2000 Hz) = 27 dB HL, PTA (500, 1000, 2000, 4000 Hz) = 30 dB HL, and WRS = 95%, which means normal word recognition ability.

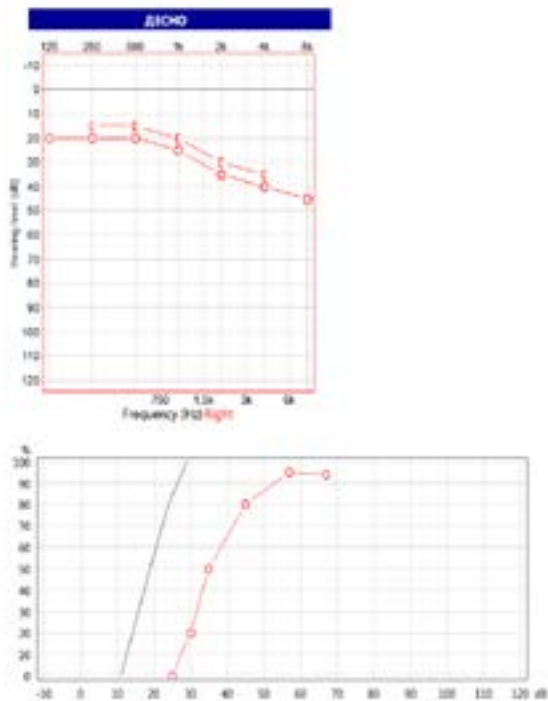


Figure 1. Right ear mild hearing loss and normal word recognition ability (WRS ≥ 90%)

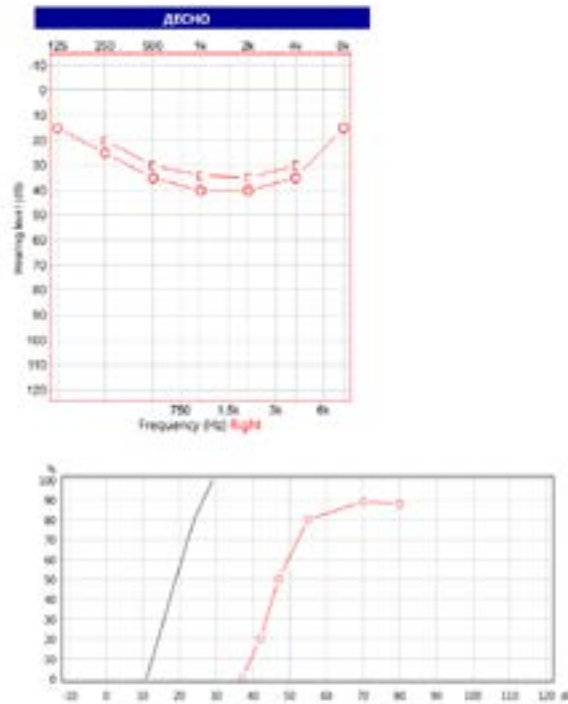


Figure 2. Right ear mild hearing loss and good word recognition ability (WRS < 90%)

Audiometric configuration in Figure 2 is U shaped, PTA (500, 1000, 2000) = 37 dB HL, PTA (500, 1000, 2000, 4000) = 38 dB HL, and WRS = 89%, which means good word recognition ability.

WRS was obtained at different presentation levels. Presentation level of speech stimuli required for maximum WRS is displayed in Table 4. Maximum WRS was obtained at 25-40 dB SL in majority of cases (52.7%).

Table 4. Presentation level of speech stimuli required to obtain maximum WRS

Patient's hearing	< 25 dB SL		25-40 dB SL		Total	
	No	%	No	%	No	%
Normal hearing	17	7.7	9	4.1	26	11.8
Hearing loss	78	35.4	116	52.7	194	88.2
Total	95	43.2	125	56.8	220	100

Chi-square test (p = 0.015)

A statistical analysis with Chi-square test shows that there is statistically significant difference between the presence of hearing loss and presentation level of speech stimuli required to obtain maximum WRS ( $\chi^2 = 5.926$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.015$ ).

## DISCUSSION

We determined the WRS in quiet in cases of normal hearing and hearing loss. The word lists are designed for word recognition testing in children and adults. Majority of patients had sensorineural hearing loss. There was normal word recognition ability in all cases of normal hearing and majority of patients with conductive hearing loss. Okada et al. found that chronic conductive hearing loss was associated with speech intelligibility deficits in patients with normal bone-conduction thresholds [15]. Patients with sensorineural and mixed hearing loss in our study had normal, good, fair, and poor word recognition ability depending on degree of hearing loss. In analysis of the cases of normal WRS in patients with mild hearing loss versus other degrees of hearing loss, we found more common normal word recognition in mild hearing loss. WRSs are correlated with pure tone audiometric thresholds in persons with cochlear losses, but individuals' scores vary considerably depending on the type of damage to the auditory system. If the words are presented at a level high enough to make the speech sounds audible, persons with mild cochlear hearing loss are expected to have high WRSs, and those with severe to profound losses are likely to have fairly low scores [16].

In our study a full 50-word list was used for word recognition testing. A number of studies emphasized the importance of number of words used for suprathreshold testing. In busy audiology practices, sometimes word recognition tests are conducted by using a half-list, or only 25 words. Kim et al. found high test-retest reliability for 25 and 50 test words, but relatively low reliability for 10 words [17].

WRS was also analyzed in terms of the degree of hearing loss. Majority of patients with mild hearing loss had normal word recognition performance. Patients with moderate hearing loss had normal, good, and fair word recognition ability. Patients with severe hearing loss had good, fair, and poor word recognition ability. De Andrade et al. reported 76.1% the mean percentage of correct responses in Speech Recognition Percentage Index test obtained with recorded monosyllables in patients with mild-to-moderate sensorineural hearing

loss [18]. We presented two cases of mild hearing loss with different audiometric configuration. Benefit from speech information in a given frequency region generally decreases as degree of hearing loss in that frequency region increases. Given a similar degree of hearing loss, the configuration of hearing loss also affects the ability to use speech information in different frequency regions [19].

WRS was obtained at different presentation levels. Maximum WRS was obtained at 25-40 dB SL in majority of patients with hearing loss. In cases of normal hearing maximum WRS was obtained at lower presentation level. A percent-correct score at a defined sensation level (25 dB above the SRT) is a basic speech audiometric paradigm that formed the framework for audiologic and aural rehabilitation procedures [3]. Presentation level of 30 or 40 dB SL is generally both, an audible and comfortable listening level for patients, they can both hear the speech and tolerate the level at which it is presented [20]. Routine speech recognition testing at 40 dB SL re: SRT is by no means always the best choice because many patients with sensorineural hearing losses have sloping audiograms, often with pure tone thresholds that are much better for the lower frequencies and much worse for the higher frequencies. The SRT is often similar to the better pure tone thresholds for the low frequencies, and testing at 40 dB above the SRT will often mean that the patient cannot hear many of the higher-frequency cues that are important for accurate speech recognition [11].

## CONCLUSION

Patients with conductive hearing loss have normal word recognition ability, whereas patients with sensorineural and mixed hearing loss have normal, good, fair, and poor word recognition ability. Majority of patients with mild hearing loss have normal word recognition performance. Normal WRSs are also obtained in cases of moderate hearing loss. Presentation level required for maximum WRS is higher in cases of hearing loss in comparison to normal hearing ears.

## REFERENCES

1. Lawson GD, Peterson ME. Speech audiometry. San Diego: Plural Publishing, 2011.
2. McArdle R, Hnath-Chisolm T. Speech audiometry. In: J Katz, M Chasin, K English, LJ Hood, KL Tillery, eds. Handbook of clinical audiology. Philadelphia: Lippin-

- cott Williams & Wilkins, 2015: 61-75.
3. Stach BA. Clinical audiology: an introduction. Clifton Park: Delmar Cengage Learning, 2010.
  4. Coene M, van der Lee A, Govaerts PJ. Spoken word recognition errors in speech audiometry: A measure of hearing performance?. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 932519.
  5. Tye-Murray N. Foundations of aural rehabilitation: children, adults, and their family members. 5th ed. San Diego: Plural Publishing, 2020.
  6. Trimmis N, Papadeas E, Papadas T, Papathanasopoulos P, Goumas, P. A Modern Greek word recognition score test designed for school aged children. *Mediterr J Otol* 2008; 4: 1-8.
  7. Dörfler C, Hocke T, Hast A, Hoppe U. Speech recognition with hearing aids for 10 standard audiograms. *HNO* 2020; 68(Suppl 2): S93-S9.
  8. DeRuiter M, Ramachandran V. Basic audiometry learning manual. 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, 2017.
  9. Bess FH, Humes LE. Audiology: The fundamentals. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
  10. Wilson RH, Carter AS. Relation between slopes of word recognition psychometric functions and homogeneity of the stimulus materials. *J Am Acad Audiol* 2001; 12(1): 7-14.
  11. Gelfand SA. Essentials of audiology. New York: Thieme Medical Publishers, 2016.
  12. Probst R, Grevers G, Iro H. Basic otorhinolaryngology: A step-by-step learning guide. Stuttgart: Thieme, 2006.
  13. Hoth S, Baljić, I. Current audiological diagnostics. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery* 2017; 16: Doc09.
  14. Kramer S, Brown DK. Audiology: science to practice. 3rd ed. San Diego: Plural Publishing, Inc, 2019.
  15. Okada M, Welling DB, Liberman MC, Maison SF. Chronic conductive hearing loss is associated with speech intelligibility deficits in patients with normal bone-conduction thresholds. *Ear Hear* 2020; 41(3): 500-7.
  16. Schlauch RS, Nelson P. Puretone evaluation. In J Katz, M Chasin, K English, LJ Hood, KL Tillery, eds. *Handbook of clinical audiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015: 29-47.
  17. Kim J, Lee J, Lee KW, Bahng J, Lee JH., Choi C-H, Cho SJ, Shin EY, Park J, Test-retest reliability of word recognition score using Korean standard monosyllabic word lists for adults as a function of the number of test words. *J Audiol Otol* 2015; 19(2): 68-73.
  18. de Andrade AN, Iorio MCM, Gil D. Speech recognition in individuals with sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82(3): 334-40.
  19. Hornsby BWY, Johnson EE, Picou E. Effects of degree and configuration of hearing loss on the contribution of high- and low-frequency speech information to bilateral speech understanding. *Ear Hear* 2011; 32(5): 543-55.
  20. Paul PV, Whitelaw GM. Hearing and deafness: An introduction for health and education professionals. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, 2011.

# INCIDENCE AND RISK FACTOR OF CRC IN HOSPITALIZED PATIENTS IN REGIONAL HOSPITAL CENTER, DURRES, ALBANIA

Naim Mediu<sup>1</sup>, Ridvana Mediu (Toska)<sup>2</sup>, Ridvan Alimemeti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chirurgical Wards, Regional Hospital Durrës, Albania

<sup>2</sup>Logos University College, Tirana, Albania

<sup>3</sup>University Hospital Center “Mother Teresa” Tirana, Albania

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 298-302

## ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer is one of the most common diagnosed malignant neoplasms. Based GLOBOCAN 2018 report, the CRC is estimate as the fourth most incident cancer in the world, while cancer of the rectum is the eighth. The objectives of this study were to the evaluate the incidence of CRC patients and estimation of the associated risk factors that influence in this disease during one decade.

**Methods:** This paper presents a descriptive and cohort retrospective study of the CRC's patients admitted to the Regional Hospital Durres, in Albania. In total are included 238 patients who have been treated in hospital from January 2010 until to December 2019. The record files of all patients with CRC who received medical care at regional hospital regardless of the stage of CRC at the time of diagnosis or treatment during this time were analyzed by statistical package for social science (SPSS) version 21. A multivariable logistic regression was used for the potential correlation. A  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results:** Among 238 patients hospitalized and treated in the surgeon wards for CRC during 2010 until to 2019, the average incidence resulted 8.23%. the minimum incidence was for 2010 and maximum for 2019. The patients age varied from 40 years old as min age until to max 88 years old with average age  $78 \pm 6.8$ std. The malignancy was increase with aging of patients and specifically from 1.3% for age group of 40-49 years until to 39.1% for age group  $\geq 80$  years old. In our study the male (53.3%) were the most of predominant sex compared to female (46.7%) with significant association for  $p$  value  $< 0.05$ . Based on multivariate logistic regression a significance association were found for some of risk factor for CRC (aging, gender, education level, living alone, BMI and sedentary life). The  $p$  value in all these risk factor resulted  $< 0.05$ .

**Conclusion:** CRC incidence rises with aging of our patients, but meantime we seen the new cases before the age 50 years old. For this early-onset of CRC, the health care providers should be investigating the cancer family history in the younger population, especially in them with aged under 40 years. We suggest a national screening of population for CRC, and evaluation of risk factors that influence in this problem. That will help the authority to prevention measures and to efforts directed of some of these factor's management that could influence outcomes regarding in saving life.

**Keywords:** incidence CRC, risk factor, hospitalized patients



## INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC; combined cancers of the colon, rectum, and anus) is one of the most common diagnosed malignant neoplasms (1). Based on report of GLOBOCAN 2018 the estimation for colon cancer is the fourth most incident cancer in the world, while cancer of the rectum is the eighth. Meantime all CRCs together are the third most commonly diagnosed form of cancer globally, comprising 11% of all cancer diagnoses. (2, 3).

Yue and Pengfei in their research about the Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040 report that CRC accounts for 10% of global cancer incidence and 9.4% of cancer deaths, just lower than lung cancer that comprises 18% of deaths. The global number of new CRC cases is predicted to reach 3.2 million in 2040, based on the projection of aging, population growth, and human development (4).

In the United States, colorectal cancer is the third most common cancer diagnosed in both men and women. The American Cancer Society's estimates for the number of colorectal cancer cases in the United States for 2021 are: 104,270 new cases of colon cancer and 45,230 new cases of rectal cancer. CRC is the second most common cause of cancer deaths when men and women are combined. It's expected to cause about 52,980 deaths during 2021 (5,6).

Most cases of CRC are detected in Western countries and its incidence in these countries is increasing year by year. Probability of colorectal cancer suffering is about 4%-5% and the risk for developing of this disease is associated with personal features or habits such as age, chronic disease history and lifestyle. In this context, the gut microbiota has a relevant role, and dysbiosis situations can induce colonic carcinogenesis through a chronic inflammation mechanism (7).

CRC incidence has been steadily rising worldwide, especially in developing countries that are adopting the "western" way of life. Obesity, sedentary lifestyle, red meat consumption, alcohol, and tobacco are considered the driving factors behind the growth of CRC (8).

The estimated numbers of new CRC cases and CRC deaths in 11 Balkan countries in 2018 for a total population of 143,836,740 citizens, was 56,960 new cases of CRC, while the total number of CRC deaths was 30,166 (9). The highest number of new CRC cases was in Turkey, Romania and Greece (9).

The increase in CRC incidence is mainly attributed to the

elevated exposure to environmental risk factors resulting from shifting lifestyle and diet toward westernization (10; 11). According to GLOBOCAN in 2018 new CRC cases and related deaths in Albania were 374 (4.51) 186 (3.96) respectively (12, 13). For the higher number of new cases worldwide we committed this study with the objectives the evaluation of the incidence and prevalence of CRC patients and estimation of the associated risk factors that influence in this disease between one decade (2010 until to 2019).

## METHODS

This paper presents a descriptive and cohort retrospective study of the CRC's patients admitted to the Regional Hospital Durres, in Albania during one decade period. Regional Hospital Durres is the second hospital in our country which offers many specialties for the treatment and management of many types of diseases and pathologies. This hospital is located in the municipality of Durrës. Durres is bordered on the west by the Adriatic Sea, on the north by the municipality of Kurbin, on the east by the municipalities of Kruja, Vora and Shijak and on the south by the municipality of Kavaja. According to the 2011 census, population is estimate about 175,110 people that live in the territory of the new municipality of Durrës, while according to the civil registry the resident population is about 299,989 people (14). Meanwhile, based on INSTAT data the population of Durres district is 290,697 people (147,136 male and 143,561 female) (13). Census data is 517 inhabitants km<sup>2</sup> while according to the Civil Registry is 680 inhabitants km<sup>2</sup>. This municipality consists of six administrative units, which are: Durrës, Sukthi, Ishmi, Katundi i Ri, Rrashbulli and Manëz. All units of the new municipality are part of the Durrës district. In the territory of the new municipality there are three cities, Durrës, Sukth and Manëz as well as 39 villages (14).

In total are included 238 patients who have been treated in hospital from January 2010 until to December 2019. The record files of all patients with CRC who received medical care at regional hospital regardless of the stage of CRC at the time of diagnosis or treatment during this time were analyzed. The data of patients included information on demographics, clinical sign, diagnosis, therapy, inpatient/outpatient care, pathology and grade of tumour and TNM staging.

Data were analyzed using the statistical package for social science (SPSS) version 21, and summarized using

descriptive statistics of frequency, as well as mean and standard deviation. For the univariable analysis, we used the chi-square and Fisher exact tests for categorical variables and Student t test and Mann-Whitney U test for continuous variables. Multivariable logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) adjusted for the potential correlation between the risk factors: gender, age, and other risk factors. A  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

The number of patients with CRC during one decade in Regional Hospital Durres in Albania between January 2010 until to December 2019 is estimated to 238 patients. In table below we have presented the incidence and prevalence during the years (table 1).

Table 1. The incidence and prevalence of patients with CRC

Years	Number of cases with CRC	Incidence*	Prevalence
2010	17	5.9	7.14
2011	22	7.6	9.24
2012	20	6.9	8.4
2013	28	9.7	11.76
2014	25	8.6	10.5
2015	27	9.3	11.34
2016	19	6.2	7.98
2017	25	8.6	10.5
2018	26	9.0	10.9
2019	29	10.0	12.18

\* The calculation of incidence is based on INSTAT data about the number of populations of Durres district for 100.000 persons.

In the figure we we have presented the incidence and prevalence during the years for all patients admitted to the surgeon ward in the regional hospital of Durres.

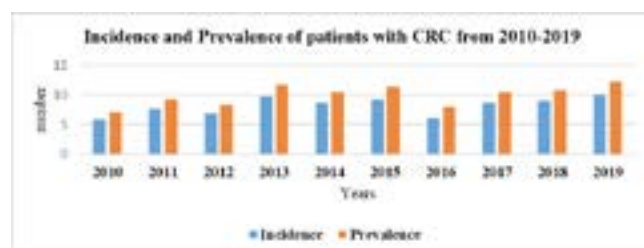


Figure 1. The incidence and prevalence of patients with CRC from 2010-2019

In our study the male (53.3%) were the most of

predominant sex compared to female (46.7%) with significant association for  $p$  value  $< 0.05$ .

The patients age varied from 40 years old as min age until to max 88 years old with average age  $78 \pm 6.8$ std. The malignancy was increase with aging of patients. The age group of 40-49 presented the lower number of patients with CRC, with only 1.3% of all patients. Patients age group 50-59 years old presented 20.6% of patients, them with age group 60-69 years old presented 30.0%, age group 70-79 years old 34.0%. meantime the age group  $\geq 80$  years old presented the highest number of patients with 39.1%.

Patients with CRC based on the living are resulted as follow; form rural area 64.7% and from urban area 35.3%.

Regarding the education level, 18.9% of patients referred the elementary and secondary level, 60.1% referred high school level and 21% referred the university level. Only 20.6% of patients were in employment while the others were retired 79.4%.

Our patients presented a mass body index different, where patients with BMI less than 25 were 10.1% of patients, in BMI 25-30 were 68.5% of patients and them with more than 30 BMI were 21.4%.

As for life style among our patients, 14.7% referred that living alone, and 85.3% living with their family. Related to the daily activity or physical activity, only 31.9% referred that have a regularly physical activity, and the others living in sedentary life (table 2).

Table 2. The demographic data of patients with CRC

Variables	Frequency	Percentage
Gender		
Female	112	46.7%
Male	126	53.3%
Age groups		
40-49 years old	3	1.3%
50-59 years old	12	20.6%
60-69 years old	49	30.0%
70-79 years old	81	34.0%
$\geq 80$ years old	93	39.1%
Living area		
Rural	154	64.7%
Urban	84	35.3%
Education level		
Elementary and Secondary	45	18.9%
High school	143	60.1%
University	50	21%

Employment status		
Yes	49	20.6%
No	189	79.4%
BMI		
<25	24	10.1%
25-30	163	68.5%
More than 30	51	21.4%
Life style		
Alone	35	14.7%
With family	203	85.3%
Physical activity		
Yes	76	31.9%
No	162	68.1%

## DISCUSSION

The incidence of CRC among 238 patients hospitalized and treated in the surgeon during 2010 until to 2019, resulted 8.23%. This incidence is lower that a study conducted in Serbia for the period 2014–2018, the 5-year prevalence rate of CRC in Serbia was estimated at 17.82/10,000 inhabitants (15,611 cases among 8,762,022 inhabitants) (9).

Wei et al, in their study found that the incidence of CRC in young adults in the USA increased annually, so for age group of 40–49 years the incidence resulted 1.8% (16). We have analyzed the age data of each patient, and the lowest prevalence resulted for the age 40–49 years in 1.3% of total cases. With the aging of patients, we have an increase of prevalence that arrived until to 39.1% for them with age  $\geq$  80 years old.

More males develop CRC, with age-standardized rates of 86.1 per 100,000 males compared to 56.9 per 100,000 females in the UK in 2014 (which equates to 22,844 male and 18,421 female new cases annually) (17). Also, another study reported male with a higher attributable percentage for developed CRC than in females (18). In our study we have a predominance of males compared to female in percentage 53.3% and 46.7% respectively and with significant association for p value  $<$  0.05.

The higher number of patients with colorectal cancer in well-developed countries is connected with predisposition to carcinogenesis: low physical activity, high calorie and fat diet, obesity and a sedentary lifestyle (19). Fasting plasma glucose can also be controlled mainly through physical activity and healthy diets (20, 21).

We have evaluated and some of risk factor that influence in increase of CRC among population. So, we have

collected data about the education level, employment status, BMI and life style or physical activity.

Based on multivariate logistic regression a significance association were found for some of risk factor for CRC (aging, gender, education level, living alone, BMI and sedentary life). The p value in all these risk factor resulted  $<$ 0.05.

## CONCLUSION

CRC incidence rises with aging of our patients, but meantime we seen the new cases before the age 50 years old. For this early-onset of CRC, the health care providers should be investigating the cancer family history in the younger population, especially in them with aged under 40 years. We suggest a national screening and prevention programs of population for CRC, and evaluation of risk factors that influence in this problem. That will help the authority to prevention measures and to efforts directed of some of these factor's management that could influence outcomes regarding in saving life.

## REFERENCE

1. World Health Organization. Global Health Observatory Data. Available online at: <https://www.who.int/gho/database/en/> (accessed July 7, 2019).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 02 November 2018.
4. Yue Xi; Pengfei Xu. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021 Jul 6;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021. 101174.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2021.
6. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020.
7. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197. PMID: 28106826; PMCID: PMC5297828.

8. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr; 66(4):683-691.
9. Vekic B, Dragojevic-Simic V, Jakovljevic M, et al. A Correlation Study of the Colorectal Cancer Statistics and Economic Indicators in Selected Balkan Countries. *Front Public Health*. 2020; 8:29. Published 2020 Feb 18. doi:10.3389/fpubh.2020.00029.
10. N. Keum, E. Giovannucci. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 16 (2019), pp. 713-732.
11. N. Murphy, V. Moreno, D.J. Hughes, L. Vodicka, P. Vodicka, E.K. Aglago, M.J. Gunter, M. Jenab. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol. Asp. Med.*, 69 (2019), pp. 2-9.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6):394-424.
13. Global Cancer Observatory Cancer Today. Available online at: <https://gco.iarc.fr/> (accessed July 7, 2019).
14. <https://www.durres.gov.al/bashkia/rajonet/673-profil-i-bashkisë-durrës>
15. <http://www.instat.gov.al/al/temat/treguesit-demografik>
16. Ting Wei; Peng Luo; Xiaoli Zhang; Weiliang Zhu; Jian Zhang. Comparison of the incidence of colorectal cancer in young adults between the USA and Europe. *Gut* 2020; 69:1540-1542. doi:10.1136/gutjnl-2019-319391
17. CRUK. Bowel cancer incidence statistics. 2017. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence#heading-One>.
18. Afshin A; Forouzanfar MH; et al. GBD 2015 Obesity Collaborators Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017; 377: 13-27
19. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem*. 2006 Mar; 17(3):145-56.
20. Hawkes C; Smith TG; Jewell J; et al. Smart food policies for obesity revention. *Lancet*. 2015; 385: 2410-2421
21. Balk EM; Earley A; Raman G; Avendano EA; Pittas AG; Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force combined diet and physical activity promotion programs to prevent diabetes. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 437-451

# ЗНАЧЕЊЕТО НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИОТ СТАТУС НА СТОМАТОЛОЗИТЕ ВО ДОМЕНОТ НА ДЕНТАЛНИОТ ТУРИЗАМ

Наташа Павлоска<sup>1</sup>, Никола Оровчанец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Висока медицинска школа-Битола, „Универзитет Свети Климент Охридски“-Битола

<sup>2</sup>Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 303-308

## АБСТРАКТ

**Вовед:** Американската Дентална Асоцијација (ADA) со резолуцијата 28Н-2008, го дефинира денталниот туризам како чин на патување во туѓа држава, заради добивање стоматолошки третмани. Најважни привлекувачки 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. Во Европа, водечки дестинации за дентален туризам се Унгарија, Полска, Шпанија, Бугарија, Турција. На глобално ниво Индија е лидер во сегментот на давање стоматолошки услуги. Во Република Северна Македонија, денталните услуги за пациентите од странство обработувани се во мал обем. **Цел:** Студијата има цел да укаже на одредени искуства од работата со пациенти од странство во доменот на денталниот туризам во Република Северна Македонија, според специјалистичкиот статус на докторите. **Материјал и методи:** Истражувањето преставува студија на пресек (cross sectional study) спроведена во периодот од 15.02.2018 до 14.02.2019 година. Примерокот го сочинуваа 217 доктори по стоматологија кои беа контактирани по електронски пат. Беше користен нестандардизиран анкетен прашалник. Истиот беше аплициран со Google Forms услугата, а беше пополнуван преку интернет прегледник. Статистичката анализа беше направена во статистички програм SPSS 22.0. **Резултати:** Беа анализирани одговорите на 217 доктори по стоматологија, 146(67,28%) неспецијалисти и 71(32,72%) специјалисти. Во анализата според години искуство во лекување на странци, најголемиот број од испитаниците 81(37,33%) изјавиле дека искуството во лекување странци им изнесува 0-5 години. За Pearson Chi square = 11,32 и  $p < 0,05$  ( $p = 0,023$ ) утврдена е сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и годините на искуство во работењето со странци. Во анализата според процент на странци во вкупниот број на пациенти, најголем дел од докторите по стоматологија 147(67,74%), изјавиле дека 1-20% од нивните пациенти се странци. Во анализата според удел на странци во вкупен приход на ординацијата, 119(54,84%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход изнесувал 1-20%. Во анализата според уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи 98(46,2%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 1-20%. **Заклучок:** Анализата покажува дека докторите по дентална медицина лекуваат странци повеќе години, што значи дека во Република Северна Македонија постои дентален туризам. Сепак, уделот на странците во вкупниот број пациенти, вкупниот приход на ординацијата и уделот на дијаспората, најчесто изнесува 1-20%.

Клучни зборови: дентален туризам, дентален турист, одредени искуства

## ВОВЕД

Американската Дентална Асоцијација (ADA) со резолуцијата 28Н-2008, го дефинира денталниот туризам како чин на патување во туѓа држава, заради добивање стоматолошки третмани (1).

За денталниот туризам значајни се привлекувачките фактори кои го привлекуваат пациентот, односно денталниот турист (2). Најважни привлекувачки 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 (3).

Главни фактори на денталниот туризам во ЕУ се: пониската цена, пократкото време на чекање и довербата во стручноста и здравствениот систем (4). На американскиот континент факторите што го одредуваат денталниот туризам се: однос цена/услуга, капацитет за давање на услуги, технологија, време на чекање, доверба во здравствен систем и урбан имиџ (5). За американското население кое живее вдолж границата со Мексико, немањето здравствено осигурување е главен принуден мотив за дентален туризам (6).

Во Европа, водечка дестинација за дентален туризам е Унгарија, која учествува со 39% во овој пазар, Полска со 32%, Шпанија со 7%, Бугарија со 7% и Турција со 15% (7). Во Унгарија, прекуграничната мобилност стихијно започнала во деведесетите години на минатиот век, со доаѓање на пациенти од соседните држави, Австрија и Германија, а денес, емитивни земји се и другите богати држави од Западна Европа (7-9). Оваа експанзија се должи и на споредни мотивирачки фактори за европските дентални туристи, а тоа се културно-историските знаменитости и нискобуџетните летови до главниот град, поради што Будимпешта се нарекува «дентална престолнина» на Европа (7,8).

Во сегментот на давање стоматолошки услуги, Индија е супериорен лидер на глобално ниво, а потоа се посочуваат Костарика, Мексико, Унгарија, Полска, Романија, Литванија, Хрватска и Србија. Денталните туристи, најчесто се пациенти од развиените западни земји (10). Речиси истовремено, приматот во денталниот туризам го има Мексико, поради близината со САД, од каде доаѓаат 25% од вкупниот број дентални туристи во светот. Второто место го делат Индија и Унгарија. Додека Унгарија ги опслужува европските пациенти, Индија ја посетуваат азиските, а обете земји делат и

дел од денталните туристи од САД (11).

Во текот на светската економска рецесија, денталниот туризам е единствена гранка во туризмот, која не забележала негативен тренд. Опстојувањето и функционирањето на овој вид на туризам преставува куриозитет за економските и здравствените експерти (12-13).

Цел на студијата е да се укаже на одредени искуства од работата со пациенти од странство во доменот на денталниот туризам во Република Северна Македонија според специјалистички статус на стоматолозите.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Истражувањето преставува студија на пресек (cross sectional study) спроведена во периодот од 15.02.2018 до 14.02.2019 година. Примерокот беше добиен по метод на случаен избор, согласно однапред утврдени инклузиони критериуми и тоа: активен доктор на стоматологија, вработен / сопственик на стоматолошка ординација, сопственик на електронска адреса и спремност и желба за учество во истражувањето. Примерокот го сочинуваа 217 доктори по стоматологија кои беа контактирани по електронски пат. Беше користен нестандардизиран анкетен прашалник. Истиот беше аплициран со Google Forms услугата, а беше пополнуван преку интернет прегледник.

## СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Анализата беше направена во статистички програм SPSS 21.0.

Кај сериите со атрибутивни белези беа одредувани проценти на структура. Асоцијацијата помеѓу специјалистичкиот статус на стоматолозите и години на лекување, процент од вкупниот број на пациенти кој го сочинуваат странци, уделот кој го имаат странците во вкупниот приход на ординацијата и уделот во вкупниот број странски пациенти на дијаспората, беше анализиран со Pearson Chi square test. Статистичка значајност беше одредувана за  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

За анализа на искуствата од работа со пациенти од странство, обработени се повеќе прашања и тоа: а) Колку години лекувате странци?; б) Колкав процент од вкупниот број Ваши пациенти го сочинуваат странци?; в) Колкав удел имаат странците во вкупниот

приход на ординацијата?; и г) Колкав удел во вкупниот број странски пациенти имаат нашите иселеници (дијаспората)?.

Беа анализирани одговорите на 217 доктори по стоматологија, 146 (67,28%) неспецијалисти и 71 (32,72%) специјалисти (Табела 1.).

Во анализата според години искуство во лекување на странци, најголемиот број од испитаниците 81 (37,33%) изјавиле дека искуството во лекување странци им изнесува 0-5 години, потоа 61 (28,11%) имале искуство помеѓу 6-10 години, 43 (19,82%) биле со искуство од 11-15 години, од 16-20 години искуство во лекување на странци имале 18 (8,29%) а 14 (6,45%) од испитаниците имале искуство повеќе од 21 година. Кај неспецијалистите најголемиот број од испитаниците 64 (43,84%) изјавиле дека искуството во лекување странци им изнесува 0-5 години, потоа 41 (28,08%) имале искуство помеѓу 6-10 години, 22 (15,07%) биле со искуство од 11-15 години, од 16-20 години искуство во лекување на странци имале 10 (6,85%) а 9 (6,16%) од испитаниците имале искуство повеќе од 21 година. Кај специјалистите 17 (23,94%) изјавиле дека искуството во лекување странци им изнесува 0-5 години, потоа 20 (28,17%) имале искуство помеѓу 6-10 години, 21 (29,58%) биле со искуство од 11-15 години, од 16-20 години искуство во лекување на странци имале 8 (11,27%) а 5 (7,04%) од испитаниците имале искуство повеќе од 21 година. За Pearson Chi square = 11,32 и  $p < 0,05$  ( $p = 0,023$ ) утврдена е сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и годините на искуство во работењето со странци.

Во анализата според процент на странци во вкупниот број на пациенти, најголем дел од докторите по стоматологија 147 (67,74%), изјавиле дека 1-20% од нивните пациенти се странци, потоа 41 (18,89%) според кои, странци биле 21-40% од вкупниот број на пациенти, 13 (5,99%) изјавиле дека 41-60% од нивните пациенти се странци, потоа 9 (4,15%) според кои, странци биле 61-80% од вкупниот број на пациенти а 7 (3,23%) од докторите по стоматологија изјавиле дека странци биле 81-100% од пациентите кои ги третираат. Кај неспецијалистите најголемиот број од испитаниците 100 (68,49%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 1-20% од сите пациенти, 23 (15,75%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 21-40% од сите пациенти, 8 (5,48%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 41-60% од сите пациенти, 9 (6,16%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 61-80% од сите пациенти а 6 (4,11%)

од докторите по стоматологија изјавиле дека странци биле 81-100% од пациентите кои ги третираат. Кај специјалистите 47 (66,20%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 1-20% од сите пациенти, 18 (25,35%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 21-40% од сите пациенти, 5 (7,04%) изјавиле дека пациенти од странство им биле 41-60% од сите пациенти а 1 (1,41%) од докторите по стоматологија изјавил дека странци биле 81-100% од пациентите кои ги третираат. За Pearson Chi square = 8,02 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,09$ ) нема сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и изјавата за процентот на странци во вкупниот број на пациенти.

Во анализата според удел на странци во вкупен приход на ординацијата, 119 (54,84%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход изнесувал 1-20%, потоа 51 (23,5%) според кои овој удел изнесувал 21-40% од приходот, 25 (11,52%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход изнесувал 41-60%, 14 (6,45%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход изнесувал 61-80% а 8 (3,69%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход изнесувал 81-100%. Кај неспецијалистите најголемиот број од испитаниците 74 (50,68%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 1-20%, 36 (24,66%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 21-40%, 18 (12,33%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 41-60%, 11 (7,53%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 61-80% а 7 (4,79%) докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 81-100%. Кај специјалистите најголемиот број од испитаниците 45 (63,38%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 1-20%, 15 (21,13%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 21-40%, 7 (9,86%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 41-60%, 3 (4,23%) изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 61-80% а 1 (1,41%) доктор по стоматологија изјавил дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесувал 81-100%. За Pearson Chi square = 4,21 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,38$ ) нема сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и изјавата за уделот на странците во вкупниот

приход на ординацијата.

Во анализата според уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи 98 (46,2%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 1-20%, потоа 29 (13,36%) според кои овој удел изнесувал 21-40%, 26 (11,98%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 41-60%, 22 (10,14%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 61-80% а 42 (19,35%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 81-100%. Кај неспецијалистите најголемиот број од испитаниците 66 (45,21%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 1-20%, потоа 24 (16,44%) според кои овој удел изнесувал 21-40%, 14 (9,59%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 41-60%,

14 (9,59%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 61-80% а 28 (19,18%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 81-100%. Кај специјалистите најголемиот број од испитаниците 32 (45,07%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 1-20%, потоа 5 (7,04%) според кои овој удел изнесувал 21-40%, 12 (16,98%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 41-60%, 8 (11,27%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 61-80% а 14 (19,72%) од докторите по стоматологија изјавиле дека уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи изнесувал 81-100%. За Pearson Chi square = 5,42 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,25$ ) нема сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и изјавата за уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи.

Табела 1. Анализа на одговори на селектирани прашања според специјалистички статус

Прашања	Специјалист			p	
	не	да	вкупно		
<b>Колку години лекувате странци?</b>					
0-5 години	Број %	64 43,84%	17 23,94%	81 37,33%	Pearson Chi square: 11,321; df=4; p=0,0232* * сигнификантно за p<0,05
6-10 години	Број %	41 28,08%	20 28,17%	61 28,11%	
11-15 години	Број %	22 15,07%	21 29,58%	43 19,82%	
16-20 години	Број %	10 6,85%	8 11,27%	18 8,29%	
повеќе од 21 година	Број %	9 6,16%	5 7,04%	14 6,45%	
<b>Колкав процент од вкупниот број Ваши пациенти го сочинуваат странци?</b>					
1-20%	Број %	100 68,49%	47 66,20%	147 67,74%	Pearson Chi-square: 8,018; df=4; p=0,0909
21-40%	Број %	23 15,75%	18 25,35%	41 18,89%	
41-60%	Број %	8 5,48%	5 7,04%	13 5,99%	
61-80%	Број %	9 6,16%	0 0%	9 4,15%	
81-100%	Број %	6 4,11%	1 1,41%	7 3,23%	
<b>Колкав удел имаат странците во вкупниот приход на ординацијата?</b>					
1-20%	Број %	74 50,68%	45 63,38%	119 54,84%	Pearson Chi-square: 4,206; df=4; p=0,3788
21-40%	Број %	36 24,66%	15 21,13%	51 23,50%	
41-60%	Број %	18 12,33%	7 9,86%	25 11,52%	
61-80%	Број %	11 7,53%	3 4,23%	14 6,45%	
81-100%	Број %	7 4,79%	1 1,41%	8 3,69%	
<b>Колкав е делот на дијаспората од вкупниот број на странски пациенти?</b>					
1-20%	Број %	66 45,21%	32 45,07%	98 45,16%	Pearson Chi-square: 5,426; df=4; p=0,2463
21-40%	Број %	24 16,44%	5 7,04%	29 13,36%	
41-60%	Број %	14 9,59%	12 16,98%	26 11,99%	
61-80%	Број %	14 9,59%	8 11,27%	22 10,14%	
81-100%	Број %	28 19,18%	14 19,72%	42 19,35%	
Вкупно		146	71	217	



## ДИСКУСИЈА

Денталниот туризам е важен сектор на растечката индустрија за здравствен туризам и тој преставува подкатегија на медицинскиот туризам. (15) Иако може да се најде сличност помеѓу географските движења на денталните и медицинските туристи, сепак постојат есенцијални разлики помеѓу денталниот и медицинскиот туризам. Една од главните разлики, се состои во тоа што, здравствените проблеми на денталните туристи се помалку итни и животозагрозувачки, во однос на оние на медицинските туристи. (16) Знаењата поврзани за денталниот туризам се многу ограничени. (17,18) Еден од првите извештаи од оваа област, е објавен во Германија во 2003 година и е пропратен со мал обем на објавена литература што се појавува по 2007 година. Сепак, сите овие публикации се оценети како ограничени по обем и методологија. (19)

За територијата на Република Северна Македонија, проблемот на денталните услуги за пациентите од странство или генерално прашањето на денталниот туризам е само инцидентно обработувано. Резултатите од нашето истражување укажуваат дека најголем број 64 (43,84%) од докторите по општа стоматологија имаат искуство со давањето на дентални услуги на пациенти од странство од 0-5 години, а најголем број 21 (29,58%) на специјалисти по некоја од стоматолошките гранки имаат искуство со давањето на дентални услуги на пациенти од странство од 11-15 години. Искуство со давањето на дентални услуги на пациенти од странство повеќе од 21 година имале 9 (6,16%) неспецијалисти и 5 (7,04%) специјалисти. За  $p < 0,05$  утврдена е сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и годините на искуство во работењето со странци. Слични истражувања се направени меѓу стоматолозите во Хрватска (2), Унгарија (8) и Хонг Конг (14).

Кога е во прашање колкав процент од вкупниот број на пациенти го сочинуваат странци, во нашето истражување најголем број 100 (68,49%) од стоматолозите неспецијалисти одговориле дека изнесува 1-20%, одговорот е идентичен кај 47 (66,20%) специјалисти. Само мал број 6 (4,11%) на неспецијалисти и 1 (1,41%) специјалист изјавиле дека процентот од вкупниот број на пациенти кој го сочинуваат странци изнесува 81-100%. За  $p > 0,05$  не е најдена сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и изјавата за процентот на странци во вкупниот број на

пациенти.

Во однос на прашањето колкав удел имаат странците во вкупниот приход на ординацијата, најголем број 74 (50,68%) неспецијалисти и 45 (63,38%) специјалисти одговориле дека изнесува 1-20%. Мал број 7 (4,79%) на неспецијалисти и 1 (1,41%) специјалист изјавиле дека уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата изнесува 81-100%. За  $p > 0,05$  не е најдена сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и изјавата за уделот на странците во вкупниот приход на ординацијата.

Најголем број 66 (45,21%) неспецијалисти и 32 (45,07%) специјалисти изјавиле дека делот на дијаспората од вкупниот број на странски пациенти изнесува 1-20%. Кај 28 (19,18%) неспецијалисти и 14 (19,72%) специјалисти делот на дијаспората од вкупниот број на странски пациенти изнесува 81-100%. За  $p > 0,05$  не е најдена сигнификантна асоцијација помеѓу специјалистичкиот статус и изјавата за уделот на дијаспората во вкупниот број на странски туристи.

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 (2).

## ЗАКЛУЧОК

Резултатите од истражувањето укажуваат дека денталниот туризам има важно влијание на активностите во стоматолошките ординации. Анализата покажува дека докторите по дентална медицина лекуваат странци повеќе години, што значи дека во Република Северна Македонија постои дентален туризам. Сепак, уделот на странците во вкупниот број пациенти, вкупниот приход на ординацијата и делот на дијаспората, најчесто изнесува 1-20%. Резултатите од ова истражување укажуваат дека постои реална основа за развој на долгорочна, квалитетна и конкурентна национална стратегија за дентален туризам во Република Северна Македонија.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Buneta N. Poduzetničke strategije u dentalnom turizmu u Republici Hrvatskoj [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Ekonomski fakultet; 2016 [pristupljeno 27.03.2019.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:148:257342>
  3. Adams K, Snyder J, Crooks VA. The Perfect Storm: What's Pushing Canadians Abroad for Dental Care? *J Can Dent Assoc.* 2017;83:h10.
  4. European Hospital and Healthcare Federation (HOPE). Medical Tourism Report. HOPE Publications, Belgium; September 2015.
  5. 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.
  6. Turner L. "Dental tourism": Issues surrounding cross-border travel for dental care. *J Canad Dent Assoc.* 2009;75:117-19. [PubMed].
  7. 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.
  8. Kovacs E, Szocska G. 'Vacation for your teeth' - dental tourists in Hungary from the perspective of Hungarian dentists. *BrDentJ.* 2013; 215 (8): 415-418.
  9. 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.
  10. Tihi B, Peštek A. RAZVOJ DENTALNOG TURIZMA NA PODRUČJU SARAJEVA. *Acta turistica* [Internet]. 2009 [pristupljeno 25.03.2019.]; 21(2):210-229. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/76243>
  11. Zoltan J, Maggi R. What is Tourism in Dental Tourism? Faculty of Economics, University of Lugano, Switzerland; 2010.
  12. Adams K. The case of "Molar City", Mexico: An ethical examination of medical tourism industry practices (Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy). Simon Fraser University; 2017 (пристапено на 23.03.2019) Достапно на: <http://summit.sfu.ca/item/17985>
  13. Kakar H, Gambhir RS, Singh S, Kaur A, Nanda T. Informed consent: corner stone in ethical medical and dental practice. *J Family Med Prim Care.* 2014;3(1):68-71.
  14. Chan YD. Dental tourism in Hong Kong: perils or pearls? The University of Hong Kong (Pokfulam, Hong Kong). 2014; HKU Library Item ID b5323555. Достапно на: <http://hub.hku.hk/handle/10722/206535>
  15. Bauer IL. Visiting the 'green fairy': Absinthe-tourism - A potential challenge for travel medicine? *Travel Medicine and Infectious Disease.* Elsevier USA; 2020.
  16. Österle A, Balázs P, Delgado J. Travelling for teeth: Characteristics and perspectives of dental care tourism in Hungary. *Br Dent J.* 2009 Apr 25;206(8):425-8.
  17. Jaapar M, Musa G, Moghavvemi S, Saub R. Dental tourism: Examining tourist profiles, motivation and satisfaction. *Tour Manag.* 2017 Aug 1;61:538-52.
  18. Österle A. Health care across borders: Austria and its new EU neighbours. *J Eur Soc Policy.* 2007 May;17(2):112-24.
  19. Chandu A. Dental tourism. In: *Handbook on Medical Tourism and Patient Mobility.* Edward Elgar Publishing Ltd.; 2015. p. 403-10.

# НАШИ ПОЧЕТНИ ИСКУСТВА ОД ВОВЕДУВАЊЕТО НА МЕДИКАМЕНТОЗНИОТ АБОРТУС ДО 12-ТА ГЕСТАЦИСКА НЕДЕЛА НА УНИВЕРЗИТЕТСКАТА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО ВО СКОПЈЕ

Јадранка Георгиевска<sup>1</sup>, Глигор Тофоски<sup>1</sup>, Ана Данева<sup>1</sup>, Викторија Јовановска<sup>1</sup>, Кефсер Луцјани<sup>1</sup>, Ева Созовска<sup>1</sup>

ЏЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, С. Македонија

Corresponding author: Jadranka Georgievska  
Email: jadrankageo@yahoo.com

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 309-312

## АБСТРАКТ

**Вовед:** Медикаментозниот абортус претставува прекин на бременост со примена на таблети и според препораките на Светската Здравствена Организација претставува ефикасна и безбедна опција за пациентките. Со набавката на лековите потребни за медикаментозниот прекин на бременост (МПБ) преку превентивна програма на Министерството за здравство на Р.С. Македонија во 2020 година истата стана достапна и за нашите пациентки. Со донесување на Новиот закон за прекин на бременост во Мај 2019 година и Клиничкото упатство за прекинување на бременоста во Декември 2020 година беа исполнети и законските регулативи за примена на медикаментозниот абортус.

**Цели:** Да се утврди ефикасноста на медикаментозниот прекин на бременост до 12-тата гестациска недела, преку утврдување на процентот на успешно завршени абортуси без потреба од дополнителна интервенција (киретажа).

Да се утврди прифатливоста на методата преку утврдување на процентот на пациентки кои се задоволни од методата и би ја препорачале на свои пријателки.

**Материјал и методи:** Во студијата се опфатени 123 пациентки на репродуктивна возраст кај кои е изведен медикаментозен прекин на бременост (МПБ) во прв триместар на Клиниката за гинекологија и акушерство во Скопје во период од 01.10.2020 година до 01.07.2021 година. За реализација на целите на студијата изготвени се: 1. Протокол за примена на медикаментите (Мифипристон и Мизопропростол), кој опфаќа дозажа, дози, начин на апликација, временски интервал од примена на Мифепристон до Мизопропростол, контролен преглед, советување за контрацепција. 2. Прашалник за задоволство на пациентките од медикаментозниот прекин на бременост (МПБ).

**Резултати:** Медикаментозниот абортус во првиот триместар од бременоста бил успешен кај 112 пациентки (91,1%). Инструментална ревизија на шуплината на матката заради пролонгирано крварење или заради резидуални маси во шуплината на матката била направена кај 11 пациентки (8,9%). Мизопропростол бил додаден за завршување на МПБ кај 26 пациентки (18,7%). Во однос на задоволство од методата 98 пациентки (79,7%) се изјасниле дека се многу задоволни, донекаде задоволни биле 10 пациентки (8,1%), незадоволни биле 4 пациентки (3,3%).

**Заклучоци:** Медикаментозниот абортус претставува ефикасна метода за прекин на бременост во првиот триместар, со помалку компликации во однос на хируршкиот абортус. Истиот може да се изведува во домашни услови што е особено важно бидејќи се наоѓаме во пандемија со корона вирус. Во ретки случаи е потребна хоспитализација на пациентките. Воведувањето на едноставна, нехируршка метода за прекин на бременост претставува значаен чекор напред во подобрување на репродуктивното здравје на жените.

**Клучни зборови:** медикаментозен абортус, мифепристон, мизопропростол

## ВОВЕД

Под медикаментозен абортус се подразбира прекин на бременост до 22-та гестациска недела со помош на медикаменти (Мифепристон и Мизопропростол). Ваквиот абортус според препораките на Светската Здравствена Организација (СЗО) овозможува безбеден прекин на бременоста со минимални несакани ефекти по здравјето на жената (1,2).

Во земјите во Европа постои долгогодишно искуство со медикаментозниот абортус и таму жените денеска многу полесно се одлучуваат за медикаментозен абортус наспрема хируршки абортус. Во Европа медикаментозниот абортус со примена на комбинацијата Мифепристон/Мизопропростол за бремености до 7-мата гестациска недела за прв пат бил одобрен во 1988 година во Франција, потоа во Англија во 1991 година, во Шведска во 1992 година (до 9-та гестациска недела), а потоа во другите Европски земји (3).

За изведување на медикаментозниот абортус до 12-тата гестациска недела се користат таблетите Мифепристон и Мизопропростол. Мифепристонот (таблета за абортус или RU-486) е хормон кој ги блокира прогестеронските рецептори и има неколку дејства: доведува до одлепување на гестацискиот сакус од ѕидот на матката, ја зголемува контрактилноста на матката и доведува во размекнување и дилатација на грлото на матката. По оралната апликација максимални вредности во плазмата се постигнуваат по 2 часа, додека другите начини на апликација имаат ниска стопа на ресорпција и не се препорачуваат. Клиничките ефекти започнуваат по 12-24 часа од апликацијата, со максимален ефект по 36-48 часа. Мизопропростол претставува аналог на простагландин Е2. Неговиот активен метаболит е misoprostol acid, кој индуцира контракции на матката и исфрлање на плодот со постелката од матката. Неговиот ефект е зголемен со претходната примена на Мифепристонот кој ја зголемува сензибилноста на маиометриумот на простагландини. Мизопропростолот се аплицира 24 до 48 часа по Мифепристонот и тоа може да се аплицира перорално, сублингвално, букално или вагинално, но со различна фармакокинетика и биолошка расположливост (4,5). Комбинацијата Мифепристон/Мизопропростол има синергистички ефект, ја зголемува ефикасноста и го скратува времето од индукција до абортус, овозможува примена на помали дози Мизопропростол и ги намалува несаканите ефекти.

Во Република Северна Македонија во Мај 2019 година беше донесен Нов закон за прекин на бременост, со кој легално е признаена примената на медикаментозниот абортус како опција на избор на пациентки кои сакаат прекин на бременост (6). Исто така, во Декември 2020 година во Службен весник на Р.С.Македонија беше објавено Клиничкото упатство за прекинување на бременоста како стручен водич за здравствените работници (7). Со тоа беа исполнети законските рамки за отпочнување со примена на медикаментозниот абортус во нашата клиничка пракса.

## ЦЕЛИ

Да се утврди ефикасноста на медикаментозниот прекин на бременост до 12-тата гестациска недела, преку утврдување на процентот на успешно завршени абортуси, без потреба од дополнителна интервенција (киретажа).

Да се утврди прифатливоста на методата преку утврдување на процентот на пациентки кои се задоволни од методата и би ја препорачале на свои пријателки.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во студијата се опфатени 123 пациентки на репродуктивна возраст кај кои е изведен медикаментозен прекин на бременост (МПБ) во прв триместар на Клиниката за гинекологија и акушерство во Скопје во период од 01.10.2020 година до 01.07.2021 година. Лековите за медикаментозен абортус се набавени преку Министерството за здравство на Р.С. Македонија преку превентивна програма за заштита на мајки и деца. Инклузиони критериуми за вклучување во студијата се: пациентки во прв триместар од бременоста до 12-та гестациска недела кои на свое барање се дојдени на клиниката за прекин на бременоста и кои доброволно со потпишување на информирана согласност се согласиле да земат учество во студијата. Ексклузиони критериуми се: позната алергија на медикаменти кои се користат, сомнение за ектопична бременост, пореметување на системот на коагулација на крвта или истовремен третман со антикоагуланти, порфирија, изразена анемија на пациентката со концентрација на хемоглобин помала од 100g/l. За реализација на целите на студијата изготвени се: 1. Протокол за примена на медикаментите (Мифепристон и Мизопропростол), кој опфаќа дозажа,

доза, начин на апликација, временски интервал од примена на Мифепристон до Мизопростол, контролен преглед, советување за контрацепција. 2. Прашалник за задоволство на пациентките од медикаментозниот прекин на бременост (МПБ). На почеток од МПБ пациентката ја прегледува специјалист гинеколог-акушер кој со клинички преглед и ехосонографски ја утврдува гестациската возраст и локализацијата на бременоста. Потоа преку анамнеза и медицинска документација се добиваат податоци за евентуални придружни заболувања. Кај пациентките до 12-тата гестациска недела за МПБ се дава една таблета Мифепристон од 200 мг за перорална примена. Потоа по 24 часа се применуваат 800 мг Мизопростол сублингвално. Пациентките на клиника добиваат детални информации за несаканите ефекти и како да постапат при нивна појава. Со оглед на пандемијата со Корона вирус таблетите се даваат за примена во домашни услови, со контакт телефон со докторот кој ја ординира терапијата за консултација. Кај секоја пациентка вклучена во студијата се закажува контролен преглед по две недели на клиниката, која вклучува контролен ултразвучен преглед и хемограм. При наод за неуспешен абортус по консултација со пациентката се повторува медикаментозниот абортус или се прави инструментална ревизија на шуплината на матката. При сомнение за резидуални маси се додава од таблетите Мизопростол со контрола по неколку дена. Сите податоци за процедурата се внесуваат во формулари посебно изработени за студијата. По завршената процедура пациентките добиваат информации за контрацепција. Задоволството на пациентките од процедурата се евалуира од страна на социјален работник вклучен во студијата и податоците се внесуваат во посебен формулар.

Статистичките податоци се обработени и прикажани во вид на средна вредност, процентуална застапеност и табеларен приказ на анализираниите вредности.

## РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 123 пациентки на репродуктивна возраст со МПБ во прв триместар во период од 01.10.2020 година до 01.07.2021 година.

Дистрибуцијата на пациентките според возраста е дадена во Табела бр. 1.

Од табелата се гледа дека најголем број пациентки биле на возраст од 21-40 години (97 пациентки или

78,9%).

Дистрибуцијата на пациентките според гестациската возраст е дадена во Табела бр. 2. Од табелата се гледа дека најголем број пациентки за МПБ биле до 7-ма гестациска недела (91 пациентка или 74%). МПБ бил успешен кај 112 пациентки (91,1%). Инструментална ревизија на шуплината на матката заради пролонгирано крварење или заради резидуални маси во шуплината на матката била направена кај 11 пациентки (8,9%). Мизопростол бил додаден за завршување на МПБ кај 26 пациентки (18,7%). Во однос на задоволство од методата 98 пациентки (79,7%) се изјасниле дека се многу задоволни, донекаде задоволни биле 10 пациентки (8,1%), незадоволни биле 4 пациентки (3,3%), недостапни за анкета биле 11 пациентки (8,9%).

## ДИСКУСИЈА

Во оваа студија ги изнесуваме нашите почетни искуства од воведувањето на медикаментозниот абортус на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје во Октомври 2020 година до јули 2021 година. И покрај долгогодишните напори за воведување на оваа метода лековите за нејзино изведување не беа достапни во нашата земја. Со нивната набавка преку превентивна програма на Министерството за здравство се создадоа услови да започнеме со примена на оваа метода која е препорачана како безбедна и ефикасна од страна на СЗО, со малку несакани ефекти и компликации по здравјето на жената.

Според резултатите од нашата студија методата МПБ била успешна во 91,1%, додека резултатите од повеќе студии укажуваат на ефикасност на методата од 92-100% (9,10). Во студијата на Karmen S Louie et al. од 2014 година се изнесени искуствата од воведувањето на медикаментозниот абортус во Ерменија, со стопа на успешност од 95,3% на 700 жени со МПБ. (11). Хируршка интервенција, односно инструментална ревизија на шуплината на матката била неопходна кај 8,9%, слично со резултатите на други студии каде инструментална ревизија била неопходна кај помалку од 10% случаи. Хируршката интервенција била индицирана во случевите каде се дијагностицирала заостаната постелка, при сигнификантно крварење, при неуспех на медикаментозниот абортус доколку жената не сака да го повтори медикаментозниот абортус.

Во медицинската документација кај пациентките

не биле забележани сериозни несакани ефекти. Со оглед на Пандемијата со Корона вирус и ограничените болнички капацитети оваа метода овозможи МПБ да се изведува во домашни услови, со хоспитализација само при потешки компликации како што се: обилно крварење, алергиска реакција и слично (12). Кај пациентките со МПБ регистрирани биле неколку контролни прегледи во тек на третманот, за разлика од хируршкиот абортус каде бројот на контролни прегледи бил помал.

## ЗАКЛУЧОЦИ

Нашата студија покажа дека медикаментозниот абортус претставува ефикасна, безбедна и прифатлива опција за прекин на бременост. Воведувањето на едноставна, нехируршка метода за прекин на бременост претставува значаен чекор напред во подобрување на репродуктивното здравје на жените.

## РЕФЕРЕНЦИ

- World Health Organization (WHO). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 2nd ed. Geneva: WHO; Switzerland 2012.
- World Health Organization (WHO). Clinical practice book for safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Geneva: WHO; Switzerland 2014.
- Moreau C, et al. Medical vs. surgical abortion: the importance of women's choice. *Contraception* 2011; 84(3):224-9.
- Tang OS, et al. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 Suppl 2: S160-7.
- Lähteenmäki P, et al. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. *J Steroid Biochem* 1987;27:859-63.
- Закон за прекинување на бременост. Службен весник на Р.М. бр. 101 од 22.05.2019 година.
- Упатство за прекинување на бременост. Службен весник на Р.М. бр. 318/2029 год. од 31.12.2020 година. Влегува во сила од 01.01.2021 година.
- Ashok PW, et al. Midtrimester termination of pregnancy: a review of 1002 consecutive cases. *Contraception* 2004; 69:51-8.
- Kahn JG, Becker BJ, Macisaa L, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000; 61:29-40.
- Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, et al. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception* 2013; 87:134-37.
- Louie S.K, Chong E, Tsereteli T, et al. The introduction of first trimester medical abortion in Armenia. *Reproductive Health Matters* 2014; 22:sup44, 56-66.
- Swica Y, Chong E, Middleton T, et al. Acceptability of home use mifepristone for medical abortion. *Contraception* 2013;88:122-27.

## Прилог табели за трудот

Возраст (год.)	Број на пациентки со МПБ	Процент на пациентки (%)
до 20 години	10	8,1
21-30	43	35,0
31-40	54	43,9
над 40 години	16	13,0
Вкупно	123	100,0

Табела бр. 1 Дистрибуција на пациентките со МПБ во прв триместар според возраста

Гестациска недела (ГН)	Број на пациентки	Процент (%)
До 7 Г.Н.	91	74,0
Од 7 Г.Н. и 1 ден до 9 Г.Н.	28	22,8
Од 9 Г.Н. и 1 ден до 12 Г.Н.	4	3,2
Вкупно	123	100,0

Табела бр. 2 Дистрибуција на пациентките со МПБ во прв триместар според гестациската недела

# QUALITY INDICATORS FOR DISCARDING BLOOD COMPONENTS IN REGIONAL CENTER FOR TRANSFUSION MEDICINE SHTIP

Meri Shorova<sup>1</sup>, Jordanka Vitlarova<sup>1</sup>, Natali Jovanova<sup>1</sup>, Radica Grubovik-Rastvorcev<sup>2</sup>, Elena Petkovik<sup>2</sup>, Ekrem Ismani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Regional Center for transfusion medicine Shtip

<sup>2</sup>Institut for transfusion medicine Skopje

<sup>3</sup>Regional Center for transfusion medicine Tetovo

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 313-315

## ABSTRACT

**Aim:** Quality indicators are important Quality Management System (QMS) tools for accomplishment of the quality goals. The rate of discard of blood and blood components is one of those quality indicators which is the ratio of blood and blood components discarded to the total number of collection. The aim of our study is to find out the various causes for discard of blood and blood components so that this can help us in formulating the proper guidelines for proper donor screening, component preparation, optimal usage and training of staffs.

**Methods:** A total of 25 701 blood bags were collected from January 2015 to December 2020 in the Department of Transfusion Medicine, Regional Center Shtip.

**Results:** 1172 (1,56%) units of blood components were discarded from a total of 74 790 produced blood components. The most common component discarded was fresh frozen plasma, 420 (0,56%), followed by red cell concentrate 388 (0,51%) and whole blood bags 360 (0,48%). All Platelet concentrate were issued in our hospital or they were forwarded to ITM Skopje. Causes for discarding components was expired date of FFP and red cell concentrate, positive transfusion-transmitted diseases, lipemic appearances, low quantity, hemolysis and damaged blood bags.

**Conclusions:** Implementation of proper blood transfusion policy, donor screening and training of technical staffs will help to reduce the discard rate of blood and blood component which ultimately will solve the shortage of these precious elements.

**KEYWORDS:** Quality Management System (QMS), quality indicators, blood; blood component; discard;

## INTRODUCTION

Quality indicators are important Quality Management System (QMS) tools for accomplishment of the quality goals. They are:

- • specific performance measurements designed to monitor one or more processes during a defined time,
- • useful for evaluating service demands, production, adequacy of personnel, inventory control, and

process stability,

- • provide proof of the level of quality performances,
- • for implementation of corrective measures,
- • comparison of different institutions.

In this presentation we discuss about the rate of discarded blood components as one of quality indicators that is defined as the proportion of a total number of blood components discarded from the total number of blood collections.

**AIMS**

To evaluate and analyse Quality indicators as performance tools of our Regional Center for transfusion medicine Shtip. These included products that were: expired date, positive transfusion-transmitted diseases, lipemic appearances, low quantity, hemolysis and damaged blood bags.

$$\text{Wastage Rates} = \frac{\text{Number of blood/ blood components discarded} \times 100}{\text{Total number of blood and blood components produced}}$$

**MATERIALS AND METHODS**

This is a retrospective study involving the analyses of discarded blood and blood components.

Duration of study: 6 years (2015-2020)

Place of study: Regional center for transfusion medicine Shtip

**RESULTS**

Total 25 701 blood bags were collected during the study period of 6 years from voluntary donors.

Out of total blood bags, 11 852 (46,1%) bags were collected in our Regional center, while

13 849 (53,8%) were collected with mobile teams.



Of the 25 701 donations, and 74 790 produced blood components from all Region, 1172 (1,56%) blood bags were discarded. Main discarded component was fresh frozen plasma, 420 (0,56%), followed by red cell concentrate 388 (0,51%) and whole blood bags 360 (0,48%). All Platelet concentrate were issued in our hospital or they were forwarded to ITM Skopje.

Table 2 Analysis of discarded units of blood components against total produced components

	2015 Prod.	2015 Disc.	2016 Prod.	2016 Disc.	2017 Prod.	2017 Disc.	2018 Prod.	2018 Disc.	2019 Prod.	2019 Disc.	2020 Prod.	2020 Disc.
FFP	2931	99	3871	98	5226	23	6747	61	7125	84	6019	55
ER conc.	3178	78	4199	62	5340	63	6736	82	6440	45	6164	58
Whole b.bags	3178	62	4199	58	5340	57	6736	63	6440	59	6164	61
Total N	7181	239 3,3%	9656	218 2,2%	13129	143 1,0%	16490	206 1,2%	14367	188 1,3%	14067	174 1,2%

Expired date of FFP and red cell concentrate were 320 (39,6%), were the major cause of blood bags rejection. Suboptimal weight at the end of collection was the second cause of discarded blood, which represented in 180 (22,3%). This was followed by positive transfusion-transmitted diseases in 168 blood bags (20,7%) Lipemic appearances were noted in 88 (10,8%) blood bags and damaged blood bags were 3 (0,3%). All results were maintained in Quality Control file and reports.

Table 3 Reasons for discard of blood components by year

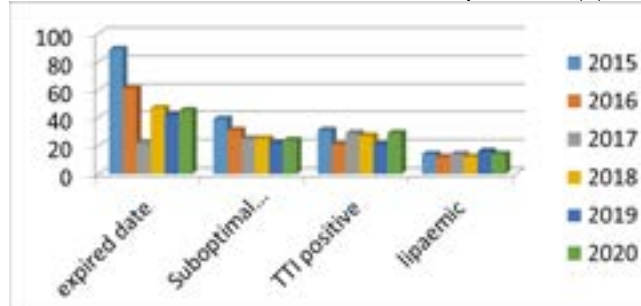




Table 4 Analysis of discarded whole blood bags (due to seroreactive cases)

	HIV	HbsAg	Anti-HCV	Tr. pallidum
Total discarded	9	80	52	25
Discarded rate (%)	0,03%	0,3%	0,07%	0,10%

### CONCLUSION

We have analysed number of discarded units in our neighbours, with the highest discarded rate 14,6% in Albania, Bulgaria 4,79%, Romania 5,28% and lowest in Serbia 2,4 - Data from Global Status Report on Blood Safety and Availability 2019: (WHO). By analyzing the data and the reasons for discard, we can develop plans to evaluate causes that lead to discard of blood components and introducing new measures to minimize the number of discarded blood to a reasonable rate. Blood and its components are very important and hence should be used judiciously. Proper blood bank management will reduce the rate of discard of blood and its components and improves the efficiency of Blood Transfusion Services. A proper inventory management system is necessary to minimize wastage. Continued medical education for technicians with regards to maintenance of proper stock, quality indicators, review of blood management system will further help in reducing discard rate.

### REFERENCES

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
2. Global Status Report on Blood Safety and Availability
3. World Journal of Pharmaceutical and Medical Research
4. Blood transfusion safety. Available at URL: [http://www.who.int/bloodsafety/en/Blood\\_Transfusion\\_Safety.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/en/Blood_Transfusion_Safety.pdf). Accessed on June 16, 2015.
5. Saxena S, Weiner JM, Rabinowitz A, Frisley J, Shulman IA, Carmel R. Transfusion practice in medical patients. Arch Intern Med, 1993; 153: 2575-80.
6. Custer B, Johnson E, Sullivan SD, Hazlet TK, Ramsey SD, Murphy EL, et al. Community blood supply model: Development of a new model to assess the safety, sufficiency, and cost of the blood supply. Med Decis Making, 2005; 25: 571-82. [PubMed]

7. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: Looking to the future. Lancet, 2003; 361: 161-9. [PubMed]
8. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/clinical\\_use\\_of\\_blood\\_in\\_europe\\_2015.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/clinical_use_of_blood_in_europe_2015.pdf)
9. <https://www.pacificjournals.com/journal/index.php/apalm/article/view/2815>
10. [https://www.nabh.co/H-Doc/QIBB\\_1.pdf](https://www.nabh.co/H-Doc/QIBB_1.pdf)

# URINARY COPPER, BIOCHEMICAL MARKER FOR DIAGNOSTICS AND BIOMONITORING OF PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE

Stojanovska N.<sup>1</sup>, Velickova H.<sup>2</sup>, Biljali S.<sup>1</sup>, Jusufi Dj.<sup>1</sup>, Mechevska-Jovchevska J.<sup>1</sup>, Iljovski N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PHI University Institute of Clinical Biochemistry in Skopje Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, University "Goce Delchev" - Shtip, Republic of North Macedonia

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 316-320

## ABSTRACT

**Introduction:** Wilson's disease is an autosomal recessive trait in which copper metabolism is impaired due to its deposition in several organs of the central nervous system, liver, kidneys and cornea (greenish-brown ring pigment or Kayser-Fleischer ring). The cause of the disease is a mutation in the ATP7B gene, located on chromosome 13, which is responsible for the enzyme synthesis that ensures the transfer of copper from the liver to other organs in the body. **Abstract objectives:** The main objective of the abstract is to monitor the content of copper in 24h urine in patients with Wilson's disease, who are already registered and are treated at the Clinical Center "Mother Teresa" in Skopje. **Material and methods:** This is a retrospective study that includes diagnosed and treated patients with Wilson's disease in the period from 2020 to 2021 year. The laboratory examination of the copper content in 24 hour urine was performed at the PHI University Institute of Clinical Biochemistry in Skopje, at the Clinical Center "Mother Teresa" using atomic absorption with a PinAAcle 900F spectrometer. **Results:** Laboratory tests results of patients with Wilson's disease indicate low serum concentration of both copper and ceruloplasmin and increased copper content >100µg in 24h urine. **Conclusion:** Biochemical tests and early laboratory diagnostics for copper content in 24h urine is significantly important for monitoring and further treatment of patients with Wilson's disease, especially for preventing life-threatening situations and prolonging the life of this group of patients.

**Keywords:** Wilson's disease, copper, urine, atomic spectrometry

## INTRODUCTION

Wilson's disease is an autosomal recessive trait in which copper metabolism is impaired due to its deposition in several organs of the central nervous system, liver, kidneys and cornea (greenish-brown ring pigment or Kayser-Fleischer ring). The cause of the disease is a mutation in the ATP7B gene, located on chromosome 13, which is responsible for the enzyme synthesis that ensures the transfer of copper from the liver to other organs in the body (Zorbas, et al., 2008; Lech & Sadlik, 2007; Nader, Horwath & Wittwer, 2018). The disease affects every 1 in 30,000 people. Statistics show that every 100th citizen (1 in 100) is a carrier of a mutated gene (heterozygous) of this disease. The disease can occur

in both males and females and it can be inherited from both parents. Biochemical features of Wilson's disease include low serum concentration of both copper and ceruloplasmin and increased urinary copper excretion. Clinical manifestations in patients with Wilson's disease may vary depending on the type of inheritance, the patient's age, and the duration of therapy.

Data from clinical examinations show that in Wilson's disease patients, total serum copper (which includes copper incorporated into ceruloplasmin) usually decreases in proportion to ceruloplasmin decrease in the blood circulation. In patients with severe hepatic impairment, serum copper may be within normal reference values, regardless of whether serum

ceruloplasmin concentrations are increased or low. In acute liver failure due to Wilson's disease, serum copper levels may increase significantly due to its sudden release into the liver tissues. Normal or elevated serum copper levels, under conditions of decreased ceruloplasmin concentrations, indicate an increase in the concentration of non-ceruloplasmin-bound copper in the blood. 24-hour urinary copper excretion, which is a very important parameter for Wilson's disease diagnosis, as well as for surveillance of the treatment, since it reflects the fraction of free copper in the serum (EASL, 2012). This was first observed in 1948 by Mandelbrote et al., but was not confirmed until Porter in 1951 described a similar phenomenon (Porter, 1951). Later in 1959, Cumings (1959) published a report in which he expressed urinary copper excretion as a reference value, which in patients with Wilson's disease was  $703\mu\text{g} / 24\text{h}$  with standard deviation (SD)  $308.0\mu\text{g} / 24\text{h}$ . Its normal reference value was  $48\mu\text{g} / 24\text{h}$  with SD  $16.3\mu\text{g} / 24\text{h}$ . Nowadays, normal urinary copper excretion is considered below  $50\mu\text{g} / 24\text{h}$ , or in some laboratories  $40\mu\text{g} / 24\text{h}$  ( $0.6\mu\text{mol} / 24\text{h}$ ). It is the latter reference values that are considered to be an excellent threshold for diagnosing Wilson's disease (Gow et al., 2000; Garcia et al., 2000). In symptomatic patients with Wilson's disease, the diagnostically significant concentration for 24-hour urinary copper excretion is estimated  $> 100\mu\text{g} / 24\text{h}$  ( $> 1.6\mu\text{mol} / 24\text{h}$ ) (Merle, Schaefer, Ferenci & Stremmel, 2007, Tu & Blackwell, 1967). Lowered level to  $> 0.64\text{olmol} / \text{L}$  may be useful in detecting asymptomatic patients, but the same values can be confirmed in patients with hepatic impairment. This means that hepatic copper concentrations may correlate with urinary copper excretion in cholestasis and in treated Wilson's disease, but not in hepatitis or cirrhosis. This means that patients with hepatic manifestations have greater copper excretion within 24 hours than those with neurological manifestations (Walshe, 2011).

Clinical data confirm that in the treatment of Wilson's disease, urinary copper excretion measurement should be useful in assessing the extent to which the copper is removed from the body during therapy. Some previous studies have suggested that after one year of elatin treatment, 24-hour copper excretion values may return to approximately normal after discontinuation of therapy. However, in these studies was not performed any assessment for adjustment or change in clinical status (Walshe, 2012). In 2012, the European Association for the Study of the Liver (EASL) in its guideline for Wilson's disease treatment (EASL, 2012) recommended evaluation

of urinary copper excretion 48 hours after ceasing the D-penicillamine therapy. This means, in order to have rapid, reliable, non-invasive method for diagnosing this disease, it is necessary continuous monitoring of the progression of the disease and the effect of therapy, performing complete blood laboratory tests three times a year, examining hepatic concentration of copper, serum concentration of both copper and ceruloplasmin, and determination of copper levels in 24-hour urine.

Basic biochemical parameters may provide useful diagnostic information, but the amount of copper excreted in the urine in 24 hours may be useful in diagnosing the disease as well as in treatment monitoring, since the 24-hour excretion of copper in the urine reflects the amount of copper that is not bound to circulating ceruloplasmin. The main goal of the study is to monitor the copper content in 24h urine in patients with Wilson's disease who are registered and are being treated at the Clinical Center "Mother Teresa" in Skopje, as well as in asymptomatic patients.

## METHODS

It is a retrospective study that includes diagnosed and treated patients with Wilson's disease in the period from 2020 to 2021 year. In the study 36 patients were included, 14 of whom were female and 22 were male. Patients were divided according to the clinical manifestations, there were 16 patients with nonspecific symptoms, 6 patients with liver disease and 14 diagnosed patients with Wilson disease. During the study, 8 of patients with Wilson disease were treated with the most commonly prescribed therapy with D-penicillamine, and 6 of them were without therapy.

The laboratory examination of the copper content in 24 hour urine was performed at the PHI University Institute for Clinical Biochemistry in Skopje, at the Clinical Center "Mother Teresa" using atomic absorption with a PinAAcle 900F spectrometer. The atomic absorption spectrometer is of high performance, there is dual light flame system for fast start-up and exceptional long-term stability, top optical fibers which increase the light transmittance, thus improving the detection limit. This device has eight lamps and automated optimization of the flame and burner assembly for better productivity. The spectrometer is also controlled by WinLab 32 atomic absorption software, which makes the spectrometer efficient and specific for obtaining rapid and accurate results from the sample that is being analysed.

Copper concentration determination in the urine is done after three-point calibration, with standard calibration solutions of known concentration, prepared by appropriate dilution with deionized water with copper standard. Patients' samples are diluted 1: 5 with deionized water.

## RESULTS

As previously noted, the study included 36 patients divided according to their clinical manifestations (patients with nonspecific symptoms, patients with liver disease, and patients diagnosed with Wilson's disease). Copper concentration in 24-hour urine was determined in all patients. The results obtained by 14 subjects with nonspecific symptoms, showed that they had normal values ( $9.71 \pm 7.37 < 60\mu\text{g} / 24\text{h}$ ), but patients with liver disease ( $58.42 \pm 25.81 < 60\mu\text{g} / 24\text{h}$ ) and patients diagnosed with Wilson's disease had approximately the same values ( $60.67 \pm 49.6 < 60\mu\text{g} / 24\text{h}$ ) of copper concentration in 24-hour urine (Table 1).

Table 1. Comparison of the results of the determined concentration of copper in 24 hour urine among the responden

Patients with nonspecific symptoms		Patients with liver disease		Patients with Wilson's disease	
N	Cu in urine <60 $\mu\text{g}/24\text{h}$	N	Cu in urine <60 $\mu\text{g}/24\text{h}$	N	Cu in urine <60 $\mu\text{g}/24\text{h}$
16	mean $\pm$ SD 9,71 $\pm$ 7,37	6	mean $\pm$ SD 58.42 $\pm$ 25.81	14	mean $\pm$ SD 60.67 $\pm$ 49.6

Patients who did not receive any therapy during the study, had significantly higher copper concentrations in their 24-hour urine, than those who received therapy. 6 patients who did not receive any therapy, showed a quantity of copper in 24 hour urine that is above the reference values  $> 60\mu\text{g} / 24\text{h}$  (mean + SD =  $108.92 \pm 35.44\mu\text{g} / 24\text{h}$ ). On contrary, patients (14) with Wilson's disease who underwent appropriate therapy during the study, values for the amount of copper were within the reference range  $< 60\mu\text{g} / 24\text{h}$  (mean + SD =  $24.49 \pm 13, 9\mu\text{g} / 24\text{h}$ ). The results indicate that the therapy itself significantly reduces the amount of copper in 24h urine.

Table 2. Comparison of the results of the specific concentration of copper in 24 hour urine in patients with and without therapy for Wilson's disease

Patients without therapy	Cu in 24 urine <60 $\mu\text{g}/24\text{h}$	Patients on therapy	Cu in 24 urine <60 $\mu\text{g}/24\text{h}$
1	118.33	1	39.67
2	103.28	2	8.74
3	91.39	3	4.44
4	172.88	4	33.29
5	99.72	5	28.04
6	67.96	6	42.94
		7	19.25
		8	19.55
mean $\pm$ SD	108,92 $\pm$ 35,44		24,49 $\pm$ 13,95

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The results of clinical trials confirm that Wilson's disease is a rare inherited metabolic disease, which leads to copper accumulation, mainly in the liver and brain. Although this accumulation of copper begins at birth, the symptoms of the disorder usually appear later in life, between the ages of 3 and 40, and the primary consequence in approximately 40% of Wilson's patients is liver disease, while in other patients, the first symptoms may be neurological or psychiatric, or both.

Due to the different range of possible symptoms, Wilson's disease is difficult to be diagnosed, especially if the symptoms are partially exposed and fatigue, in which case the disease is often initially equated with heavy metal poisoning, viral hepatitis, or cerebral palsy. In case when Wilson's disease is being suspected, it can be diagnosed by clinical evaluation, examination of the patient's medical history, and by specific tests (presence of Kayser-Fleischer ring - greenish-brown ring pigment, low serum ceruloplasmin - protein included in copper transfer in the blood plasma and abnormally high levels of excreted copper in the urine 24 hours). A 24-hour copper test may be the best screening test for Wilson's disease, especially in people with neurological or psychiatric dysfunction. Copper levels in the urine of symptomatic Wilson's disease patients usually exceed  $100\mu\text{g} / 24\text{h}$  (the above mentioned results from the study confirm this). Heterozygous carriers of Wilson's disease may have moderately elevated levels of copper in the urine, which are not exceeding  $100\mu\text{g} / 24\text{h}$ . (copper in the urine may also be higher in obstructive liver disease). Monitoring the copper level in the urine is one of the essential tests to follow-up the progression of the disease and is a direct indicator of the

therapy efficiency. In addition, the symptoms of certain disorders may be similar to those of Wilson's disease, therefore it is necessary to make an early differential diagnosis and refer people for appropriate treatment, which will significantly contribute to the prevention of their life-threatening situations and chronic diseases that are due to disease progression.

Due to the non-specificity of the symptoms in people with Wilson's disease, early laboratory diagnosis and biomonitoring are especially important for the further course of the disease and the therapy efficiency. Biochemical examinations and early laboratory diagnosis of 24-hour urine copper content are particularly important for treatment monitoring and follow-up in these patients, since that 24-hour urinary copper excretion reflects the amount of copper that is not bound to ceruloplasmin in the circulation. Early laboratory diagnosis is particularly important in preventing life-threatening situations and prolonging the life of this group of patients.

## REFERENCES

- Abuduxikuer, K, Wang, J.S. (2014). Zinc mono-therapy in pre-symptomatic Chinese children with Wilson disease: a single center, retrospective study. *PLoS ONE*, 9(1):e86168.
- Brewer, G.J. Treatment of Wilson's Disease (2014). Our patients deserve better. *Expert Opin on Orphan Drugs*, 2:12.
- Cummings, J.N. (1959). *Heavy Metals and the Brain*. Oxford, Blackwells Scientific Publications
- European Association for the Study of the Liver (2012). *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. *J Hepatol*, 56:671-685.
- Fazelirad, H., Taher, M. A. and Ashkenani, H. (2014). Use of nanoporous Cu(II) ion imprinted polymer as a new sorbent for preconcentration of Cu(II) in water, biological and agricultural samples and its determination by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Journal of AOAC International* 97:1159-66. doi:10.5740/jaoacint.13-205.
- Garcia Villarreal, L, Daniels, S., Shaw, S.H., Cotton, D., Galvin, M., Geskes, J., et al. (2000). High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *HEPATOLOGY*; 32: 1329- 1336.
- Giacchino, R., Marazzi, M.G., Barabino, A., Fasce, L., Ciravegna, B., Famularo, L., et al. (1997). Syndromic variability of Wilson's disease in children. *Clinical study of 44 cases*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*; 29:155- 161.
- Gouda, A.A. and Amin, A.S. (2014). Cloud-point extraction, preconcentration and spectrophotometric determination of trace quantities of copper in food, water and biological samples. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 120:88-96. doi:10.1016/j.saa.2013.09.146.
- Gow, P.J., Smallwood, R.A., Angus, P.W., Smith, A.L., Wall, A.J., Sewell, R.B. (2000). Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*, 46:415- 419.
- Halko, R., and Hukelova, I. (2014). Single-run separation and determination of aliphatic and aromatic carboxylic acids in wine and human urine samples by ion-exclusion chromatography. *Chromatographia* 77:1037-46. doi:10.1007/s10337-014-2706-9.
- Lech, T., Sadlik, J.K. (2007). Contribution to the data on copper concentration in blood and urine in patients with Wilson's disease and in normal subjects. *Biol Trace Elem Res* July;118(1):16-20.
- Merle, U., Schaefer, M., Ferenci, P., Stremmel, W. (2007). Clinical presentation, diagnosis and long term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*; 56:115-120.
- Mandlebrote, B.M., Stannier, M.W., Thompson, R.H.S., Thurston, N.M. (1948). Studies in copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 71:212-28.
- Nader, R., Horwath, A.R., Wittwer, C.T. (2018). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Sixth Edition. St. Louis: Elsevier.
- Nakagawa, J., Tsuchiya, Y., Yashima, Y., Tezuka, M. and Fujimoto, Y.(2004). Determination of trace levels of elements in human urine by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Health Science* 50:164-68. doi:10.1248/jhs.50.164
- Pellecchia, M.T., et al., (2003). Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur Neurol*.;50:48-52.
- Porter, H. (1951). Copper excretion in the normal individual and of patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Arch Biochem Biophys*, 31:262-5.
- Steindl, P., Ferenci, P., Dienes, H.P., Grimm, G., Pabinger, I., Madl, C., et al. (1997). Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*, 113: 212- 218.
- Sanchez Albisua, I., Garde, T., Hierro, L., Camarena, C.,

- Frauca, E., de la Vega, A., et al. (1999). A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28: 186- 190.
19. Tu, J.B., Blackwell, R.Q. (1967). Studies on levels of penicillamine induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease. *Metabolism*, 16: 507- 513.
  20. Wu, Y.W., Hu, B., Jiang, Z.C.Y. Feng, Q., Lu, P. and Li, B.Z. (2006). Sol-gel zirconia coating capillary microextraction on-line hyphenated with inductively coupled plasma mass spectrometry for the determination of Cr, Cu, Cd and Pb in biological samples. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 20:3527-34.
  21. Walshe, J.M. (2011). The pattern of urinary copper excretion and its response to treatment in patients with Wilson's disease. *QJM*, 104:775-778.
  22. Walshe, J.M. (2012). Serum 'free' copper in Wilson disease. *QJM*;105:419-423.
  23. Zorbas, Y.G., Kakuris, K.K., Deogenov, V.A., et al: (2008). Copper homeostasis during hypokinesia in healthy subjects with higher and lower copper consumption. *Trace Elements and Electrolytes*, 25:169-178.
  24. Zhang, L., Chen, B., Peng, B.H., He, M., and Hu. B. (2011). Aminopropyltriethoxysilane-silica hybrid monolithic capillary microextraction combined with inductively coupled plasma mass spectrometry for the determination of trace elements in biological samples. *Journal of Separation Science* 34:2247-54.

# COMPARISON OF SAFETY OF APIXABAN AND ACENOCUMAROL IN POST-STROKE PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Taravari A. MD, PhD<sup>1</sup>; Petrovska-Cvetkovska D. MD, PhD<sup>1</sup>; Cibrev D. MD<sup>1</sup>; Ademi B. MD<sup>1</sup>; Kerala C. MD<sup>1</sup>; Medziti F. MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University clinic of neurology Skopje (Mother Theresa Campus)

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 321-324

## ABSTRACT

**Objectives:** This study sought to compare the safety of vitamin-K antagonist with direct factor-X inhibitors with regard to bleeding events, also to compare the efficiency of the two options with respect of CT-detectable silent infarcts.

**Background:** Ischemic stroke is constantly among the top causes of death and morbidity at world level, one of the most important causes is the presence of atrial fibrillation, which can increase the risk for stroke fivefold. World burden study estimates that in 30% of all ischemic strokes, atrial fibrillation is the culprit. Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia which typically increases with age. Oral anticoagulants (OACs) are crucial in the treatment to reduce the risk for systemic thromboembolism. There are four large randomized controlled trials (RCTs) that have shown that non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are non-inferior to vitamin K antagonists (VKAs) in preventing stroke and systemic embolism, as well as regarding their risk for major bleeding.

**Methods:** 47 patients with confirmed AF and at the end of hospital stay, randomized in two groups; longitudinal randomized trial with duration of 6 months, exposure is either apixaban (tablets, 5mg, 2/day) or acenocoumarol (tablets, 4 mg, depending on laboratory follow-up); patients are randomized on exposure; Outcome – ischemic (acute ischemic stroke or TIA) and hemorrhagic complications (intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage);

**Results:** nine patients had either TIA or CT evidence of new stroke; six patients (three from each group) complained of symptoms consistent with TIA, one patient with slowly-developing left-sided hemiparesis was found to have intracerebral hemorrhage in the deep basal ganglia in the right hemisphere, warranting hospitalization (acenocoumarol group); four patients reported GI bleeding event (three patients from acenocoumarol group, one patient from apixaban group); one female patient with finding of fresh bleed from hemorrhoidal origin and three patients with finding of melena (acenocoumarol group); two patients with reported GI bleeding were withdrawn from the study and did not underwent the second CT scan.

**Discussion:** The comparison yielded no differences between the two groups, despite the new therapeutic options for secondary prophylaxis of stroke in patients with atrial fibrillation, surveillance of the OAT for hemorrhagic events is still warranted.

**Keywords:** apixaban; atrial fibrillation; major bleeding; silent stroke; acenocoumarol.

## INTRODUCTION

Stroke is a clinical term that describes a sudden loss of neurologic function persisting for more than 24 hours that is caused by an interruption of the blood supply to the brain. Stroke is the third leading cause of death worldwide, with considerable disability among survivors. Stroke

is one of the most fatal and devastating complication associated with atrial fibrillation (AF), which is the most common sustained cardiac rhythm disorder. Large trials and epidemiological investigations have showed a doubled increase in mortality in AF patients, including patients with “silent AF”. Approximately one-third of

all strokes are caused by AF, and AF-caused strokes are often more severe than non-AF-related strokes. Patients with AF have been reported to show also heightened risks for clinical and silent strokes. Silent stroke is defined as the presence of cerebral infarction in the absence of corresponding clinical symptomatology. The prevalence of silent strokes in patients with AF is higher compared to patients without AF.

There are developed multiple classification schemes for common stroke risk factors/modifiers to predict and calculate stroke risk for patients with AF. Example is the CHA2DS2-VascScore, which factors in comorbid conditions such as diabetes mellitus and arterial hypertension in order to estimate the yearly risk for new stroke. Patients without additional comorbidities have been report to have annual risk of 1.1%, while patients with 3 points have risk of 3.8% per year. Important and necessary to reduce the associated risk of systemic thromboembolism in non-valvular AF are oral anticoagulants (OACs). Conservatively, prophylaxis can be achieved by the use of antiplatelet or anticoagulant therapy, depending on the background risk. Patients with AF, without history of previous thromboembolic events, younger than 75 years, without further comorbidities, are likely to benefit from antiplatelet therapy. Patients with additional factors that increase the stroke risk require anticoagulation. Regarding long-term therapy, two groups are available; vitamin-K antagonists and direct oral anticoagulants. Even though warfarin's effectiveness in clinical practice is challenged by its variable dose response, need for frequent monitoring, and associated risk of hemorrhage, it is reported to be highly effective for the reduction of this risk. Four large phase III randomized controlled trials (RCTs) (RE-LY trial for dabigatran, ROCKET AF trial for rivaroxaban, ARISTOTLE trial for apixaban, ENGAGE AF-TIMI 48 trial for edoxaban) have reported that novel oral anticoagulants (NOACs) are at least non-inferior for stroke prevention and for the risk of bleeding events as compared to vitamin K antagonists (VKAs).

## METHODS

With this paper we present a longitudinal randomized trial with a duration of 6 months conducted from May-2018 to June-2019 at University Clinic of Neurology – Skopje. In this study were included forty-seven patients that survived acute ischemic stroke (AIS) or transient ischemic attack (TIA) and were diagnosed with AF. The AF was confirmed with an electrocardiography and

cardiological examination. Regarding the gender of the patients, 25 were male and 22 were female. The patients were randomized in two groups, the apixaban group and the acenocoumarol group. The mean age of the patients was 65 years old (apixaban group) and 67 years old (acenocoumarol group). Twenty-eight of the patients had arterial hypertension, fourteen of which were from the apixaban group and fourteen from acenocoumarol group, while eighteen had diabetes mellitus of which 4 from apixaban group and seven from acenocoumarol group. They were randomly exposed either with apixaban (5mg, twice a day) or acenocoumarol (4 mg, depending on laboratory results and follow-up). Patients that were previously using OAT were also included, of which four were from apixaban group and seven from acenocoumarol group. (see table 1).

	Apixaban (n=23)	Acenocoumarol (n=24)	All
Gender			
Male	12	13	25 (53.2%)
Female	11	11	22 (46.8%)
Previous use of OAT	4	7	11(23.4%)
Age (x, SD)	65.4 (2.8)	67.4 (3.4)	66.37 (3.6)
Without CT-finding for post-ischemic sequelae	5	11	16 (34%)
Arterial hypertension	14	14	28 (59.5%)
Diabetes mellitus	11	7	18 (38.2%)

Table 1. Characteristics of participants

The patients were followed for 6 months, on the baseline everyone had computer tomography of the brain, of which patients that revealed no CT-findings for post-ischemic sequelae were five from apixaban group and seven from acenocoumarol group. Upon enrollment, they were instructed to come to visits on every two months for routine check-up and interview, also a routine international normalized (INR) ratio measurements in patients taking acenocoumarol was done. After 6 months of follow-up, patients underwent another CT scan of the brain for comparison. Lesions of interest were silent infarctions, with expected distribution in the subcortical area. It is important to note that eight of the patients were excluded from the study, six of them were lost during the follow up and two withdrew. From all the patients was taken an informed consent to participate in the study.



## RESULTS

From the results after 6 months of follow up nine patients had either TIA or CT evidence of new stroke, six patients (three from each group) complained of symptoms consistent with TIA. One patient with slowly-developing left-sided hemiparesis was found to have intracerebral hemorrhage in the deep basal ganglia in the right hemisphere, warranting hospitalization (acenocoumarol group); further inquiry revealed unregulated arterial hypertension as the culprit as the INR parameters were in range. For patients reported GI bleeding event (three patients from acenocoumarol group, one patient from apixaban group). One female patient with finding of fresh bleed from hemorrhoidal origin and three patients with finding of melena (acenocoumarol group). Two patients with reported GI bleeding were withdrawn from the study and did not underwent the second CT scan.

Regarding major hemorrhages, only one patient had developed intracranial hemorrhage (acenocoumarol group). Three patients from the acenocoumarol arm had findings of GI bleed, further analysis revealed INR above three consistently in the last 2 months, two of them were withdrawn because change in therapy was indicated by their gastroenterologist. One patient from the apixaban arm had findings of GI bleed. Two patients from the acenocoumarol arm and one patient from the apixaban arm had findings for new stroke (silent lesions) on the second CT-scan.

## DISCUSSION

The comparison yielded no differences between the two groups. Slight bias could be introduced by the fact that 6 patients did not finished the study, without excluding that it can be related to the exposure in question. Despite the new therapeutic options for secondary prophylaxis of stroke in patients with atrial fibrillation, surveillance of the OAT for hemorrhagic events is still warranted. The findings are generalizable to the patient population at national level.

Trials with larger samples show lower bleeding rates in patients on NOACs in comparison with patients on VKAs. In most of the studies comparing apixaban with warfarin, apixaban was associated with a lower risk for stroke and systemic embolic events, as well as for major bleeding, particularly intracranial hemorrhage (ICH). Only in the study by Forslund et al, no difference was found between apixaban and warfarin.

## REFERENCES

1. Albers GW, Atwood JE, Hirsh J, Sherman DG, Hughes RA, Connolly SJ. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1991 Nov 1;115(9):727-36.
2. Writing Group Members CT, January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019 Aug 1; 16(8):e66-93.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug
4. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Apr;35(3):312-9
5. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2017 Dec 1; 33(12):1556-64.
6. Benjamin EJ et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994 Mar 16; 271(11): 840-4.
7. Stirling J, Muramatsu K, Shirai T. Cerebral Embolism as a Cause of Stroke and Transient Ischemic Attack. *Echocardiography.* 1996 Sep;13(5):513-8.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study.
9. Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL, Petrovic M, Lahousse L. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 9; 11:583311.
10. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):738-46.
11. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):806-17.
12. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projec-

- tions for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-125.
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-9525
  14. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375. Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, et al. The Tel Aviv Stroke Registry: 3600 consecutive patients. *Stroke*. 1996;27(10):1770-1773.
  15. Marini C, De SF, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-1119.
  16. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32:2047-2053.
  17. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5:e003725
  18. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117:1072-1082.

# INCIDENCE OF SARS-COV-2 AND MATERNAL-PERINATAL OUTCOME IN PREGNANT WOMEN HOSPITALIZED IN “QUEEN GERALDINE” UNIVERSITY HOSPITAL FROM 1 JANUARY 2020 TO 30TH SEPTEMBER 2021

Dr. Shk. Fatjon Balla<sup>1</sup>, Prof. Asc. Eliona Demaliaj<sup>1</sup>, MSc. Arlinda Elmasllari<sup>1</sup>, MSc. Pavlina Mikli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SUOGJ “Mbretëresha Geraldinë”, Tiranë

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 325-328

## ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus 2019 disease may be associated with certain maternal and neonatal outcomes in pregnancy, but the data obtained are not enough to determine the degree of risk or to characterize the epidemiology and risk factors.

**Objectives:** The aim of the study was to determine the incidence of Covid-19 in pregnant women and materno-paternal outcome in pregnant women positive with Covid-19 hospitalized at “Queen Geraldine” University Hospital of obstetrics and gynecology.

**Materials and Methods:** Data were retrospectively obtained from records and cards for patients with Covid-19 hospitalized at “Queen Geraldine” from first of January 2020 to 30th September 2021. Patients were diagnosed with concomitant Covid-19 positive or suspected of having the virus and the diagnosis was then confirmed by real time PCR test.

**Results:** A total of 137 patients with Covid-19 were hospitalized during the study period. 94.9 % of patients had a positive PCR Test (2), the other patients had symptoms suggestive for Covid-19 disease. Most of the patients had mild to moderate symptoms (89.7%) of SARS COV-2-induced disease at the time of hospitalization. The incidence of patients with SARS COV-2 in “Queen Geraldine” Hospital is low 1.27%. Hospitalized patients belong to the age group of 20-45 years with an average age of 28.2 years. The majority of patients at the time of hospitalization belong to the 39-40th week of pregnancy (38%). Maternal outcome includes a cesarean section delivery rate compared to vaginal delivery (75.3% vs 24.7%) within the SARS COV-2 patient group. Compared to virus-negative patients, the cesarean section birth rate is 44.8% for 2020 and 41.7% for 2021. Newborns born from mothers positive with Covid-19 are born prematurely at a rate of 9.7%, compared with 6.8% preterm newborns born from mother Covid-19 negative. The mean weight of newborns born from mothers infected with Covid-19 is 3209gr (1200-4450gr) compared with the mean weight of 3400g of newborns born from mothers negative for Covid-19 at the same period of time. 15 newborns resulted positive for Covid-19, with an incidence of 1.09% for the period of time of the study.

**Conclusions:** For the period of time of the study the percentage of cesarean section births in Covid-19 negative patients is lower compared to Covid-19 positive patients (43.4% vs. 75.3%). A greater number of newborns were born prematurely in these patients compared to pregnant women uninfected from Covid-19 (9.7% vs 6.8%) from 1 January 2020 to 30th September 2021. Only 10.3% of patients presented with moderate to severe symptoms. It should be noted that most cesarean section interventions are performed for maternal indication.

None of the patients were vaccinated for the SARS CoV-2.

## INTRODUCTION

At the outset of the COVID-19 pandemic, the precise extent of the risks in pregnancy was uncertain, which was affecting pregnant individuals' mental health. The lack of clarity arose because, in an early systematic review, only 4 studies that involved small numbers compared outcomes between pregnant women with and without COVID-19.

The question is relevant because of the known deleterious effects of other coronavirus infections in pregnancy (eg, severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). It is difficult to arrive in conclusions regarding the risk factors and impact of Covid-19 in pregnancy and maternal neonatal outcome (3).

Pregnant women are more susceptible to viral respiratory infections owing to immunologic and physiological adaptations of pregnancy. An early Chinese report of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), found that the risk of severe disease in pregnant patients was similar to the general population. (6). This was also observed in initial studies in USA (7,8) .

## OBJECTIVES

Aim of this study is to determine the incidence of SARS CoV-2 in pregnant women presented in "Queen Geraldine" University Hospital, the incidence of positive neonates born from this women and maternal-neonatal outcomes.

## MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study that includes data collected from the patient registry from first of January 2020 to 30th September 2021. For 21 months there have been 106 pregnant women 20 years old or older hospitalized in Queen Geraldine University Hospital, at any stage of pregnancy or delivery with the diagnosis of COVID-19 during the present pregnancy based on laboratory confirmation of COVID-19 and/or radiologic pulmonary findings suggestive of COVID-19 or 2 or more predefined COVID-19 symptoms. A range of different real-time polymerase chain reaction test was used in every hospitalized woman suspected for Covid-19.

The data collected for these women include the age of women, the stage of pregnancy, the severity of symptoms, birth data, premature newborns, birth weight

of newborns, newborns born with Covid-19 ecc.

## RESULTS

For the period of time that we included in study there were 137 pregnant patients hospitalized with Covid-19 in our hospital. 94.9 % of patients had a positive PCR test and the others had symptoms suggestive for Covid-19 disease.

Fortunately the majority of patients had mild symptoms of the disease (89.7%). It is to mention that pregnant patients with severe disease of Covid-19 were hospitalized in "Mother Teresa" University Hospital since there is situated the specialized center for Covid-19 patients. Our doctors have proceeded emergency section cesarean in the other hospital for these women, since it has not been possible to move them in our hospital.

All the patients in our Covid-19 station have conducted the real time PCR test and also newborns born from these women.

It is to mention that we have a low incidence of Covid-19 among pregnant women, 1.27%.

The age of pregnant women hospitalized in Queen Geraldine Obstetrics and Gynecology Hospital were from 20-43 years old with a mean age of 28.2 years old. Most of the patients were at 39-40 week of pregnancy (38%) at the moment they were hospitalized, with the youngest age of pregnancy of 14 weeks old.

Maternal outcome includes a percentage of births with section cesarean of 75.3% vs 24.7% of vaginal birth for SARS COV-2 patients. In the women free of covid there was a percentage of section cesarean of 44.8% in 2020 and 41.7% in 2021. This means that more patients with Covid-19 ended in emergency c-section.

Preterm births in Covid-19 women are in a percentage of 9.7%, compared with 6.8% of preterm births in the group of women negative for Covid-19.

Mean birth weight of newborns born from mothers infected with Covid-19 is 3209g with a range from 1200 to 4450g. Mean birth weight in women negative for Covid-19 is 3400g for the period of study.

The incidence of Covid-19 in neonates born from Covid positive mothers is 10.9%. We still don't know the route of infection of newborns. There are 3 potential mechanisms of maternal transfer of SARS CoV-2 to the infant.

Intrauterine transmission through transplacental

hematogenous spread or viral particles in amniotic fluid that are ingested or inhaled by the fetus. (10,11,12)

Intrapartum transmission after exposure to maternal infected secretions or feces around the time of birth.

Postpartum transmission from an infected mother. Transmission from an infected mother is more likely from respiratory secretions and less likely from breast milk.

## CONCLUSIONS

For the period of time included in this study, the incidence of Covid-19 pregnant women presented in Queen Geraldine Hospital remains low 1.27%. The mean age of patients was 28.2 years old. The number of c-section births is higher in Covid-19 positive patients as result of emergency c-section for maternal indication, compared with pregnant women negative for Covid-19 (43.4 % vs 75.3 %).

A larger number of preterm newborns are born from mothers positive of Covid-19 compared with mothers negative of Covid-19 (9.7% vs 6.8%) from first of January 2020 to 30th September 2021. Newborns born positive with Covid-19 were in a percentage of 10.9%.

The mean birth weight of newborns born from mothers with SARS COV-2 is 3209g compared with 3400g with newborns born from mothers free from Covid-19. This means that newborns born from mothers with Covid-19 were at a lower birth weight compared with the other group.

Only 10.3% of patients were presented with moderate to severe symptoms of Covid-19 infection.

It is very important to say that none of the patients was vaccinated for Covid-19.

## DISCUSSIONS

The number of patients positive with Covid-19 hospitalized in our hospital is small. Our hospital is the largest in Albania for the number of births and pregnant women who receive medical care. This happens because of the distance of our Hospital with Covid-19 specialized unit in "Mother Teresa" University Hospital, or because a small number of pregnant women are infected from this virus. The incidence remains low among all pregnant women hospitalized in our hospital.

In India the prevalence of Covid-19 in pregnant women is

3.4%, more than the triple of our incidence (1). From the patients hospitalized in our hospital most of them had urinary tract infection (3.2%) as comorbidities, followed by hypertension (1.2%). It is necessary to obtain data from critical pregnant patients hospitalized in the Covid-19 unit.

Recent data from the National Notifiable Diseases Surveillance System, reported by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) on June 25, 2020, compared outcomes of 8207 pregnant and 83,205 nonpregnant women with COVID-19 (January 22 to June 7, 2020) (9). The main findings were that pregnant women with COVID-19 were more likely to be hospitalized, require intubation and mechanical ventilation, and be admitted to an intensive care unit (ICU) than nonpregnant women.

We had 10.3 % of all patients with moderate to severe symptoms, different from the study mentioned above. We actually have lack of data regarding other nonpregnant women hospitalized because of physical distance with the Covid-19 Unit.

Our results are compared with a study conducted in Robert Wood Johnson University Hospital, a regional perinatal center in New Brunswick, NJ (3) where 11.4% of patients had severe and critical stage of disease.

In our hospital we have 0 maternal death. All newborns were screened for the virus. Only 15 of newborns were infected from the virus during pregnancy or birth, with an overall incidence of 10.9 % from 1 January 2020 to 30th September 2021. The number was 5 newborns positive for Covid-19 in 2020 and 10 in 2021.

We had 10.3 % of all patients with moderate to severe symptoms, this data is compared with a study conducted in Robert Wood Johnson University Hospital, a regional perinatal center in New Brunswick, NJ (3) where 11.4% of patients had severe and critical stage of disease.

The role of Covid-19 disease in preterm birth is a data obtained from other studies such as a PAN Covid study (4). So we can arrive in conclusion that our study such as other studies demonstrates the risk of preterm birth in positive Covid-19 pregnant women.

Further studies are necessary to arrive in precise conclusions regarding the maternal and neonatal outcome in an infection from Covid-19 in pregnant women. This is very important in order to determine the therapy in these women to avoid negative outcomes.

## REFERENCES

1. SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India) Puneet Gupta, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974301/>
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974301/>
3. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study <https://jamaneetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2779182>
4. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes Justin S. Brandt, MD <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518835/#abs0010title>
5. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries E Mullins <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620113/>
6. Sun L.H., Achenbach J. CDC chief says coronavirus cases may be 10 times higher than reported. The Washington Post. 2020. <https://www.washingtonpost.com/health/2020/06/25/coronavirus-cases-10-times-larger/>
7. Chen L., Li Q., Zheng D. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020;382 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182016/>
8. Breslin N., Baptiste C., Miller R. COVID-19 in pregnancy: early lessons. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2:100111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271091/>
9. Lokken E.M., Walker C.L., Delaney S. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. Am J Obstet Gynecol. 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234933/>
10. Ellington S., Strid P., Tong V.T. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-June 7, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:769-775 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316319/>
11. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
12. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020;323(18):1846-1848 [10.1001/jama.2020.46](https://doi.org/10.1001/jama.2020.46)
13. Hu X, Gao J, Luo X, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vertical transmission in neonates born to mothers with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. Obstet Gynecol. 2020;136(1):65-67 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219851/>

# LABORATORY RESISTANCE TOWARDS COMMON ANTI-AGGREGATION MEDICATIONS IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

Petrovska-Cvetkovska Dragana<sup>1</sup>, Taravari Arben<sup>1</sup>, Kerala Coskun<sup>1</sup>, Angelovski Jani<sup>2</sup>, Baneva Natalija<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PHI UC of Neurology, Clinical Centre – Mother Theresa, Skopje

<sup>2</sup>Institute for transfusion medicine at the Clinical Centre – Mother Theresa, Skopje

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 329-332

## ABSTRACT

**Intro:** The use of dual antiplatelet therapy remains the mainstay in many scenarios for prevention of stroke occurrence. Although the effectiveness of the therapy and reduction of stroke recurrence globally is well established, there are breakthrough cases that acquire additional strokes despite medications. The aim of the present study is to estimate laboratory marker that measures the responsiveness of the platelets to the effects of aspirin and clopidogrel in convenience sample.

**Methods:** Cross-sectional study of patients recovering from acute ischemic stroke and requiring antiplatelet therapy, hospitalized at PHI University Clinic for Neurology Skopje, during the study period from Oct-2018 to Jan-2019. The measurements were done via the PFA-200 analyzer at the Institute for Transfusiology – Skopje.

**Results:** Out of 98 hospitalized patients for acute ischemic stroke that were placed on antiplatelet therapy, 64 patients were included and laboratory resistance to aspirin and clopidogrel was determined. The median age of the sample was 66, while 39 patients were male. The measurement revealed that 34.4% (95%CI 22.8%-46.0%) of the sample showed laboratory resistance to either clopidogrel or aspirin.

**Discussion:** The present study demonstrated that laboratory findings for resistance to anti-aggregation therapy is feasible in clinical circumstances, showing that substantial part of the patients do have such findings. Further study should evaluate the importance of such findings in light of the therapy that these patients are receiving.

**Keywords:** non-respondents, anti-aggregation therapy, high on-treatment platelet reactivity, prophylaxis, dual antiplatelet therapy, acute ischemic stroke

## INTRODUCTION

The protective effects of anti-aggregation therapy are more than anticipated in the setting of prevention of acute ischemic stroke. In the absence of particular risk factors that require anti-coagulant therapy, the remainder of the patients are treated with anti-aggregation therapeutics to prevent the recurrence of acute ischemic stroke. When the etiology is unknown or still undescribed, the risks for recurrence of stroke remain the highest immediately

after the primary event (Johnston et al., 2000; Nolte et al., 2012), necessitating strict administration of therapy with such effects in order to fight off the risks. As such, dual antiplatelet therapy, where two medications with similar effects are administered, is recommended, with duration of 21 days or longer. Despite the proven benefits of such therapy, substantial part of the patients experience stroke recurrence. Additionally, over 40% of the patients that experience new strokes were already on therapy with

aspirin, the most used anti-aggregation medicine (Berger et al., 2006; Collins et al., 2009). The mode of treatment of these medications include reduced activation and adherence of platelets (Vögtle et al., 2015), and by these means – reducing the risk for stroke and other occlusive syndromes in the arterial circulation.

In the wider context, issues that might worsen the effectiveness of the therapy in this setting are adherence to therapy (Zhang et al., 2021), wrong therapy on grounds of pathophysiology, subtherapeutic range of therapy or simply treating patients with significant stroke risk that cannot tolerate anticoagulant therapy. The treatment failure can occur due to continued platelet reactivity despite presence of aspirin or clopidogrel (Angiolillo et al., 2007), which is defined as high on-treatment platelet reactivity (Cattaneo, 2013; Märginean et al., 2016). Although multiple markers can be used for estimating therapeutic response, such as bleeding time, it has been shown that markers that evaluate platelet function can identify subgroup of patients where effects can be achieved (Alhazzani et al., 2021) if the dose is increased or the medication is replaced with another with similar mode of action. The occurrence of such defined laboratory resistance has been measured in different groups of patients. For instance, for patients with cardiovascular diseases, meta-analysis estimates that the overall prevalence for laboratory resistance to aspirin was 24.7% (Ebrahimi et al., 2020). Previous meta-analysis in patients with stroke estimated that 24% of the patients showed high on-treatment platelet reactivity (HTPR) (Fiolaki et al., 2017), with significantly higher occurrence of recurrent ischemic events in patients with HTPR.

The estimation of the platelet reactivity in patients recovering from stroke can hence potentially aid in distinguishing patients that would benefit from dose change or medication replacement. As this measurement has not been done in our country previously, the aim of the study is to determine the prevalence of laboratory resistance to the effects of aspirin and clopidogrel in patients recovering from acute ischemic stroke that are prescribed antiplatelet therapy as prophylaxis in our country.

## METHODS

The presented study is cross sectional analysis of patients hospitalized for acute ischemic stroke at the PHI UC Clinic of Neurology – Skopje. Therefore, all in-patients that were hospitalized for occurrence of acute

ischemic stroke and treated with anti-aggregation therapy following brain stroke were considered in the study. Blood samples were analyzed using by using the PFA-200 analyzer, with measurement conducted at the Institute for Transfusiology – Skopje. The measurements were done to estimate the aggregation of platelets to clopidogrel or aspirin. Patients were categorized to respondents to aspirin and respondent to clopidogrel, and data was collected on their background characteristics, concurrent comorbidities and hospital stay, with recording of eventual recurrence of stroke.

## RESULTS

In total, during the study period from 15-10-2018 to 15-01-2019, 98 patients were hospitalized for acute ischemic stroke at our department, in whom 86 were prescribed antiplatelet therapy (87.8%) consisted of aspirin (100 mg/d) and clopidogrel (75 mg/d). From 86 patients, 5 (5.8%) were cases of mortality within 8 days of admission. From the remaining 81 patients, 64 patients (79%) remained in hospital for at least 7 days with prescribed anti-aggregation therapy and provided consent for study. From the final sample of 64 patients, 56 patients (87.5%) were prescribed dual therapy, 4 patients were prescribed monotherapy with aspirin (dose range 100-300 mg/d), while 4 patients were prescribed monotherapy with clopidogrel. The descriptive results are presented in Table 1.

From 61 patients taking aspirin, 14 patients showed laboratory resistance, t.e. preserved activation of platelets in presence of aspirin, while in 59 patients taking clopidogrel, 12 patients were with laboratory-determined resistance. Two patients exhibited laboratory resistance to both medications but did not show any stroke recurrence during the hospital stay. In sum, 22 patients (34.4%) in our sample showed resistance to any of the medications (95%CI 21,8%-46%). During the study period, 3 patients had findings consistent with infarction recurrence, out of which 1 patient was on monotherapy with aspirin (no resistance) due to presence of problematic GI bleeds, while 2 patients were taking dual antiplatelet therapy, out of which one showed laboratory resistance to clopidogrel.



Table 1. Descriptive characteristics	Whole sample (n = 64)	With confirmed lab. resistance (n=22)
Age in years (median, IQR)	68 (10,75)	69.5 (10)
Gender, male	39	14
Previous history of acute brain strokes	11	5
Arterial hypertension	35	13
Diabetes mellitus	16	10
Coronary disease	19	3
Previous cardiac operation / heart failure	4	2
Atrial fibrillation	7	5
Significant periphery or carotid artery disease	8	3
Previous aspirin use	12	5
Previous clopidogrel use	11	5
Receiving dual anti-platelet therapy	56	19
Findings for stroke recurrence during hospital stay	1	2

## DISCUSSION

The presented study is first study to estimate the laboratory determined measurement for resistance of the effects of anti-aggregation therapy in our country in patients with acute ischemic stroke. The provided study selected patients with acute ischemic stroke, patient group that needs prompt prophylaxis for prevention of the recurrence of the condition. Besides other reasons for failure of the standard therapy, our study examined a biomarker that is associated with therapeutic failure and recurrence of ischemic events, pointing out that up to one quarter of the patients with acute ischemic stroke are not responsive to aspirin or clopidogrel. Out of 64 patients, 2 patients showed laboratory resistance to both medications; none of them showed signs of stroke recurrence. These findings endorse the notion that simple screening reveals that substantial portion of hospital patients for acute ischemic stroke exhibit laboratory resistance to the effects of aspirin or clopidogrel. In our study, 2 patients that did show resistance had stroke recurrence, when compared to 1 patient from the group of patients that did not show any laboratory evidence for resistance. Despite that, the present study was not powered to validate eventual clinical outcomes associated with these findings.

This measurement aids the identification of patients where change in the dosage of the drug or substituting

for another could avert recurrence of brain stroke. For instance, recent meta-analysis suggests that twice-daily aspirin might provide better protection than once-daily (Mainoli et al., 2021) although some individuals have reduced antiplatelet responses on ASA, with recurrent ischemic events. It has been proposed that shortening the ASA dosing interval may overcome the time-dependent renewal of the drug target, leading to a greater antiplatelet effect. We conducted a systematic review of randomized controlled trials (RCTs in terms of measurements of thromboxane A2 inhibition and composite outcomes (MACE, major adverse cardiovascular events). The study results can vary according to the method and instrument used. For instance, the results from recent meta-analysis (Fiolaki et al., 2017) show that patients that took therapy for longer than 1 week had lower prevalence of HRPR, while substantial differences were noted according to the used method.

Recent study that captures the stroke mechanism and the laboratory resistance to these medications reported that although not prevalent, 15% of stroke recurrences coincide with findings for laboratory resistance to these medications (Agayeva et al., 2015) aspirin resistance can be defined by laboratory tests of in vitro platelet reactivity. The correlation between clinical and laboratory-defined resistance, however, is far from perfect, and the heterogenous nature of stroke pathophysiology might play a role in this discrepancy. Methods: The level of in vitro platelet inhibition by aspirin was prospectively evaluated using the VerifyNow Aspirin Assay (Accumetrics, San Diego, CA. The study reveals that over 30% of the patients had “pathophysiological” resistance, e.g., condition that necessitates other types of treatment in order to prevent stroke recurrence, while it suggests that up to 15% of the patients might benefit from identifying laboratory resistance to medications.

In summary, our study reveals that the presence of laboratory findings for resistance towards the antiaggregating effect of aspirin and clopidogrel can be demonstrated in patient population recovering from acute ischemic stroke. The prevalence determined after one week of use was 34.4% (95%CI 21,8%-46%), showing that up to one third of the patients are taking medications that do not suppress thrombocyte aggregation to sufficient amount.

## REFERENCES

1. Agayeva, N., Gungor, L., Topcuoglu, M. A., & Arsava, E. M. (2015). Pathophysiologic, rather than laboratory-defined resistance drives aspirin failure in ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(4), 745–750. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.015>
2. Alhazzani, A., Venkatachalapathy, P., Padhilahouse, S., Sellappan, M., Munisamy, M., Sekaran, M., & Kumar, A. (2021). Biomarkers for Antiplatelet Therapies in Acute Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Frontiers in Neurology*, 12, 667234. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.667234>
3. Angiolillo, D. J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Alfonso, F., Macaya, C., Bass, T. A., & Costa, M. A. (2007). Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. Clinical Implications, Management, and Future Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(14), 1505–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.044>
4. Berger, J. S., Roncaglioni, M. C., Avanzini, F., Pangrazzi, I., Tognoni, G., & Brown, D. L. (2006). Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 295(3), 306–316. <https://doi.org/10.1001/JAMA.295.3.306>
5. Cattaneo, M. (2013). High on-treatment platelet reactivity - definition and measurement. *Thrombosis and Haemostasis*, 109(5), 792–798. <https://doi.org/10.1160/TH12-10-0758>
6. Collins, R., Peto, R., Hennekens, C., Doll, R., Bubes, V., Buring, J., Dushkesas, R., Gaziano, M., Brennan, P., Meade, T., Rudnicka, A., Hansson, L., Warnold, I., Zanchetti, A., Avanzini, F., Roncaglioni, M. C., Tognoni, G., Chown, M., Baigent, C., ... Patrono, C. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*, 373(9678), 1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
7. Ebrahimi, P., Farhadi, Z., Behzadifar, M., Shabaninejad, H., Gorji, H. A., Mirghaed, M. T., Salemi, M., Amin, K., Mohammadibakhsh, R., Bragazzi, N. L., & Sohrabi, R. (2020). Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11(2), 124–134. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.2.124>
8. Fiolaki, A., Katsanos, A. H., Kyritsis, A. P., Papadaki, S., Kosmidou, M., Moschonas, I. C., Tselepis, A. D., & Gianopoulos, S. (2017). High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 376, 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.010>
9. Johnston, S. C., Gress, D. R., Browner, W. S., & Sidney, S. (2000). Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. In *Journal of the American Medical Association* (Vol. 284, Issue 22, pp. 2901–2906). <https://doi.org/10.1001/jama.284.22.2901>
10. Mainoli, B., Duarte, G. S., Costa, J., Ferreira, J., & Caldeira, D. (2021). Once- versus Twice-Daily Aspirin in Patients at High Risk of Thrombotic Events: Systematic Review and Meta-Analysis. In *American Journal of Cardiovascular Drugs* (Vol. 21, Issue 1, pp. 63–71). <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00409-x>
11. Mărginean, A., Bănescu, C., Scridon, A., & Dobreanu, M. (2016). Anti-platelet Therapy Resistance – Concept, Mechanisms and Platelet Function Tests in Intensive Care Facilities. *The Journal of Critical Care Medicine*, 2(1), 6. <https://doi.org/10.1515/JCCM-2015-0021>
12. Nolte, C. H., Albach, F. N., Heuschmann, P. U., Brunecker, P., Villringer, K., Endres, M., & Fiebach, J. B. (2012). Silent New DWI Lesions within the First Week after Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 33(3), 248–254. <https://doi.org/10.1159/000334665>
13. Vögtle, T., Cherpokova, D., Bender, M., & Nieswandt, B. (2015). Targeting platelet receptors in thrombotic and thromboinflammatory disorders. *Hamostaseologie*, 35(3), 235–243. <https://doi.org/10.5482/HAMO-14-10-0049>
14. Zhang, J., Gong, Y., Zhao, Y., Jiang, N., Wang, J., & Yin, X. (2021). Post-stroke medication adherence and persistence rates: a meta-analysis of observational studies. In *Journal of Neurology* (Vol. 268, Issue 6, pp. 2090–2098). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09660-y>

# SINDROMA INFLAMATORE MULTISISTEMIKE TE FEMIJET E ASOCUAR ME SARS-COVID2 – KARAKTERISTIKAT KLINIKE DHE TRAJTIMI

A.Hasani, K.Mironska, L.Kareva, K.Stavric

Reparti i Imunologjise, Klinika Univerzitare per Semundje te Femijeve-Shkup, Maqedoni e Veriut

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 333-338

## ABSTRAKT

**Hyrje:** Sindroma multisistemike inflamatore tek femijet (MIS-c) eshte gjendje e rralle por serioze e cila lidhet me infektionin SARS-COVID-2.

Qellimi i ketij punimi eshte publikimi i pervojes tone me femije me MIS. Pershkrimi i simptomeve klinike, analizave laboratorike, mikrobiologjike dhe trajtimit do te sherbej ne rritjen e njohurive per kete syndrome te re tek femijet.

**Rezultatet:** Jane pershkruar simptomet, shenjat klinike, analizat laboratorike dhe mikrobiologjike ne 18 femije te hospitalizuar ne repartin e Imunologjise ne periudhen dhjetor 2020-shtator 2021. Te gjitha femijet jane pranuar ne repart me vlera te larte te parametrave inflamator, me temperature te larte minimum 3 dite para pranimi si dhe analiza serologjike pozitive per SARS-COVID2 infektion. Ne asnje femije nuk eshte izoluar patogjen mikrobiologjik si shkaktar i mundshem etiologjik. Simptomet me te shpeshta ishin ato te traktit gastrointestinal ne 88.8% te femijeve. Ndryshimet ne lekure, edeme dhe hipotensioni ishin te pranishem ne 61.1% te rasteve. 4 femije (22.2%) ishin me simptome e shenja te apendicitit akut, tre prej te cileve jane operuar, nje eshte trajtuar ne menyre konzervative. 3 femije ishin me miokardit/perikardit dhe me pankreatit akut. Vetem nje femije (5.5%) ishte me shenja te insuficiences akute renale.

**Perfundimi:** Femijet me MIS mund te kerkojne trajtim intenziv pediatric dhe qasje multidisciplinare ne trajtim. Njohja dhe identifikimi i hershem i kesaj gjendje si dhe udhezimi ne kohe per trajtim specialistik eshte me rendesi te veqante.

**Fjalet kyce:** SARS-COVID2, COVID19, Sindroma inflamatore multisistemike

## HYRJE

Virusi vdekjeprures SARS-COVID2 u shfaq per here te pare ne Wuhan, Kine ne fund te dhjetorit te vitit 2019.(1,2) Per shkak te perhapjes se gjere ne nivel global, Organizata boterore e Shendetesise (OBSh) shpalli pandemi me 11 mars te vitit 2020.(3) Shume te infektuar, me pasqyre klinike shume te rende dhe shume viktime.(3,4) Femijet e infektuar me SARS-COVID19 fatmiresisht jane minimalisht te prekur. Femijet shpesh jane asimptomatik ose shfaqin simptome te lehta te semundjes.(5,6) Muajve te fundit ka filluar raportimi gjithnje e me i madh i femijeve me te ashtuquajturen syndrome multisistemike inflamatore (MIS-c) e cila ka lidhshmeri me infektionin SARS-COVID2.(7,8) Paraqitet si pergjigje inflamatore postinfekcioze pas

infektionit me SARS-COVID2. Per here te pare, ne prill te vitit 2020 ne Britani te Madhe eshte raportuar per femije me syndrome inflamatore multisistemike e cila lidhet me SARS-COVID 19 infektionin. Me pas raste te ngjajshme jane raportuar edhe ne Evrope dhe SHBA.(10,11,12)

MIS-c eshte gjendje e rralle por serioze e cila lidhet me infektionin SARS-COVID2 ne te cilen zhvillohet reaktion i vullshem inflamator ne organe te ndryshme sic jane zemra, mushkerite, veshkat, truri, lekura, syte ose trakti gastrointestinal.(7,8) Per identifikimin sa me te lehte te gjendjes MIS-c jane dhene definicione preliminare nga ana e OBSh, CDC (Qendra per Kontrolle te semundjes), RCPH- Royal Collage of Pediatrics and Child Health (13,14,15). Sipas CDC gjendja definohet si MIS-c nese

ploteson keto kritere: gjendja febrile >38C qe zgjat > 24h, parametra te rritur inflamatore, ka gjendje klinike te renduar qe kerkon hospitalizim me prekje te 2 apo me shume organeve, eliminiohet cdo dijagnoze tjeter dhe ka anamneze pohuese per SARS-COVID2 infekcion te tanishem, me te hershem, ose kontakt me person te dyshimte/pozitiv te infektuar 4 jave para paraqitjes se simptomave.(15) MIS-C ka karakteristika te ngajshme edhe me Kawasaki syndrome, shokun toksik stafilokoksik dhe streptokoksik, sepsen dhe Macrophage-activation syndrome. (9,16)

Njohja e hershme e kesaj gjendje nga ana e mjekut pedijater dhe udhezimi me kohe per tretman te specializuar mjekesor eshte thelbesore per tretman adekuat, mbarevajtje te rrjedhes se semundjes deri ne sherimin e plote.

Qellimi i ketij punimi eshte publikimi i pervojes tone me femije te hospitalizuar e te mjekuar me MIS-c ne repartin e Imunologjise ne Klinikën Univerzitare ne Shkup. Pershkrimi i simptomeve klinike, analizave biokimike laboratorike, mikrobiologjike dhe trajtimit do te ndikoj ne rritjen e vetedijes dhe njohurive per kete syndrome tek femijet qe eshte i lidhur me infekcionin SARS-COVID2.

**MATERIALET DHE METODAT**

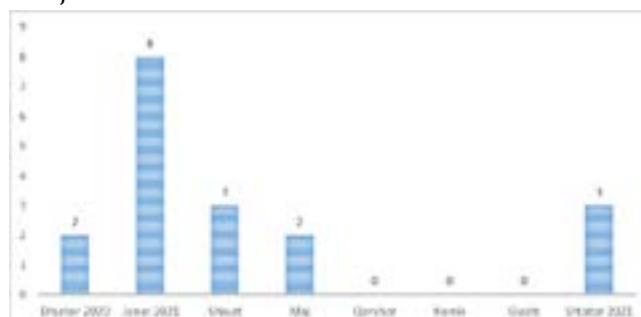
Punimi eshte nje studim analitik retrospektiv i realizuar ne repartin e Imunologjise ne Klinikën Univerzitare per Semundje te Femijeve ne Shkup. Jane analizuar femije te cilet kane qene te hospitalizuar dhe jane trajtuar per shkak te syndromes multisistemike inflamatore ne reapartin e Imunologjise ne periudhen kohore dhjetor 2020-shtator 2021. Vendosja e dijagnozes MIS-c eshte bere duke i plotesuar kriteret nga definicioni preliminar i dhene nga CDC. Te dhenat e nevojshme jane marre nga historite mjekesore te pacienteve si dhe sistemi elektronik i te dhenave spitalore (HIS - Hospital information system). Eshte analizuar mosha, gjinia e ketyre femijeve. Jane analizuar karakteristikat klinike (shenjat dhe simptomet), rezultatet e analizave laboratorike dhe mikrobiologjike, trajtimi hospitalor, kohezgjatja e qendrimit hospitalor si dhe pasojat e deritanishme post MIS-c.

**REZULTATET**

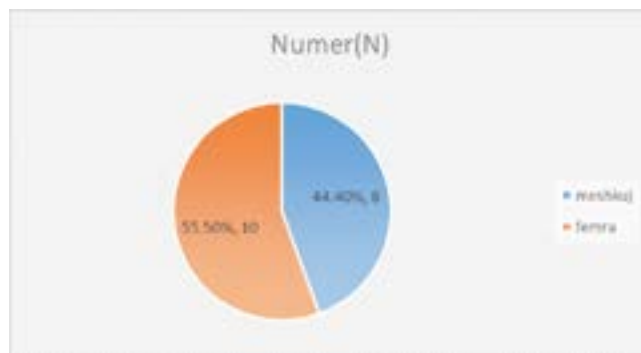
Ne repartin e Imunologjise, ne Klinikën Univerzitare per Semundje te Femijeve ne Shkup, nga fundi i dhjetorit te vitit 2020 deri ne shtator te vitit 2021 jane hospitalizuar 18 femije me MIS-c. Nga fund i dhjetorit, janar dhe shkurt

2021 jane hospitalizuar 13 femije , 2 femije ne maj 2021 ndersa ne shtator 2021 edhe 3 femije te tjere (Grafiku1).

Grafiku1. Numri i femijeve me MIS-c te hospitalizuar/ per muaj



Nuk kishte ndonje dallim ne mes te gjinive tek te hospitalizuarit me MIS-c. 55.5% e femijeve (10 femije) ishin te gjinise femrore ndersa 44.4% (8 femije) te gjinise mashkullore.(Grafiku 2)



Femijet ishin te moshes nga 1-14 vjecare. Femiju me i vogel ishte 14 muaj kurse me i madhi 14 vjec (mosha mesatare 6.19 vjet) (tabela 1, Grafiku3). Te gjithë femijet u paraqiten ne repart me histori per temperature te larte se paku 3 dite para hospitalizimit (nga 3-10 dite me temperature te larte, mesatarisht 5.5 dite), me parametra inflamatore te larte dhe me simptome e shenja klinike qe tregonin preken e me shume se nje organi. Tek te gjithë femijet kemi analiza serologjike pozitive per infekcion te kaluar me SARS-COVID2 virusin. PCR testi antigenik per SARS-COVID2 ishte pozitiv te 1 femije (5.5%). Te dhena se kane kaluar semundjen COVID19 ose kane pasur kontakt me te dyshuar apo pozitiv per COVID19 infekcionin, 4-6 jave para paraqitjes se simptomeve, kishim tek 8 femije (44,4%) (tabela 2)

Tabela 1. Mosha e femijeve te hospitalizuar me MIS-c

Mosha	Nr i femijeve	%
1-7 vjet	10	55.5%
7-14vjet	8	44.4%
Mosha mesatare	6.19	

Grafiku 3. Moshja e femijeve te hospitalizuar me MIS-c



Tabela 2. Numri i diteve me temperature dhe anamneza per semundje te kaluar apo aktuale COVID19.

	Nr i femijeve	%
Nr i diteve me temperature te larte para hospitalizimit	5 dite (3-10 dite)	
Histori pohuese per infekcion SARS-COVID2 te kaluar	8	44.4%
PCR strisho per SARS-COVID2 -pozitive	1	5.5%
SARS-COVID-19 RBD IgG (<1.00AU/ml)	18	100%

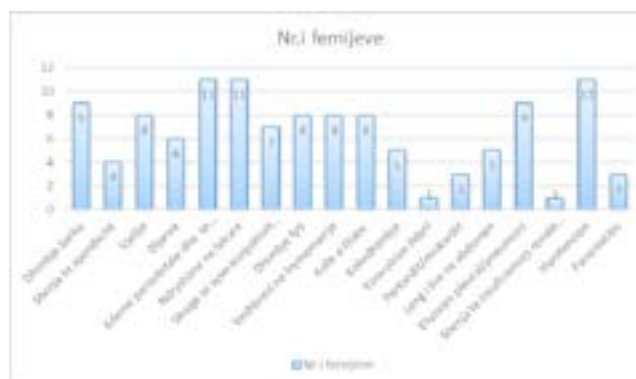
U eliminuan te gjitha dijagnozat e mundshme alternative. Te gjitha analizat mikrobiologjike te marra varesisht nga shenjat e simptomet klinike ishin negative (hemokulture, koprokulture, urinokulture).

Pasqyra klinike u manifestua me simptome gastrointestinale, respiratore, hematologjike, dermatologjike e kardiologjike. 61.1 % e femijeve kishin enjtje periorbitale dhe ne ekstremitete, ndryshime ne lekure dhe hipotension. Predominuan simptomet gastrointestinale (dhimbje na bark 50%, vjellje 44.4%, diarea 33,3%) te 88.8% e femijeve. Kater femije (22.2%) ishin me shenja te abdomenit akut (apendicitis acuta), te 3 prej te cileve eshte kryer intervenim kirurgjik, ndersa nje eshte trajtuar ne menyre konzervative. Ndryshime mukokutane jane verejtur te 77.7% e femijeve. Simptomet respiratore (tahipnea 44.4%, efuzion pleural/pneumoni 50%, dhimbje fyti 44.4%) kane qene te pranishme ne 66.6% te rasteve. Kokedhimje kishte tek 5 femije (27.7%). Konvulzion febril eshte manifestu tek 1 femije. Miokardit/perikardit kishin 3 femije (16.6%), pankreatit akut 3 femije(16.6%) ndersa 1 femije (5.5%) kishte insuficienc akute renale.(tabela 3, Grafiku 4)

Tabela 3. Numri dhe perqindja e shenjave dhe simptometeve te femijet me MIS-c

	Nr.i femijeve	perqindja
Dhimbje barku	9	50.0%
Shenja te apendicitit	4	22.2%
Vjellje	8	44.4%
Dijarea	6	33.3%
Edeme periorbitale dhe te ekstremiteteve	11	61.1%
Ndryshime ne lekure	11	61.1%
Skuqje te syve-konjuktivit josupurativ	7	38.8%
Dhimbje fyti	8	44.4%
Veshtiresi ne frymemarrje	8	44.4%
Kolle e thate	8	44.4%
Kokedhimbje	5	27.7%
Konvulzion febril	1	5.5%
Perkardit/miokardit	3	16.6%
Leng I lire ne abdomen	5	27.7%
Efuzion pleural/pneumoni	9	50.0%
Shenja te insuficiences renale akute	1	5.5%
Hipotenzion	11	61.1%
Pancreatitis	3	16.6%

Grafiku 4. Shenjat dhe simptomet te femijet me MIS-c

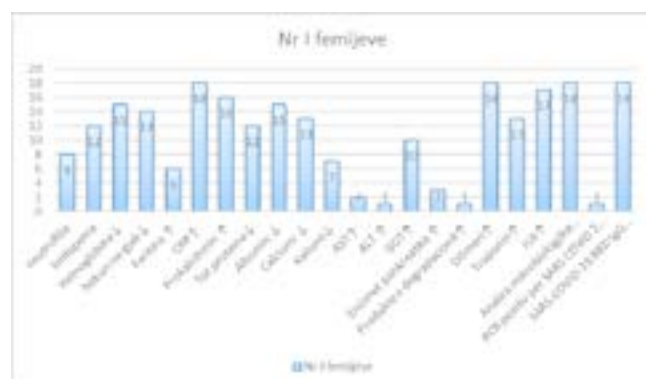


Te te gjithe femijet kishim vlera te larta te DDmer-ve. Prokalcitonin te larte kishte ne 88.8% e rasteve, ndersa ne 94.4% e femijeve kishin vlera te larta te IL6(interleukines 6). Ne 83.3% te femijeve gjetem hipoalbuminemi dhe anemi. Niveli i ulet i hekurit ne gjak u verejt ne 77.7%, vlera te larta te troponines ne 72.2% e femijeve. Limfopeni kishin 66,6, kurse neutrofilu ne 44,4% te femijeve. Verehej perqindje e larte e femijve me hipoproteinemi, hipokalcemi, hipokalemi, vlera te larta te feritines. Enzimet pankreatike ishin te larta te 16.6% e femijeve (3 femije). Perfshirja e zemres te femijet me MIS-c, shfaqja e miokardit/perkarditit ishte ne 16,6% te femijeve poashtu. Vlera te rritura te urea-s dhe kreatinines u hasen vetem te nje femije (5.5%) (tabela 4. Grafik 6)

Tabela 4. Paraqitja e analizave laboratorike tek femijet me MIS-c

Analizat laboratorike	Nr I femijeve	%
neutrofilia	8	44.4%
limfopenia	12	66.6%
Hemoglobina	15	83.3%
hekuri ne gjak	14	77.7%
Feritina	6	33.3%
CRP	18	100%
Prokalcitonin	16	88.8%
Tot proteina	12	66.6%
Albumin	15	83.3%
Calciumi	13	72.2%
Kaliumi	7	38.8%
AST	2	11.1%
ALT	1	5.55%
GGT	10	55.85%
Enzimet pankreatike	3	16,6%
Produkte e degradacionit	1	5.55%
DDmeri	18	100%
Troponin	13	72.2%
ИЛІ6	17	94.4%
Analiza mikrobiologjike negative	18	100%
PCR pozitiv per SARS COVID 2 infekcioni	1	5.55%
SARS-COVID-19 RBD IgG (<1.00AU/ml)	18	100%

Grafiku 5. Analizat laboratorike tek femijet me MIS-c



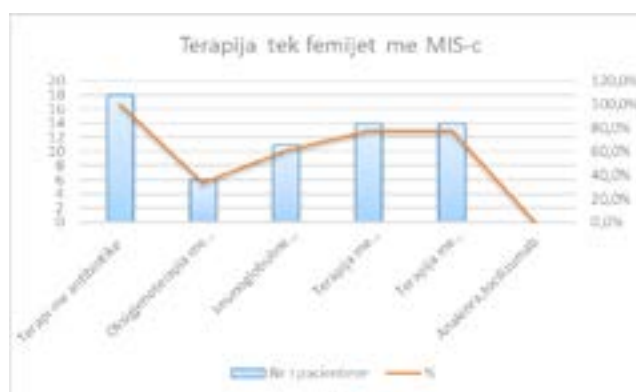
Te gjithë femijet ishin ne monitorim te vazhdueshem 24 oresh, me percjellje te vazhdueshme te parametrave vital, shtypjes arteriale dhe diurezes. Terapi me oksigjen nepermjet maskes eshte aplikuar tek 6 femije.(33.3%) Tek te gjithë femijet eshte filluar me terapi empirike parenterale me antibiotik me doza antiseptike deri ne arrijten negative te rezultateve nga analizat mikrobiologjike.

Terapija intravenoze me Imunoglobuline 2g/kg te peshes trupore(PT) eshte aplikur ne 11 femije (61.1%), ndersa terapija me kortikosteroide 2mg/kgPT/24h dhe terapija antikoagulante tek 14 femije ( 77.7%).Te asnje femije ska qene i nevojshem perdorimi i Anakinres, Tocilizumab ose infliximab. Mesatraja e diteve te qendrimit hospitalor ishte 13.5 dite(6-21 dite). Te gjithë femijet kishin rrjedhe te mire te semundjes , jane liruar nga spitali ne gjendje pergjithshme te mire. Jane percjell rregullisht ne menyre ambulatore ,1 muaj ,3 muaj dhe 6muaj pas qendrimit ne spital. Deri me tani pa ndonje pasoje nga semundja e kaluar.(Tabela 5, Grafiku 6)

Tabela 5. Terapija tek femijet me MIS-c

Terapija	Nr I pacienteve	%
Terapi me antibiotike	18	100
Oksigjenoterapia me maske	6	33.3
Imunoglobuline intravenoze	11	61.1
Terapija me kortikosteroid	14	77.7
Terapija me antikoagulante	14	77.7
Anakinra,tocilizumab	/	/

Grafiku 6. Terapija tek femijet me MIS-c



### DISKUTIMI

MIS-c eshte gjendje e rende qe shaqet te femijet dhe eshte ne lidhshmeri me infekcionin e tanishem apo te meparshem me virusin SARS-COVID2. (15) Hiperinflamacioni qe eshte pasoje e stuhise se citokineve, atakon organe te ndryshme. (18) Pasqyra e rende klinike dhe shpesh nevoja per trajtim intenziv e bejne kete syndrome qe ti kushtohet rendesi e vecante. Per identifikim sa me te shpejte te gjendjes, per dijagnostike dhe per tretman u bazuam ne udhezimet e publikuara nga ana OBSH, CDC dhe RCPCH. Femijet e prekur te hospitalizuar ne repartin tone kishin disfunkcion te me shume se nje organi prandaj ishte i nevojshem trajtimi multidiciplinar. Predominuan

simptomet gastrointestinale (dhimbja ne bark, vjellja, dijarea) ne 88.8%. Ndryshime mukokutane u verejten ne 77.7% te femijeve. Simptomet respiratore (tahipnea, efuzion pleural, pneumoni, dhimbje fyti) jane verejtur ne 66.6% te femijeve. Miokardit/perikardit kane zvilluar 3 femije (6.6%). Shenja klinike dhe simptome te pankreatitit akut shfaqen ne 3 femije (16.6%). Me insuficiencë acute te veshkeve ishte vetem nje femije (5.5%). Rezultate te ngjajshme jane raportuar edhe ne literature. Ne punimin revial te punuar nga qendrat medicale pediatrike te 26 shteteve te SHBA ne periudhen kohore 15 mars- 15 maj 2020, jane raportuar 186 femije e adoleshente ne moshe nen 21 vjec te dijagnostikuar me MIS-c. Ngjajshem me femijet e hospitalizuar te ne, edhe ne kete studim simtomet gastrointestinale ishin me te shprehurat 92%, ndryshimet mukokutane ne 74% te rasteve e crregullimet respiratore ne 70% rasteve. Simptomet kardiovaskulare jane verejtur ne nje perqindje me te larte ne 80% te rasteve. Mesatarja e diteve te hospitalizimit ka qene 7 dite.(17)

Si perfundim mund te themi se MIS-c eshte gjendje serioze e cila lidhet me COVID19 infektionin e qe paraqitet tek femijet. Njohja e simptomave klinike dhe laboratorike eshte me rendesi edhe qe te behet dallimi nga semundjet tjera inflamatore.

Njohja dhe identifikimi i hershem i kesaj gjendje si dhe udhezimi ne kohe per trajtim specialistik eshte me rendesi te veqante.

## REFERENCAT

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March 2020
- 4 .WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int>
- Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa198. doi:10.1093/cid/ciaa198.
- Cao Q, Chen Y-C, Chen C-L, et al. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119:670-673. doi:10.1016/j.jfma.2020.02.009.
- Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris S, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. (2020) 20:e276-e88. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Herbert Kurz, Tomas Gombala. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)-A Case Series in December 2020 in Vienna, Austria. *Front Pediatr* . 2021 Jun 10;9:656768. doi: 10.3389/fped.2021.656768.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
- Herbert Kurz , Tomas Gombala. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)-A Case Series in December 2020 in Vienna, Austria . *Front Pediatr* . 2021 Jun 10;9:656768. doi: 10.3389/fped.2021.656768.
- Antunez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Latin American children. *Multinational Study Pediatr Infect Dis J*. 2020; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/INF.0000000000002949.
- Parri N, Lenge M, Cantoni B, et al. COVID-19 in 17 Italian pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2020;146(6):e20201235. doi:10.1542/peds.2020-1235.
- WHO Definition. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Scientific brief; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. RCPCH
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health advisory. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 14 maj 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed January 18, 2021.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children-15 May 2020. ECDC. 2020. Stockholm.

17. Leora R. Feldstein, Ph.D., Erica B. Rose, Ph.D., Steven M. Horwitz, M.D., Jennifer P. Collins, M.D., Margaret M. Newhams, M.P.H., Mary Beth F. Son, M.D., Jane W. Newburger, M.D.M.P.H., Lawrence C. Kleinman, M.D., M.P.H., Sabrina M. Heidemann, M.D., Amarilis A. Martin, M.D., Aalok R. Singh, M.D., Simon Li, M.D., M.P.H., et al. for the Overcoming COVID-19 Investigators, and the CDC COVID-19 Response Team . Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jun 29 : NEJMoa2021680.doi: 10.1056/NEJMoa2021680
18. Sharma Ch, G Madhusutan, Galeotti C, Burns J, Berganza M.F, Hayes A.D, Singh-Grewal D, Bharath S, Sajjan S & Bayry J. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease; a critical comparison. *Nature reviews Rheumatology.* 2021 Oct 29.



# ПРИМЕНА НА АНТАГОНСТИТЕ НА ВАСКУЛАР ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ФАКТОР НА РАСТ КАЈ ПАТОЛОШКИ СОСТОЈБИ НА ЗАДНИОТ СЕГМЕНТ НА ОКОТО

Петрушевска Андријана, Шекеринов Трпевска Наташа, Голубовиќ Милена, Ѓошевска Даштевска Емилија, Сотировски Бобан

Универзитетска Клиника за очни болести, Скопје  
Медицински Факултет, УКИМ, Скопје, Р. Северна Македонија

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 339-347

## РЕЗИМЕ

**Вовед:** Вскуларниот ендотелијален фактор на раст (Vascular endothelial growth factor -VEGF) е конститутивен хомодимерен гликопротеин во човечкиот организам кој е неопходен во повеќе физиолошки процеси. VEGF гликопротеинот припаѓа на субфамилијата на фактори на раст. Тука спаѓаат VEGF A, B, C, D, E, а во истата група припаѓа и плацентален фактор на раст (PlGF). VEGF супстанциите делуваат на повеќе клетки, како што се ендотелот, нервните клетки, моноцитите, стем клетките. Прогрес во научните сознанија за значајот и улогата на VEGF, развој на новите биолошки технологии и рекомбинантна техника, иницирала и мисла за конечна регулација на зголеменото ниво на VEGF кај пациентите, што вродува со иновација на агенсии кои ќе го спречат дејството на VEGF. Заради својството на спречување на процесот на ангиогенезата, овие препарати во офталмологијата се применуваат во низа заболувања, пред се на патолошки состојби на задниот сегмент на окото како васкуларните заболувања, каде се јавува исхемија, проследено со создавање на нови крвни садови и едем во ткивата, кој ја компромитира основната функција на органот за вид.

**ЦЕЛ** на трудот е да се прикаже примената на препаратите на ангиогенезата, антагонистите на VEGF, кај патолошки состојби на задниот сегмент на окото.

**Заклучок:** Анти-VEGF препаратите се значаен придонес во третманот на заболувањата на задниот сегмент на окото кај состојби на неоангиогенеза. Тие претставуваат златен стандард во лекувањето на одредени заболувања.

**Клучни зборови:** ВЕГФ, анти ВЕГФ, неоваскуларизација, макуларен едем.

## ВОВЕД

Вскуларниот ендотелијален фактор на раст (Vascular endothelial growth factor -VEGF) е конститутивен хомодимерен гликопротеин во човечкиот организам кој е неопходен во повеќе физиолошки процеси. Пред сè, тој е еден од најзначајните супстанции кои учествуваат во процесот на васкулогенезата во ембрионалниот живот и во понатамошниот развој на фетусот во процесот на ангиогенезата. Но, исто така, тој е митоген фактор на раст на ендотелните клетки во тек на патолошките процеси, кој може да е поттикнат со исхемија на ткивата, зголемена концентрација на

гликоза во крв и активација на РКК (протеин киназа C), при онкогена активација и под дејство на бројни цитокини. (1,2)

При зголемена концентрација на VEGF во ткивата, ширејќи се со дифузија, доспева до клетките на ендотелот, каде што делува на нивната пролиферација, миграција и создавање на нови крвни садови. VEGF делува на zonulae okludens на ендотелните клетки, кои се конститутивни мембрански протеини, што доведува до зголемена васкуларна пермеабилност и дилатација на капиларите. (2) Тој исто делува и на металопротеиназите на интерцелуларниот матрикс.

VEGF гликопротеинот припаѓа на субфамилијата на фактори на раст. Тука спаѓаат VEGF A, B, C, D, E, а во истата група припаѓа и Placenta Growth factor (PlGF).

VEGF супстанците делуваат на повеќе клетки, како што се ендотелот, нервните клетки, моноцитите, стем клетките. Нормалниот васкуларен раст и развој е сложен процес на комплексни целуларни и субцелуларни механизми и меѓусебни интеракции на повеќebroјни стимулаторни и инхибиторни фактори. Локалниот баланс на позитивни и негативни фактори во овој процес ги детерминираат условите кон ангиогенезата, односно ангиостазата. Помеѓу нив, најголемо влијание на растот на ендотелните клетки има VEGF A, кој се сретнува во повеќе изоморфни форми.

За да може да делува, VEGF A потребно е да се врзе за соодветен рецепторен протеин на плазматската мембрана на клетките. За VEGF A тоа се тирозин киназа рецепторите (VEGF R1 и VEGF R2), во содејство со неуропилинските рецептори 1 и 2. VEGF A во главно дејствува врзувајќи се VEGF R2, иако VEGF R1 покажува поголем афинитет. PlGF врзувајќи се за VEGFR1, посредно ја зголемува активноста на VEGF A кој се врзува за VEGFR2. За ефикасна активација на овие рецептори потреби се неуропилин 1 и неуропилин 2. (2) Во окото се присутни повеќе изоформи на VEGF A, како најзначајни се: VEGF-121, VEGF -165, VEGF -189, VEGF-208 и изоформ VEGF- 164. (2,3)

Историски гледано, за прв пат идеја за можност за постоење на супстанца која фаворизира раст на крвните садови под дејство на исхемија на ткивата потекнува од Michaelson 1948 година, за да десетина години потоа се изолира гликопротеин со ова својство, означен како фактор на васкуларн пермеабилност. (3) Уште во 1989 била изолирана супстанца од туморски питуитарни фоликуларни клетки, која имала митогено ствојство на ендотелните клетки и која е наречена VEGF. (4) Aiello и сораб. 1994 наоѓаат зголемено ниво на VEGF во окуларниот флуид кај болни со активна неоваскуларизација, vis a vis болни без неоваскуларизација, што ја потврдува улогата на VEGF во окуларната неоваскуларизација. (5)

Прогрес во научните сознанија за значајот и улогата на VEGF, развој на новите биолошки технологии и рекомбинантна техника, иницирала и мисла за конечна регулација на зголеменото ниво на VEGF кај пациентите, што вродило со иновација на агенци кои ќе го спречат

дејството на VEGF. Најпрво тоа е Pegaptanib (Macugen), аптамер, моноклонално антители. Применет е уште во 2004 година, за да покасно со новите технологии се продуцираат супстанции кои ќе делуваат на рецепторите за VEGF на ниво на ендотелните клетки. Во 2005 година се применува Бевацизумаб (Avastin), кој иако се уште не е одобрен од страна на Агенцијата за храна и леккови (FDA) за интраокуларна примена, студиите го потврдуваат неговиот тераписки ефект. Потоа следи Ранибизумаб (Lucentis), кој претставува Fab fragment на претходното моноклонално антители.

Во подоцнежниот период следи синтеза на рекомбинантен фузионен протеин, анти VEGF агенс, Афлиберцепт (Eylea). Афлиберцепт е хуманизиран едноланчан фрагмент на антители, кој ги инхибира сите изоформи на VEGF A, VEGF B и PlGF. Последните години се појави на пазарот и нов препарат, Бролуцизумаб (Beovu) како последен најнов осоздадовен анти VEGF препарат (2020). Во себе за разлика од досегашните инхибиторни супстанции содржи мали функционални единици, но со задржан потполн врзувачки капацитет, со подолг полуживот на распаѓање, односно подолготраен ефект, што примарно го продолжува интервалот на клиничките апликации што досега секако беше навистина доста обврзувачки и интензивен тој период на месечни контроли и апликации.

Секако, сите овие агенци се разликуваат во молекуларната структура, т.е. големината на нивната молекула, ефикасноста, фармакокинетските својства, и нешто помалку во нивните можни штетни дејства и нус ефекти.

Заради својството на спречување на процесот на ангиогенезата, овие медикаменти во офталмологијата се применуваат во низа заболувања, пред се на патолошки состојби на задниот сегмент на окото како васкуларните заболувања, каде се јавува исхемија, проследено со создавање на нови крвни садови и едем во ткивата, кој ја компромитира основната функција на органот за вид.

Цел на трудот е да се прикаже примената на препаратите на ангиогенезата, антагонистите на VEGF, кај патолошки состојби на задниот сегмент на окото.

## ДИСКУСИЈА

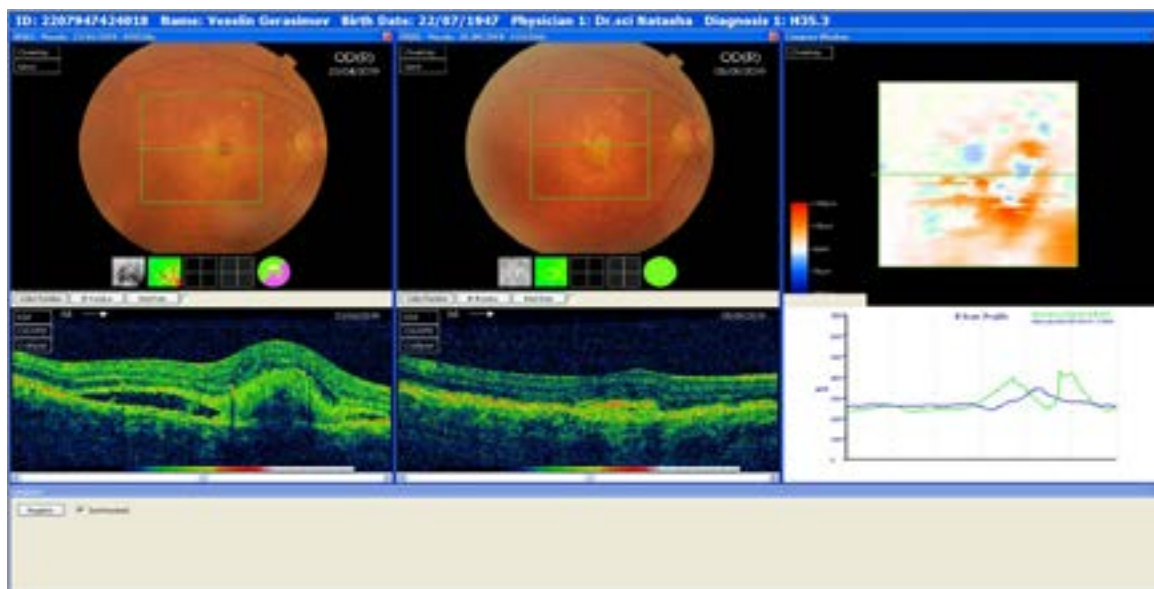
**Дегенерација на макулата врзана со возраста**

Дегенерација на макулата врзана со возраста ARMD (Age Related Macular Degeneration) е прогресивно хронично заболување, чија инциденца е во подем. На глобално ниво во 2020 година има 196 милиони заболени, а глобалната преваленца изнесува 8, 7%. ARMD ја афектира постарата возрасна група, на возраст > 50 години, афектирајќи го централниот дел на ретината, односно macula lutea, поради што доаѓа до намалување на централниот вид. (6,7)

ARMD ја има во две форми и тоа, сува со прогресија до географска атрофија и влажна со прогресија до фиброза во макулата (каде се создава нова мрежа

од хориокапиларисот). Анти VEGF се аплицира интравитреално за да ја ремоделира и намали новосоздадената крвна мрежа, да се намали пермеабилитетот и отокот на ретината.

На слика 1 се прикажува влажна форма на ARMD кај пациент на 74 годишна возраст, десно око фундус фотографија и томограм на заден сегмент на окото (ОСТ Macula) пред третман и по примена на анти VEGF препарат, Бевацизумаб со 6 месечни апликации, и со значително анатомско и функционално подобрување на наодот, видна острината според Снелен- ов оптотип VOD 0.1 пред третман и VOD 0,3 по апликациите.(Сл.1)



Сл. 1 Приказ фото фундус и томограм на ОСТ на макула пред и по третман

### Дијабетична ретинопатија

Дијабетес мелитус е хронично метаболно заболување на метаболизмот на јаглехидратите, протеините и мастите, кое се манифестира со зголемено ниво на гликоза во крвта. Заболувањето во светски рамки постојано покажува тенденција на пораст. Интернационалната федерација за дијабет соопштува дека до 2015 има 415 милиони луѓе заболени на возраст од 25-70 години, и со проекција дека до 2040 година бројот ќе порасне на 642 милиони заболени, или со тенденција на раст на преваленцата од 8.8% на 10.4%). (8) Консеквенци на заболувањето се микро и макроангиопатија, кои резултираат со дијабетична ретинопатија, невропатија и нефропатија.

Една од најчестите микроваскуларни компликации е дијабетична ретинопатија и дијабетична макулопатија, како посебен ентитет, која е и најчеста причина за

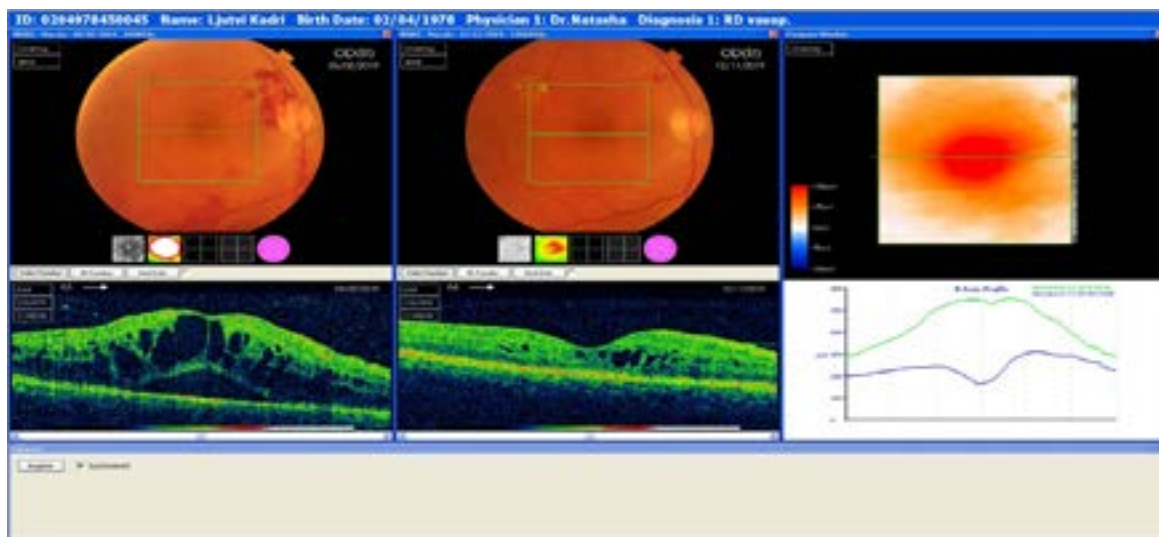
намалување на видот кај пациентите со дијабет. Според ETDRS студијата (Klein et al.1992) преваленца на пролиферативна ретинопатија е 10% кај возрасни пациенти, но доста поголема е кај млади кои имаат инсулин зависен дијабет, односно тип 1 (23%). Во популационо базирани студии, преваленцата на макуларниот оток се движи од 4.2 до 7.9 % кај дијабетес мелитус тип 1, со нешто поголема застапеност кај дијабетес мелитус тип 2, каде се движи од 1.4 до 12.8% од дијабетичната популација (9).

Оштетување на капиларите во тек на прогресија на болеста, со изразена хипоксија на ретналното ткиво, што доведува до создавање на нови крвни садови, како и појава на оток кој е најизразен и воедно функционално негативно обележен во пределот на макулата. Заради тоа, интравитреалната примена на анти VEGF препаратите оправдано наоѓа свое место

во третманот на дијабетичниот макуларен едем (DME). (10, 11)

Подолу на слика 2 се прикажува пациент на 49 годишна возраст со дијагностициран дијабетес мелитус повеќе од 15 години, со пролиферативен облик на дијабетична ретинопатија (PDR) со дијабетичен макуларен едем (DME) со инволвирана фовета, каде има претходно

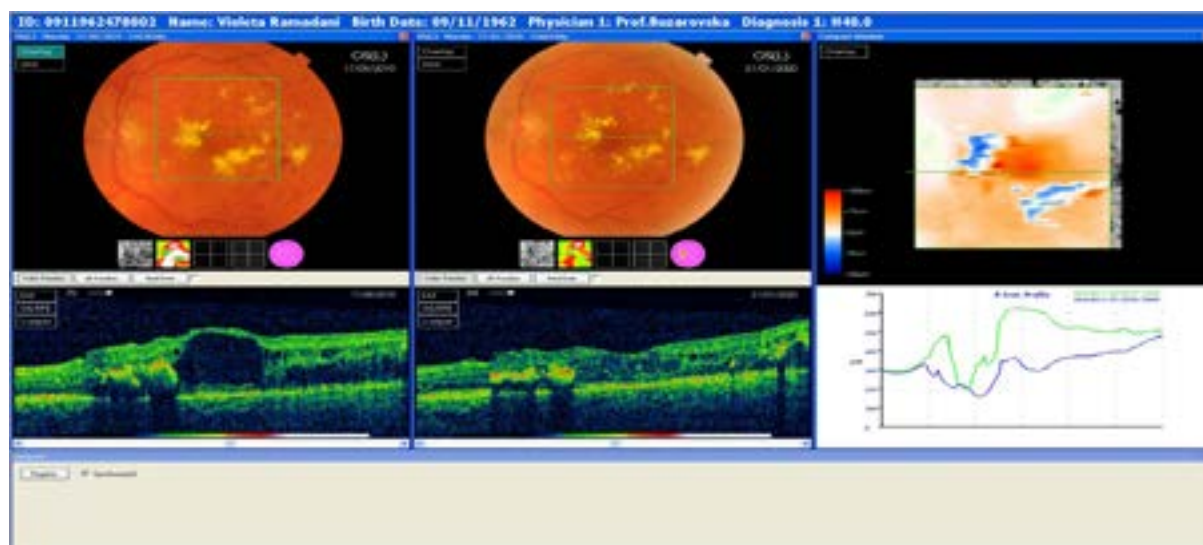
направена ласер фотокоагулација на ретината и индицирано е аплицирање на анти VEGF препарат. Се прикажува фото фундус и томограм на OCT макула пред и по апликација на 5 инекции Бевацизумаб интравитреално, каде има значителна регресија на клиничкиот наод со подобрување на видната острината од 0, 2 до 0, 4. (Сл.2)



Сл. 2 Приказ фото фундус и томограм на OCT на макула, пред и по примена на анти VEGF препарат (Bevacizumab x 5) кај DME со PDR

На слика 3 е прикажан компаративен приказ за клинички наод пред и по третман со анти VEGF препарат Афлиберцепт, по 5 месечни интравитреални апликации кај пациентка со непролиферативен облик на дијабетична ретинопатија (NPDR) со дијабетична

макулопатија, т.е DME. И кај пациентката постои значително подобрување на видната острината и клиничкиот наод по третманот секако со индикација за продолжување со третманот. (Сл.3)



Сл. бр.3 Приказ фото фундус и томограм на OCT на макула, пред и по примена на анти VEGF препарат (Aflibercept x 5) кај DME со RDNP

### Венска оклузија

Во студијата на Rogers et all, 2010 (Global RVO Study 2010) 15 годишна инциденца е проценета на 1.8% (BRVO) за оклузија на гранка и 2% за оклузија на централна ретинална вена (CRVO). Според оваа проценка, од венска оклузија на ретиналните вени страдаат 16.4 милиони луѓе на возраст над 30 години.

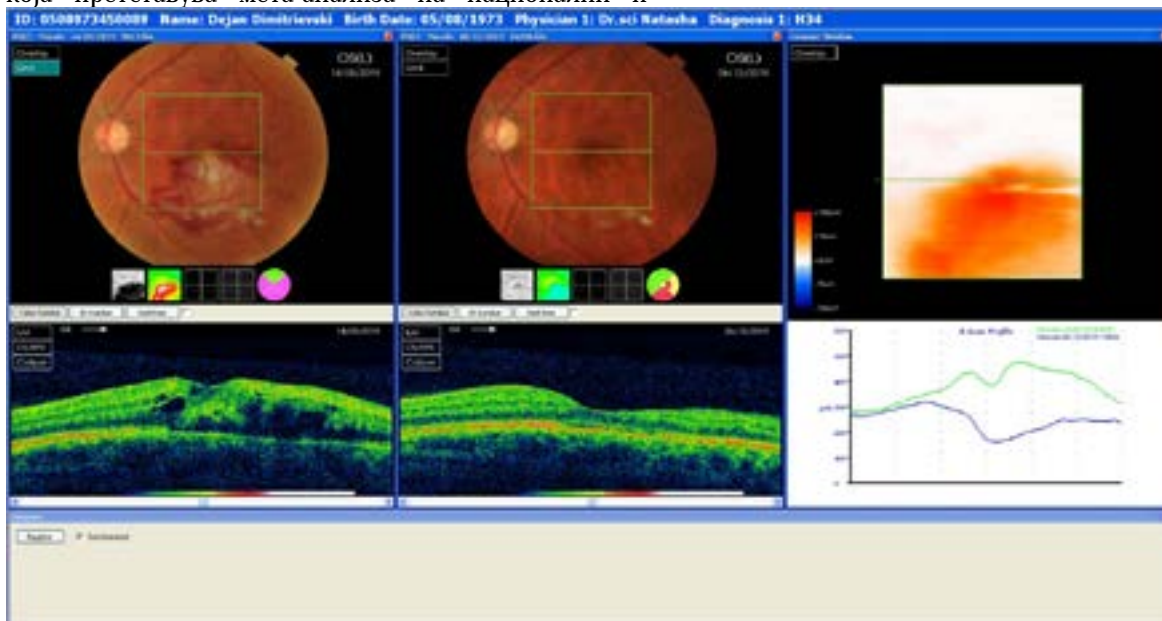
Претходните студии сугерираат дека венските оклузии се втора по ред причина за васкуларни заболувања на ретината, по дијабетичната ретинопатија. Преваленцата на венските оклузии е во врска и со глобалниот тренд на зголемување на возраста на популацијата, продолжениот животен век, како и порастот на кардоваскуларните болести и дијабетесот, кои во голема мерка се во корелација со венски оклузии.

Во истражувања од 2015 година, de facto, студија која претставува мета-анализа на национални и

субнационални студии, Song et all, 2019, проценува дека од оклузија на васкуларното стебло страдаат 28.06 милиони луѓе. (12,13)

Намалувањето на видната острина кај венските оклузии во раната фаза е најчесто поради оток во предел на макулата, покрај исхемијата во помала или поголема мерка. Во покасните фази причина за редуциран вид е крварење заради новоформирана крвна мрежа. И во едниот и во другиот случај, очигледна е индикацијата за примена на анти-VEGF третман интравитреално.

На сликата подолу бр. 4 се прикажува гранкова васкуларна оклузија на долна темпорална вена, со изразен едем, преретинални хеморагии и меки ексудати, со видна острина 0, 25 според Снеленов оптотип, пред третман и потоа, т.е приказ по три месечни апликации на анти VEGF препарат Афлиберцепт. (Сл.4)



Сл. бр. 4 Приказ фото фундус и томограм на ОСТ на макула, пред и по примена на анти VEGF препарат (Aflybercept x 3) кај BRVO

### Висока миопија

Висока миопија, исто така наречена патолошка миопија, се дефинира како грешка на рефракција од повеќе од -6 диоптри или аксијална должина на очното јаболко поголема од 26,5mm, како и со типични патолошки промени на фундусот.

Хороидалната неоваскуларизација (CNV) е компликација која се јавува кај приближно 5-11% од пациентите со висока миопија. CNV секундарно

на патолошка миопија е една од најчестите причини за неповратно губење на централниот вид. Патолошката миопија е втора причина за хороидална неоваскуларизација, по макуларната дегенерација врзана со возраста (AMD), и прва причина кај пациенти помлади од 50 години.

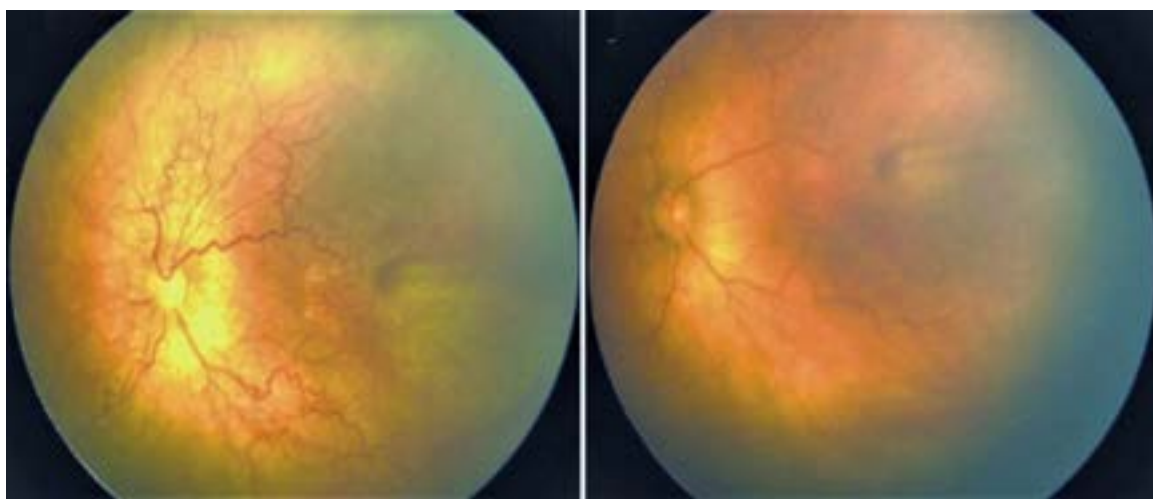
Традиционалните терапевтски модалитети за CNV секундарно на патолошка миопија вклучуваат термална ласерска фотокоагулација, хируршки третман, транспупиларна термотерапија и фотодинамичка

терапија со вертепорфин. Интравитреалната администрација на анти VEGF агенси, покажува ветувачки резултати за овој ентитет, во насока на подобрување на видната острината и намалување на дебелината на централната ретина, наспрема традиционалните модалитети. Имено овие анти-VEGF агенси се повеќе се со потенцијал да станат лек од прва линија за третман на CNV секундарно на патолошка миопија. (14-16)

### Прематурна ретинопатија

Прематурна ретинопатија (ROP) е заболување кое се јавува кај предвремено родени деца, пред 31 недела и деца со мала родилна тежина (под 1500gr).

Заболувањето е причина за оштетување на видот и голем потенцијален ризик за слепило. Се јавува кај 10% новородени, иако тој процент е значајно повисок во неразвиените земји. Ова заболување е резултат на несозреаност на ретиналната васкуларна мрежа, која нормално созрева до 40-та гестациска недела. Заради хипоксија на ретиналното ткиво се создава абнормална васкуларизација на ретина со сите консеквенци. Тежината на заболувањето е сразмерна со зоната на очното дно која е опфатена и стадиумот на заболувањето. Новата анти-VEGF терапија и тука наоѓа примена, во зависност од стадиумот на ретинопатијата. Се аплицира во стадиум на threshold прематурна ретинопатија тип 1 и pretreashold ретинопатија.



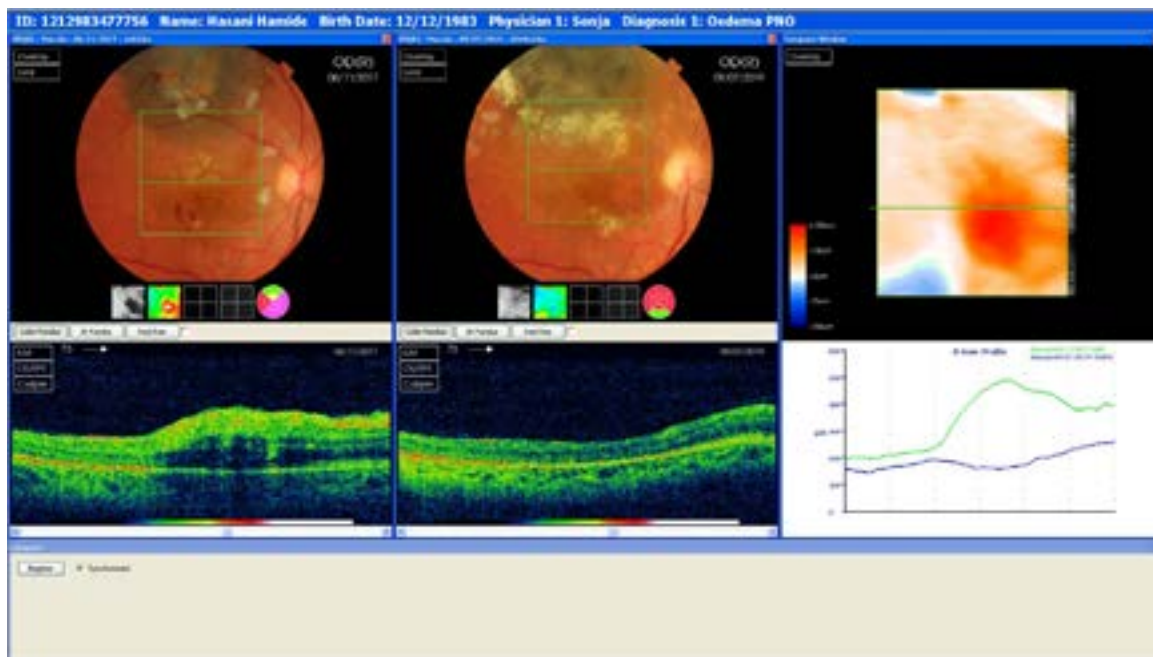
Сл. бр. 5 Приказ фото фундус кај AP ROP тип 1, пред и по примена на анти-VEGF препарат кај ROP

Пострадијациона ретинопатија кај малиген меланом на хороијеа

Оваа ретинопатија е последица на радијациона терапија кај тумори на окоото или во предел на главата, при што доаѓа до прогресивна васкуларна декомпензација. Тоа е микроангиопатија, со губиток на ендотелни клетки и перичити, што еволуира до облитерација на мали крвни садови на ретината со консекутивни манифестации: исхемија, едем во предел на макула, ретинални хеморагии и неоваскуларизација на ретина.

Појавата на радијационата ретинопатоја е во корелација со аплицираната доза на зрачење (> 60 Gy). На слика бр. 6 се прикажува пациентка (33 години) со дијагностициран малиген меланом (ММ) на хороијеа кај која имаше радијациона терапија на туморската лезија и во период од 6 месеци пострадијационо се разви радијациона ретинопатија. Кај пациентката се

индицира примена на фокална ласер фотокоагулација и потоа анти VEGF интравитреално, примена на 3 дози што во компаративниот приказ се забележува наодот пред и по третман. (Сл.6)



Сл. бр. 6 Приказ фото фундус и томограм на ОСТ на макула, пред и по примена на анти VEGF препарат (Bevacizumab x 3) кај ММ

### Централна серозна хориоретинопатија (CSH)

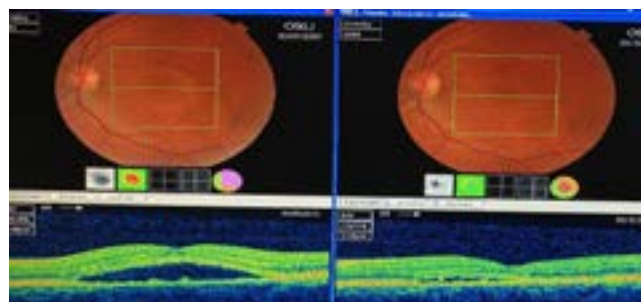
Централна серозна хориоретинопатија (CSH) е хориоретинално заболување, што се карактеризира со серозно одлепување на неуросензорната ретина и/или ретиналниот прво акутната фаза, субретиналната течност често се ресорбира спонтано и тоа за 6-12 недели. Додека, хронична CSH е доколку субретиналната течност, односно флуид перзистира повеќе од 3 месеци, или постои рекурентност на болеста во тек на 1 година.

Заболувањето е обично идиопатско, често поминува спонтано, со регресија на видот, иако некогаш неуросензорното одлепување може да перзистира или повторно се јавува, па така кај хроничната CSH води до трајно оштетување, односно атрофија на RPE и фоторецепторите со последично оштетување на видот. Дополнително може да се комплицира и намали видот со појава на хориоидална неоваскуларизација. (17)

Правени се многу студии за ефектот на анти VEGF третманот кај хронична CSH. Па така, Francesco et al., Kim et al. and Inoue et al. посочија дека интравитреалното инјектирање на Бевацизумаб резултира со подобрување на најдобро корегираната визуелна остринa (BCVA) и анатомските структури. Додека пак, Вае et al. прикажуваат дека интравитреално аплициран Ранибизумаб може значително да ја

подобри видната остринa, и да ја намали дебелината на централната макула (CMT) за 6 месеци по првичниот третман. (18-20)

И покрај многубројните студии, сепак, примената на анти VEGF за кај хроничната CSH не е научно утврден третман. (Сл.7)



Сл. бр. 7 Приказ фото фундус и томограм на ОСТ на макула, пред и по примена на анти VEGF препарат (Bevacizumab) кај CSH

### Увеитис

Увеитис е една од најзначајните причини за визуелен морбидитет, кој е одговорен за 10% -15% слепило во развиениот свет. Претежно ја афектира помладата популација. Задниот увеитис е најчеста причина за визуелен морбидитет кај пациенти со увеитис. Визуелната загуба кај заден увеитис е обично секундарна поради заматување на стаклестото тело, макуларен едем, афектирање на оптичкиот нерв,

глауком, катаракта, хориоидална неоваскуларизација и формирање на макуларни мембрани.

Макуларниот едем е најчестата структурна компликација што предизвикува визуелен морбидитет кај околу 40% од пациентите дијагностицирани со неинфективен увеитис. Почесто се забележува во случаи на заден увеитис и интермедиерен увеитис наспроти преден увеитис. Едемот може да опстои и покрај соодветната контрола на интраокуларното воспаление, поради продолжено оштетување на крвноретиналната бариера или присуство на воспалителни цитокини и простагландини. Цистоидниот макуларен едем (СМЕ) може прогресивно да ги оштети макуларните фоторецептори и може да доведе до компликации.

Хроничното интраокуларно воспаление води до зголемено производство на инфламаторни цитокини, како што се интерлеукин (ИЛ) -1 и ИЛ-6 кои предизвикуваат производство на VEGF од Милеровите клетки, што пак може да ја наруши внатрешната и надворешната крвноретинална бариера и да ја зголеми васкуларната пропустливост, активирање на протеин киназа С-изоформна каскада, што доведува до последователна појава на макуларен едем.

Fine et al. во нивната студија откриле дека концентрацијата на VEGF во очната водичка е значително повисока кај пациентите со увеит кои имаат СМЕ од оние без СМЕ. Студија направена од Jeon et al. покажа значително намалување на нивото на VEGF во очната водичка по интравитреална инјекција на анти VEGF агенс. Сите овие сугерираат можна улога на анти-VEGF агенси во третманот на макуларен едем кај еднородни неинфективни увеитиси. Ефикасноста на анти VEGF агенсите кај увеитисите се согледува и доколку има присутна неоваскуларизација. (21-23)

### Coats-ово заболување

Coats-овото заболување е идиопатско васкуларно нарушување на ретината со појава на телеангиектазија, со интравитреална и/или субретинална ексудација. Телеангиектазија се јавува кога има абнормално проширување на групи од мали крвни садови, што резултира со истекнување на протеини и липиди од крвта. Ова доведува до ексудативна ретинопатија, а може да доведе и до аблација на ретината. Дополнително, може да доведе до глауком, катаракта, фтиза на булбусот, увеит, а како резултат на формирање на нови крвни садови и неоваскуларен глауком. Најчесто се јавува во

првата и втората деценија од животот, кај момчиња и е унилатерална.

Третманот варира во зависност од стадиумот на болеста. Анти-VEGF агенсите се важна форма на адјувантен третман за регресија на абнормални крвни садови, резолуција на макуларниот едем, ексудација и стабилизација или подобрување на видот.

Но, важно е да се напомене дека иако нивото на VEGF е зголемено кај оваа болест, тие не се вклучени во патогенезата. Затоа, анти VEGF агенсите можат само да помогнат во третманот, но не и да ја третираат основната состојба. (24)

### ЗАКЛУЧОК

Анти VEGF препаратите се значаен придонес во третманот на заболувањата на задниот сегмент на околото кај состојби на неоангиогенеза. Тие претставуваат златен стандард во лекувањето на одредени заболувања. Нови научни сознанија и технологии се постојано во развој, со нови верувања за поголема ефикасност и помал ризик за пациентите.

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):581-611.
2. Heink de Groot, Vera Schmit-Eilenberger, Janna Kirchof, Albert J Augustin: Angiostatin and Angiogenic Factors. August 2010, *Developments in ophthalmology* 46:1-3.
3. Pearse A. Keane, Srinivas R. Sadda, "Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians", *Journal of Ophthalmology*, vol. 2012, Article ID 483034, 13 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/483034>.
4. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989 Dec 8;246(4935):1306-9. doi: 10.1126/science.2479986. PMID: 2479986.
5. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1480-7. doi: 10.1056/NEJM199412013312203. PMID: 7526212.
6. Jona JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age Related Macular Degeneration. *Asia*



- Pac J Ophthalmol (Phila). 2017 Nov/Dec; 6(6): 493-497
7. Seddon JM. Macular Degeneration Epidemiology: Nature-Nature, Lifestyle Factors, Genetic Risk and Gene Environment Interactions – The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58 (14): 6513-6528.
  8. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition.
  9. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015 Sep. 30; 2:17.
  10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442
  11. World Health Organization, Global Report on Diabetes. Geneva, 2016. Accessed 30 August 2016.
  12. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wong JJ, Kowalski JW, Ngueyen H, Wong TY; The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology* 2020.
  13. Song P, Xu Y, Zha M, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence and risk factor. *J Glob Health*. 2019,9(1):010427.
  14. Bhatia D, Mehta A, DaCosta J, Crothers O, Talks JS. Real-World Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Outcomes in Myopic Choroidal Neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 2021; 15:2753-2758.
  15. Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei RH. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9:3413-3421. Published 2015 Jul 2. doi:10.2147/DDDT.S87920.
  16. Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*. 2009 Sep;29(8):1062-6. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181b1bb1a. PMID: 19734760.
  17. Петрушевска А., Шекеринов Трпевска Н., Голубовиќ М., Ѓошевска Даштевска Е.,
  18. Минералокортикоидни инхибитори во третман на рецидивантна централна серозна хориоретинопатија, *Medicus*, Vol - 25 (3) - 2020, 452-461.
  19. Semeraro F, Morescalchi F, Russo A, Gambicorti E, Pilotto A, Parmeggiani F, Bartollino S, Costagliola C. Central Serous Chorioretinopathy: Pathogenesis and Management. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13:2341-2352 <https://doi.org/10.2147/OPTH.S220845>
  20. Kim, G., Rim, T., Lee, S. et al. Clinical characteristics of responders to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy patients. *Eye* 29, 732-741 (2015). <https://doi.org/10.1038/eye.2015.58>.
  21. Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Kobayashi S, Yamane S, Arakawa A: Results of One-Year Follow-Up Examinations after Intravitreal Bevacizumab Administration for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2011; 225:37-40. doi: 10.1159/000314709.
  22. Weiss, K., Steinbrugger, I., Weger, M. et al. Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab. *Eye* 23, 1812-1818 (2009). <https://doi.org/10.1038/eye.2008.388>.
  23. Howard F Fine, Judit Baffi, George F Reed, Karl G Csaky, Robert B Nussenblatt, Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 132, Issue 5, 2001, 794-796, ISSN 0002-9394, [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)01103-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01103-5).
  24. Sohee Jeon, Won Ki Lee & Younhea Jung (2012) Changes in the Intraocular Cytokine Levels after Intravitreal Bevacizumab in Uveitic Macular Edema, *Ocular Immunology and Inflammation*, 20:5, 360-364, DOI: 10.3109/09273948.2012.709576.
  25. Sen, Mrityika; Shields, Carol L, Honavar, Santosh G; Shields, Jerry A, Coats disease, *Indian Journal of Ophthalmology*: June 2019. Vol. 67. Issue 6 - p 763-771 doi: 10.4103/ijo.IJO\_841\_19.

# FIZIOLOGJIA E INDIT DHJAMOR, OBEZITETI DHE PASOJAT SHËNDETËSORE TË TIJ

Dr. Elvira Baze, Dr. Alajdin Hasan

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 348-355

## ABSTRAKT

Obeziteti është një sëmundje komplekse, që shkaktohet nga faktorë genetik, ambjental dhe individual, me pasojë rritjen e bilancit energjetik dhe akumulimin gjithnjë e më të madh të shtresës dhjamore në organizëm, e gjitha kjo në praninë e padiskutueshme të ushqimit të pakontrolluar dhe sedentarizmit kronik. Në shumë vende të industrializuara kjo sëmundje prek deri një të tretën e popullsisë adulte me tendencë për shtrirje që në moshë pediatrike: duke paraqitur kështu pa dyshim epideminë me përmasat më të gjëra të këtij mileniumi të tretë dhe në të njëjtën kohë, patologjinë kronike më të zakonshme të botës kryesisht të asaj perëndimore. Obeziteti konsiderohet gjithashtu dhe predispozita kryesore për zhvillimin e një numri të madh sëmundjesh e çrregullimesh shëndetësore si: diabeti, sëmundjet kardiovaskulare, çrregullime në sistemin e frymëmarrjes, çrregullimet në sistemin muskulo-skeletor, steatozën hepatike ose sëmundja e mëlçisë së dhjamosur, çrregullime të shëndetit mendor, çrregullime të shëndetit riprodhues, etj, si një seri faktorësh rreziku për vdekshëmri.

Fjalët kyç: ind dhjamor, obezitet, sëmundshëmri, diabet, sëmundjet kardiovaskulare, çrregullime në sistemin e frymëmarrjes, çrregullimet në sistemin muskulo-skeletor, steatozën hepatike ose sëmundja e mëlçisë së dhjamosur, çrregullime të shëndetit mendor, çrregullime të shëndetit riprodhues.

## HYRJE

### Fiziologjia e indit dhjamor

Marrja dhe tretja e ushqimeve bëjnë të mundur përthithjen nga organizmi i substancave bartëse të energjisë kimike. Tre burimet me prodhimtari më të lartë të energjisë janë glukozja ematike, glikogjeni hepatic dhe celular, si dhe acidet yndyrore të indit dhjamor. Frymarrja dhe qarkullimi i gjakut bëjnë të mundur hyrjen dhe transportimin në organizëm të oksigjenit të nevojshëm për kryerjen e reaksioneve kimike që çlirojnë energjinë, si dhe kryejnë eliminimin mbeturinave të gazrave në formën e anhidrit karbonit.

Fuksioni fiziologjik i indit dhjamor është të ruaj dhe depozitohet energjinë. Trigliceridet përbëjnë rreth 90% të qelizës lipide dhe rreth 65% të të gjithë indit dhjamor, duke përfaqësuar depozitën energjetike me përqendrim më të madh, të gatshme për përdorim. Në një subjekt (njeri) adult, indit dhjamor është në gjendje të mbartë një sasi energjie të barasvlefshme me 100.000 deri 200.000 k.kalori dhe të mobilizojë në mënyrë të menjëhershme energji nëpërmjet një zberthimi kimik të triglicerideve në glicerol dhe acide yndyrore të lira. Obeziteti vjen nga shtimi i marrjes ose përdorimit të shtuar të substancave ushqyese, pra vendosja e një bilanci energjetik pozitiv (gjithnjë në shtim). Thënë ndryshe një gjendje që vjen si pasojë një një disekuilibri midis marrjes kalorike dhe

përdormimit të rezervave energjike.

### Klasifikimi i obezitetit

Kohët e fundit Organizata Botërore për Shëndetin ka vendosur kritere të reja që bëjnë të mundur klasifikimin e obezitetit nëpërmjet BMI (body mass index, Treguesi i Masës Trupore, i cili merret nga rraporti peshë\ gjatësi<sup>2</sup> - kg/m<sup>2</sup>). Si kufi i sipërm i normales është fiksuar një vlerë e BMI në 24.9%, ndërkohë janë përcaktuar nivele të Obezitetit: në I, II dhe III grada, vlera të BMI respektivisht midis 25 e 29.9 (niveli I ), midis 30 dhe 39.9 (niveli II ) dhe më e lartë se 40 (niveli III ) . Kjo nuk do të thotë që duhet të synohet tek ajo që konsiderohet “pesha ideale” por në aritjen e asaj që konsiderohet gjendje e mirë e shëndetit fizik, psikik e social, duke patur parasysh që të gjitha format e rregullimit apo ruajtjes së peshës duhet të jenë të shëndetëshme dhe mbi të gjitha aktive.

Vlerat Treguesit të Masës Trupore, janë të pavarura nga mosha dhe e njëjtë për të dy gjinitë. Megjithatë, Treguesit të Masës Trupore mund të mos korrespondojë me të njëjtën shkallë të mbipeshë/obezitetit në popullsi të ndryshme për shkak (pjesërisht) të ndryshimit në përmasa trupore. Rreziqet shëndetësore që lidhen me rritjen e Treguesit të Masës Trupore janë të vazhdueshme dhe interpretimi i klasifikimeve tij në lidhje me rrezikun mund të ndryshojnë për popullsi të ndryshme .Në vitet e fundit, ka pasur një debat në rritje nëse ka nevoja të mundshme për zhvillimin e vlerave (dipazoneve) vlerësuese të Treguesit të Masës Trupore për grupet e ndryshme etnike për shkak të rritjes së dëshmimeve mbi lidhjen mes këtij treguesi, % dhjamore trupit dhe shpërndarjes së dhjamit të trup, të cilat ndryshojnë midis popullsive me etnicitet të ndryshëm, dhe për këtë arsye rreziqet shëndetësore rriten nën pikën vlerësuese 25 kg/m<sup>2</sup> që përcakton mbipeshë në klasifikimin aktual OBSH.

Përveç klasifikimit të mbipeshë/obezitetit nëpërmjet Treguesit të Masës Trupore, si një klasifikim më i përshtatshëm referuar përcaktimit të % dhjamore në përbërjen trupore është dhe klasifikimi i bërë nga Jebb S. McCarthy D. Fry T. Prenlice AM (2004) sipas tabelës së mëposhtme:

Referuar tabelës së mësipërme, për vajzat 25% e përbërjes trupore masë dhjamore është konsideruar kufiri i poshtëm i mbipeshës dhe mbi 30% obezitet. Tek djemtë 20% e përbërjes trupore masë dhjamore është konsideruar kufiri i poshtëm i mbipeshës dhe mbi 25% obezitet.

Mosha 7-8 vjeç	Vajza	Djem
Nëneshë	0-15%	0-12%
Normal	15-25%	12-20%
Mbipeshë	25-29%	20-25%
Obez	Mbi 30%	Mbi 25%

### Ndryshimi genetik është çështje evolucioni apo jo?

Si kundërpërgjigje ndaj obezitetit dhe grupit të pasojave që sjell, një sërë studimesh kanë tentuar të përcaktojnë kufirin minimal të aktivitetit fizik të rekomanduar për të ruajtur dhe përmirësuar gjëndjen shëndetësore. Studimi i modeleve që përfaqësojnë paraardhësit tanë të paleolitit është një tregues i shkëlqyer i karakteristikave të aktivitetit fizik, të cilat biologjia dhe gjenetika i kanë përzgjedhur gjatë shekujve të zhvillimit të njerëzimit.

Gjeni ynë ka mundësi të jetë përzgjedhur në fund të Paleolitit, në një periudhë kur njerëzit nuk kishin të sigurt ushqimin dhe ruajtja e tij ishte e pasigurt. Aktiviteti fizik bëri të lindte një mënyrë të jetuari e detyrueshme, ushqimi mund të merrej nga vjedhja ose gjahu. Rruga e paraardhësve tanë karakterizohet nga periudha pushimi dhe aktiviteti fizik intensiv. Rezervat energjike i nënshtroheshin lëkundjeve të mëdha, gjë që ka mundësi të ketë kushtëzuar përzgjedhjen e geneve që rregullojnë metabolizmin në një drejtim më të mirë metabolik dhe energjik. Kjo shpjegon faktin pse ne kemi 5 hormone për rritjen e glicemisë kundër një hormoni të vetëm hipoglicemiant. I njëjti arsytim përdoret edhe për tensionin arterial.

Gjetja e ADN-së mitokondriale që vjen nga grupime të ndryshme etnike, tregon se ndërtimi ynë gjenetik ka ndryshuar shumë pak këto 50000 vitet e fundit pavarësisht ndryshimeve të mëdha shoqërore në agrikulturë dhe industri. Marrëdhënia midis metabolizmit dhe metodës së të ushqyerit, varësisë energjike dhe aktivitetit fizik (gjenet) janë ato që ishin zgjedhur për njeriun e epokës së gurit, i cili jetonte me kërkimin e vazhdueshëm të ushqimit. Por, robotizimi, motorozimi dhe jeta me moslëvizje e kanë pakësuar sasinë e aktivitetit fizik të njeriut në nivelin në të cilin gjeni ynë u përzgjedh. Varësia energjike e paraardhësve tanë të paleolitit në raport me metabolizmin në bazë të moshës është vlerësuar 1.6 për australopitekët, 1.8 për Homo erectus dhe Homo sapiens, i afrohet 2 për popullatat e sotme. Në shoqëritë moderne, kjo shifër është më e ulët se 1.4. Vlera e përgjithshme e varësisë energjike dhe metabolizmit në bazë të kg të peshës trupore ka mbetur konstante nga paraardhësit për afër 3.5 milion vjet derisa Homo sapiens

filloi një jetë me moslëvizje duke jetuar në bollëk. Varësia energjike për njësi të masës trupore të qytetarëve të sotëm është 38 % më e ulët se ajo e paraardhësve tanë. Për të arritur nivelin e aktivitetit të përditshëm dhe të varësisë energjike të popullsisë të mëparshme duhet një varësi energjetike shtesë me 17 kcal/kg/ditë dhe 19 km ecje për një njeri me peshë 70 kg. Organizmat biologjikë janë në një gjendje të shëndetit optimal atëherë kur mënyra e tyre e jetesës i afrohet më tepër kushteve për të cilat gjenet e tyre janë përzgjedhur. Kritika për këtë teori qëndron në faktin se patologjitë degenerative kronike vareshin në bazë të moshës të popullsisë më jetëgjata duke shpjeguar një frekuencë më të madhe të këtyre patologjive: thënë ndryshe, banorët e kohës së gurit nuk jetonin aq gjatë sa këto patologji të mund të shfaqeshin. Pavarësisht kësaj, në popullatat të cilat kanë ndjekur mënyrën e jetesës së paraardhësve, 20% arrijnë moshën 60 vjeç e më lart dhe në këtë moshë, këta individë janë plotësisht të lirë nga manifestimi i patologjive degenerative kronike (me përjashtim të artrozës). Në të kundërt, në popullsitë nomade të cilat kanë zhvilluar një jetë me moslëvizje për rreth 30 vitet e fundit, janë shfaqur dhe zhvilluar epidemitë e obezitetit, insulinorezistencës, diabetit të tipit 2 dhe patologjive kardiovaskulare. Nëse niveli i aktivitetit fizik i sugjeruar (30-40 min ecje në jo më pak se 5 herë në javë) për të përmirësuar shëndetin mund të konsiderohet si minimum, cila është sasia e nevojshme për të optimizuar përfitimet në shëndet? Përgjigja vjen nga paraardhësit tanë me një varësi energjike të vlerësuar në 90 kcal/kg/javë që korrespondojnë me 40 km ecje në muaj plus aktivitetit fizik të zakonshëm. Kjo gjë, duket ekstreme për mënyrën tonë të jetuarit sot. Patologjitë kronike janë çmimi që duhet paguar për këtë mosadaptim në gjenet tona dhe mënyrës së jetesës së sotme.

### Vdekshëmria lidhur me obezitetin

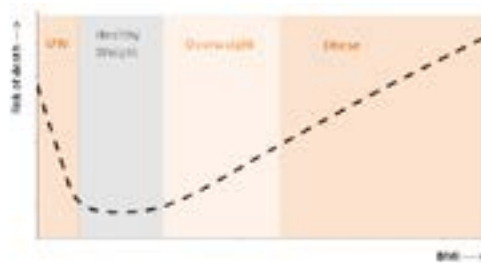
Obeziteti është i lidhur me gati 1 në 5 vdekje të SHBA, (sipas një studimi të publikuar në internet 15 gusht në Gazetën Amerikane të Shëndetit Publik). Të dhëna të tregojnë që numri amerikanëve obez është më 3 herë më shumë se sa vlerësimet e mëparshme.

Studimi i mësipërm i kryer në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, tregoi se sa më i afërt të ishte viti i lindjes aq më e lartë ishte % e vdekshmërisë prej obezitetit, i cili ka pasojë shëndetësore dramatike.

Ekziston një lidhje e fortë midis të dhënave, që tregon se obeziteti i matur me % dhjamore ose me Treguesin e Masës Trupore (BMI) ose anë të perimetrin të belit (si një

masë adiposity qendrore), është një parashikues i mirë i rrezikut të vdekshmërisë për një individ. Një numër i madh studimesh kanë demonstruar një marrëdhënie të fortë mes Treguesit të Masës Trupore (BMI) dhe rrezikut të vdekjes, me rreziqe të larta të vdekjes vërejtur në kategoritë e ulëta dhe të larta BMI, më shumë se në kategoritë e mesme [1,2 tek figura më poshtë].

Ilustrimi skematik i marrëdhënies midis vdekshmërisë dhe Treguesit të Masës Trupore.



Kërkimet e përqendruara tek jetëgjatësia kanë vërtetuar që mbipeshja është e lidhur me jetëgjatësinë në 3 vite shkurtim të saj, ndërsa obeziteti me 6 vite shkurtim të jetës tek meshkujt dhe 7 vjet shkurtim të jetës për femrat. Në Angli, është vlerësuar se 30 000 vdekje në vit i atribuohen obezitetit, i cili e shkurton jetën mesatarisht me 9 vite. Megjithatë obeziteti ka ndikim më të madh tek kushtet shëndetësore që ldhen me të, të cilat në forma të ndryshme sjellin si pasojë vdekjen.

### Diabeti dhe obeziteti

Sipas Fondacionit Ndërkombëtar të Diabetit (IDF), "Diabeti dhe obeziteti janë sfida më e madhe për shëndetin publik të shekullit të 21-të." Statistikat në të cilat mbështetet ky pohim janë tronditëse:

Që nga viti 1999, diabeti ka prekur 16 milionë (gjashtë për qind) të amerikanëve - një rritje prej 40 për qind në vetëm dhjetë vjet.

Gjatë të njëjtës periudhë, norma e mbipeshës u rrit nga 12 % në rreth 20 %.

Vitin e fundit normat e diabetit dhe mbipeshës janë rritur nga 6 % dhe 57%.

Çdo tre sekonda, dikush diagnostikohet me diabet.

Një në tre fëmijë të lindur në vitin 2000, do të zhvillojnë diabetin.

Edhe pse faktorët e riskut lidhur me diabetin dhe mbipeshën janë shpesh të lidhura me racën, moshën, dhe historinë e familjes, është duke u bërë gjithnjë e më e qartë

se stili modern të jetesës kontribuon edhe në zhvillimin e të dy sëmundjeve. Jeta sedentare (me aktivitet fizik të reduktuar) dhe ushyerja me produkte hiperkalorike (me shumë sheqer e yndyrna) dhe me porcione të mëdha, janë të “përshtatëshme” për të zhvilluar mbipeshën, por ato shkaktojnë diabetin gjithashtu. 80-90% e njerëzve të diagnostikuar me diabet tip II, janë diagnostikuar edhe si mbipeshë ose obez. Ky fakt tregon për lidhjen e dukshme midis diabetit dhe mbipeshë/obezitetit.

Të qënurit mbi peshë krijon një gjendje stresi shtesë në trupin e personit, e cila shfaqet në mënyra të ndryshme, duke përfshirë edhe paaftësinë e trupit për të ruajtur nivelet e duhura të glukozës në gjak. Në fakt, të qenit mbi peshë mund t'i shkaktojë organizimit rezistencën ndaj insulinës dhe nëse diabeti është shfaqur, kjo do të thotë që duhet të marrë edhe më shumë insulinë për të dërguar sheqerin në qeliza.

### **Sëmundjet kardiovaskulare dhe obeziteti**

Më parë nuk mendohej që të ekzistonte lidhje midis dhjavit trupor dhe sëmundjeve kardiake, por sot shkencëtarët kanë vërtetuar se dhjavit trupor, sidomos dhjavit intra-abdominal, ka ndikim të rëndësishëm në metabolizmin tonë.

Përqendrimi i madh i dhjavit në zonën abdominale (të barkut) ndikon në tensionin e gjakut; nivelet lipideve në gjak ndikojnë aftësinë e organizimit për të përdorur insulinën në mënyrë efektive. Insulina përdoret për transportin brenda qelizor të glukozës (lëndë djegëse primare në organizmin tonë) që vjen nga ushqimi. Në qoftë se insulina nuk mund të përdoret si duhet, atëherë organizmi është i predispozuar të zhvillojë diabetin, një faktor rreziku i sëmundjeve kardiovaskulare. Statistikat tregojnë se 58% e diabetit dhe 21% e sëmundjeve ishemike të zemrës i atribuohen një BMI mbi 21%. Kërkimet të kohëve të fundit, kanë arriur në përfundime se fëmijët mbipeshë/obez kanë mundësi të lartë të zhvillojnë faktorët e rrezikut për sëmundje kardiovaskulare. Freedman, Dietz, Srinivasan & Berenson 1999, zbuluan se afërsisht 60% e fëmijëve mbipeshë të moshës 5-19 vjeç zhvillojnë faktor rreziku, të tillë si: hipertensioni, hyperlipidemia (nivele të shtuara të yndyrave në gjak) apo shtim të niveleve të insulinës. Për më tepër, mbi 20% e 5-10 vjeçarëve zhvillojnë dy ose më shumë faktorë rreziku kardiovaskular.

Por edhe pse shumica e studimeve tregojnë ekzistencën e një lidhje midis mbipeshë/obezitetit dhe sëmundjeve kardiovaskulare, disa studime të tjera kanë arritur

në përfundimin se një marrëdhënie e qëndrueshme ndërmjet peshës trupore ose masës dhjamore dhe sëmundjeve të zemrës, nuk ekziston. Megjithatë fakti që përqendrimi i lartë i yndyrave në gjak rrit tensionin arterial, si predispozitë për zhvillimin e hipertensionit, vërteton thjeshtë lidhjen midis mbipeshës dhe zhvillimin e sëmundjeve akrdiovaskulare.

### **Çrregullimet në sistemin e frymëmarrjes dhe obeziteti**

Mbipeshja dhe obeziteti ndikojnë negativisht në shëndetin e sistemit të frymëmarrjes në shumë forma. Disa nga efektet shëndetësore të mbipeshë/obezitetit në sistemin e frymëmarrjes përfshijnë sëmundje si:

Dispnea Exertionale, e cila në thelb është frymarrje e rëndë e shkakuar nga shfrytëzimi i ulët i mushkrive, si një tipar i përbashkët midis individëve mbipeshë/obez.

Sindromi i gjumit apnea, që është një gjendje që çon në mbylljen apo ngushtimi i rrugëve të frymëmarrjes gjatë gjumit, duke sjellë gërhitjen, i cili nëse është i përsëritur (frekuent) çon në mungesa të gjumit adekuat dhe qetësues.

### **Sëmundje pulmonare obstruktive kronike.**

Astmë, prej të cilës pacientët mbipeshë ose obezë janë shumë më të rrezikuar. Studimet tregojnë se prevalenca e astmës është më e lartë nga 38% në pacientët mbipeshë dhe nga 92% në pacientët obez.

Sindromi hipoventilimit prej obezitetit. Individët obez kanë rezervë të ulët të mushkrive dhe në këtë mënyrë mund të ketë vështirësi në sigurimin oksigjen të mjaftueshëm për trupin e tyre. Kjo mund të çojë në hipoksi apo oksigjenim të ulët të trupit.

Emboli pulmonare, e cila është një gjendje e rëndë ku një mpiksje gjaku në enët e gjakut të mushkrive mund të jetë vdekjeprurëse duke kërkuar trajtim të menjëhershëm mjekësor.

Pneumoni aspirimi, e cila shkaktohet nga acidet e dëmshme të stomakut, të cilat prej rrugëve të frymarrjes të shkurtra dhe të ngushtuara mund të kalojnë nëpërmjet përmbajtjes së stomakut, në mushkri.

Problemet e frymëmarrjes ndodhin me mbipeshë/obezitetin, sepse me rritjen e peshës dhe Treguesit të Masës Trupore (BMI-së), vëllimet e mushkrive zvogëlohen. Kjo çon në hyrjen më të kufizuar të ajrit, duke ulur:

Vëllimin e detyruar espirator në 1 sekondë;

Kapacitetin vital të mushkrive;

Kapacitetin funksional të mbetur;

Volumin espirator reserve;

Vëllimin e mbetur;

Kapacitetin total të mushkërive.

Obeziteti abdominal sjell përkeqësimin e funksionit të mushkërive dhe shfaqen e simptomave respiratore, ndërsa në krahasim me të, depozitimi i yndyrave në trup është më pak i lidhur me simptomat respiratore. Ndërkohë që hipotetizuar që depozitimi i indeve dhjamore në murin e barkut dhe rreth organeve të barkut pengon lëvizjen e diafragmës, duke zvogëluar zgjerimin e mushkërive gjatë inspirimit dhe duke reduktuar kapacitetin e mushkrive.

### Çrregullimet muskulo-skeletore dhe obeziteti

Vlerësimet e nxjerra nga një studim i kryer nga Byroja Australiane e Statistikave, nëpërmjet Anketës Shëndetësore Kombëtare 1995, tregojnë se ka një marrëdhënie statistikisht të rëndësishme pozitive në mes të probabilitetit e të pasurit një çrregullim muskulo-skeletal dhe nivelit të mbipeshë. Lidhja midis mbipeshë/obezitetit dhe çrregullimeve të ndryshme muskulo-skeletale duket të jetë e fortë, edhe pse efektet e mbipeshë/obezitetit në strukturën dhe funksionin e sistemit muskulo-skeletal nuk janë të dokumentuara mirë. Megjithatë studimet e fundit kanë vërtetuar një lidhje në rritje midis obezitetit dhe dhimbjeve muskulo-skeletale, si dhe rritjen e rrezikut për fraktura (thyerje të kockave).

### Steatoza hepatike ose sëmundja e mëlçisë së dhjamosur dhe obeziteti

Sëmundjet e mëlçisë janë një komplikacion serioz i mbipeshë/obezitetit që në femini. Steatoza hepatike ose sëmundja e mëlçisë së dhjamosur bën pjesë në spektrin e sëmundjeve jo-alkoolike të mëlçisë, e cila varion nga mëlçia e dhjamosur - Steatoza thjeshtë, në fibrozë të avancuar e më pas në cirozë, kur yndyra nuk mund të jetë më e pranishme. Sëmundja e mëlçisë së dhjamosur është e lidhur me obezitetin, diabetit, rezistencën ndaj insulinës dhe hipertriglicerideminë. Incidenca e kësaj sëmundje pediatrike të mëlçisë është në rritje, e cila shkon në raport të drejtë me rritjen e mbipeshë/obezitetit femiyor. Edhe pse mbetet shumë për të mësuar në lidhje me sëmundjen pediatrike të mëlçisë së dhjamosur, tashmë është e qartë se fëmijët që preken nga kjo sëmundje janë në rrezik të dëmtimit progresiv të mëlçisë, duke përfshirë edhe cerozën. Humbjet graduale në peshë, rritja e aktivitetit fizik dhe përdorimi i një diete të rafinuar të pasur me

ushqime me pak yndyrë dhe jo shumë kalori, është vërtetuar të jetë efektive në trajtimin e kësaj sëmundje. Mesazhi i rëndësishëm është se, mbipeshë/obeziteti në femini paraqesin probleme të rëndësishme shëndetësore, duke përfshirë sëmundje potencialisht të rënda kronike të mëlçisë. Diagnoztikimi i hershëm i fëmijëve të cilët janë mbipeshë ose obezë, është një formë që duhet përdorur në strategjitë për kufizimin dhe parandalimin mbipeshë/obezitetit, sa më shpejt të jetë e mundur. Identifikimi i rreziqeve gjenetike është gjithashtu i rëndësishëm, por menaxhimi i duhur i situatës pa ndryshim duhet të kërkojë ndikimin e faktorëve të jashtëm mjedisor. Përveç trajtimit individual, një nismë shumëdimensionale shoqërore është e nevojshme për zgjidhjen e epidemisë së mbipeshë/obezitetit që në femini.

### Shëndeti mendor dhe obeziteti

Çrregullimet psikologjike që mund të shkaktohen nga gjendja e mbipeshës dhe obezitetit, përfshijnë depresionin, çrregullimet në të ushqyer, vlerësim negativ mbi imazhin e trupit dhe vetëbesim të ulët.

Tek personat mbipeshë ose obez, janë vlerësuar të kenë norma depresioni disa herë më të larta se sa tek personat me peshë normale. Për shembull, David A. Kats, MD dhe kolegët në Universitetin e Wisconsin-Madison, kanë vlerësuar cilësinë e jetës në 2,931 pacientëve me sëmundje kronike të shëndetit, duke përfshirë edhe ata mbi peshë (përfshirë këtu dhe obezitetin). Ata gjetën se depresioni klinik ishte më i lartë në pacientët obez, me Tregues të Masës Trupore mbi 35%.

Dëshimë që “Depresioni në një nivel që tregon sëmundshmëri psikiatrike është parë më shpesh në individët obez”, e ka dhënë autorja, Prof. Marianne Sullivan, e cila sëbashku me ekipin e saj nga Spitali Universitar Sahlgrenska, Suedi, shkroi në një artikull, në të cilin raportuan se rezultatet mbi depresionin tek njerëzit obez kanë qenë aq të këqia sa apo edhe më keq se rezultatet për pacientët me dhimbje kronike.

Të dhëna të mëtejshme nga një studim i udhëhequr prej PhD. Robert E. Roberts dhe kolegët në Universitetin të Shëndetit në Teksas, Qendra Shkencore në Houston, u mblodhën nga mbi 2,123 pjesëmarrës që jetojnë në Alameda. Duke marrë në konsideratë faktorë të tillë si klasa sociale, mbështetja sociale, sëmundjet kronike dhe ngjarjet e jetës, ata zbuluan se obeziteti në nivelin bazë të tij, u shoqërua me rritjen e rrezikut të depresionit pesë vjet më vonë. Ata deklaruan gjithashtu se e kundërta e këtij pohimi nuk ishte e vërtetë, që “depresioni nuk e rrit

rrezikun për obezitet në të ardhmen».

Shëndeti riprodhues dhe obeziteti

Në kontrast me efektet e mbipeshë/obezitetit në fusha të tjera të shëndetit, ndikimi i tij në shëndetin riprodhues ka patur më pak vëmendje në të shkuarën, por në ndryshim me të, ditët e sotme po i kushtohet vëmendje shumë e madhe.

Lidhja më e forte vendosur midis obezitetit dhe problemeve riprodhuese është lidhja midis obezitetit dhe infertilitetit, siç shqyrtohet nga Brewer & Balen (2010). Obeziteti ul normat e suksesshme të shtatzënisë në të dy ciklet, natyrore dhe konceptim të asistuar, dhe me rezultate të suksesshme vetëm në rastet e arritjes së humbjes së peshës. Mekanizmi me anë të cilit mbipeshë/obeziteti ul normat e shtatzënisë janë komplekse dhe ka të ngjarë të jetë multifaktorial. Rezistenca ndaj insulinës duket të jetë një faktor kyç për obezitet të shoqëruar me anovulation. Nivele të larta të insulinës, çojnë në nivele të ulëta të prodhimit të hormonit hyperandrogenaemi dhe nivele të larta të insulinës të lirë. Humbja e të paktën 5 % të peshës trupore është shoqëruar me një rritje të prodhimit të hormonit në normat ovulacionit dhe redukon anomalitë biokimike. Rritja dhe rënia e normave të ovulacionit, si dhe mbipeshë/obeziteti gjithatu, rrisin normën e abortit, duke ulur më tej normat e shtatzënanive të suksesshme tek gratë obeze.

Duke pasur parasysh sa më sipër, nuk është e çuditshme që normat e suksesit të teknologjive riprodhuese të asistuara janë më të ulëta në individë mbipeshë/obez. Këto të dhëna kanë çuar shoqërinë britanike "Fertility", të rekomandojë gratë që janë mbipeshë ose obeze (definuar si të paturit e një Treguesi të Masës Trupore prej 36% ose më shumë) të ndjekin një program të reduktimit të peshës, si detyrim për të marrë trajtimin derisa pesha e tyre të jetë ulur. (Kennedy et al. 2006).

Në kontrast me këto efekte në ferilitetin femëror, ka më pak prova për të vërtetuar që obeziteti ndikon negativisht fertilitetin mashkullor. Edhe pse meshkujt e dhjamosur kanë nivelet ulëta të testosteronit të lirë dhe testosteronit në total, meta-analizat kanë dështuar deri tani për të konfirmuar një efekt të obezitetit në parametrat e spermës, duke treguar se në qoftë se obeziteti redukon fertilitetin mashkullor atëherë efektiet ka të ngjarë të jetë shumë delikate (MacDonald et al. 2010).

Edhe nëse femrat mbipeshë ose obeze janë shtatzënë, rreziku i ndërlikimeve të shtatzënisë është dukshëm më i madh se sa tek femrat në peshë normale. Siç është

shqyrtuar nga Catalano (2010), shumë nga rezultatet negative të mbipeshë/obezitetit (duke përfshirë diabetin gestacional dhe pre-eklampsinë), ndodhin si rezultat i rritjes së rezistencës ndaj insulinës. Por kjo ndodh edhe tek femrat insulin-rezistente me peshë normale. Një hipotezë në zhvillim tenton të vërtetojë që placenta, e cila luan një rol kyç në zhvillimin e fetusit mund të ndryshojë "përshtasi" funksionet në përputhje me mjedisin metabolik. Nëse këto ndryshime janë të dobishme ose të dëmshme për shëndetin e foshnjës është ende për t'u përcaktuar.

Rritja e rezistencës ndaj insulinës në gratë mbipeshë ose obeze shtatzëna çon jo vetëm në rritjen e ndërlikimeve të shtatzënisë për nënën, por edhe në rritjen në masë më të madhe në mënyrë disproporcionale të % dhjamosur në përbërëbërjen trupore të fëmijës. Kështu, sa më i lartë të jetë Treguesi i Masës Trupore para-shtatzënisë dhe gjatë shtatzënisë, aq më të larta janë mundësitë e lindjes së një foshnje mbipeshë. Siç është shqyrtuar nga Drake & Reynolds (2010) për këtë çështje, këto bebe mbipeshë kanë më shumë gjasa të jenë me Tregues të Masës Trupore sa të rriturit (të dhjamosur si nëna e tyre), dhe të kenë metabolizmin e glukozës çrregulluar, problem me funksionin e enëve të gjakut dhe hipertensionit. Ky transmetimi i mbipeshës nga brezi në brez duket kufizuar dhe kontrolluar për nënat, pasi mbipeshja e babait duket të ketë pak efekt. Referuar sa më sipër, mund të mendohet që mjedisin "in utero" të jetë ndërmjetësi kryesor në transmetimin të dhjamosjes prej nënave tek pasardhësit.

Gjithashtu rradhitur në efektet negative të mbipeshë/obezitetit, Burt Solorzano & McCartney 2010, në një prej artikujve të tyre kanë diskutuar efektet që mbipeshë/obeziteti ka në periudhën e kalimit në pubertet: në avancimin e tij për vajzat dhe vonimin e tij për djemtë.

## PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME

Nisur nga informacioni i marrë prej studimit të literaturës, në ditët e sotme gjendemi përballë një situatë e cila ka përfshirë një pjesë të madhe të vendeve të botës, nga ato të zhvilluarat e deri tek ato në zhvillim. Globalizimi, është një proces origjina e të cilit identifikohet me sektorin komercial, është zgjeruar indirekt tashmë në të gjithë sektorët e sjelljes njerëzore, përfshirë këtu edhe atë të sjelljes motore. Në fakt jemi dëshmitarë të një reduktimi të ndjeshëm të aktivitetit fizik të gjeneruar në të gjitha vendet e industrializuara, që i përfshin individët që shumë herët, që në moshën parashkollore. Konkluzionet e shumë studimeve tregojnë se aktiviteti fizik i praktikuar

nga fëmijët dhe adoleshentët në rrethana lehtësisht të identifikueshme si edukimi fizik në shkollë, aktiviteti fizik spontan (lojërat në park, ecja, zhvendosja në këmbë, etj), si dhe sporti i organizuar, është duke u reduktuar në shumë shtete, duke filluar që në mosha fare të vogla. Humbja e shumë prej aktiviteteve fizike spontane, më shumë se vetë sporti dhe edukimi fizik i organizuar duket se është arsyeja kryesore e zvogëlimit të shpenzimit të energjisë, që shoqëron shtimin dramatik të mbipeshës dhe obezitetit që në moshën pediatrike, si një ndikim i drejtë për drejtë në një prej përbërësve të fitnesit tek fëmija, në atë të përbërjes trupore. Nëse përbërësit e fitnesit nuk janë në vlerat e tyre optimale, atëherë fëmija nuk gëzon gjëndjen e plotshëndetshëmrisë së fitnesit.

Është krejt e qartë që mbipeshë/obeziteti tashmë janë shëndruar në shqetësimin më të madh të institucioneve të shëndetit publik. Sipas raportit të OBSH-së, niveli aktual i obezitetit ka pësuar një rritje të konsiderueshme, e cila po shkon drejtë përmasave të pandemisë. Në vitin 1995, 200 milionë persona në të rritur në të gjithë botën janë vlerësuar obezë dhe në vitin 2000 numri i tyre u shtua në më shumë se 300 milion. Gjithashtu, OBSH, vlerëson se 1 miliardë të rritur janë mbipeshë në të gjithë botën dhe se mbi 115 milion njerëz vuajnë nga probleme të shkaktuara nga obeziteti. Për më tepër, 22 milion fëmijë nën 5 vjeç janë mbipeshë në të gjithë botën dhe obeziteti femënor është rritur në mënyrë drastike nga viti 1984 deri në vitin 1994.

Në shumë vende të industrializuara kjo sëmundje prek deri një të tretën e popullsisë adulte me tendencë për shtrirje që në moshë pediatrike duke paraqitur kështu pa dyshim epideminë me përmasat më të gjëra të këtij mileniumi të tretë dhe në të njëjtën kohë, predispozitën kryesore për zhvillimin e një numri të madh sëmundjesh e çrregullimesh shëndetësore si: diabetin, sëmundjet kardiovaskulare, çrregullime në sistemin e frymëmarrjes, çrregullimet në sistemin muskulo-skeletor, steatozën hepatike ose sëmundja e mëlçisë së dhjamosur, çrregullime të shëndetit mendor, çrregullime të shëndetit riprodhues, etj, si një seri faktorësh rreziku për vdekshëmrinë.

#### **Për sa më sipër rekomandohet:**

Hartimi i strategjive institucionale, për reduktimin dhe parandalimin e shtrimit të fenomenit obezitet.

Ofrimi i informacionit më të zgjeruar mbi mbipeshën dhe obezitetin, si dhe problematikave që shoqërojnë atë dhe rrezikshëmrinë e lartë të sëmundjeve që e kanë si

predispozitë. Në ditët e sotme mund të merret informacion në mënyra nga më të ndryshmet. Rekomandohen botimet e posaçme dhe informacioni nga interneti.

Ndërgjegjësimi i popullatës mbi rolin e pazëvendësueshëm që aktiviteti fizik luan në jetën e fëmijëve, duke u kushtuar më shumë vëmendje e kohë kërkesave të fëmijëve për aktivitet fizik, qoftë ky i organizuar apo spontan. Duhet që prindërit t'i krijojnë mundësi fëmijëve që të angazhohen në aktivitete të thjeshta si ecja, pastrimi i kopështit, shëtitjet në natyrë, lojrat, etj. Për këtë duhet që të përdoren edhe stimujt e ndryshëm.

Kufizimi i mjeteve apo mënyrave jo shumë të shëndetëshme për të luajtur, të fëmijës, si: ndjekja e televizionit me orare të zgjatura, loja me mjete elektronike, etj., si dhe zëvendësimi i kësaj kohe me lojra fizike e argëtime në ambiente të hapura, parqe e kënde lojrash.

Informimim mbi mënyrat e shëndetëshme të të ushqyerit dhe mbi nevojat ushqimore.

Shtimi i infrastrukturës së nevojshme dhe krijimi i kushteve për veprimtari fizike e sportive të popullatës.

Shenjat e alarmit mbi difuzionin e fenomeneve që lidhen me mungesën e lëvizjes dhe me mbipeshën tek fëmijët, adoleshentët e të rriturit janë në atë masë, sa që nuk është e vështirë të parashikosh se nëse nuk merren masat e duhura, në të ardhmen rritja e sëmundjeve që këto fenomene provokojnë, ka mundësi të mëdha të shëndrohet në dimensione të tilla që edhe sistemi shëndetësor më i mirë të mos jetë në gjendje t'i përballojë.

#### **LITERTURA**

1. BREWER CJ & BALEN AH, "The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*" 140 347-364doi:10.1530/REP-09-0568.2010
2. BURT SOLORZANO CM & MCCARTNEY CR, 2010 Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 140 399-410doi:10.1530/REP-10-0119, 2010.
3. CATALANO PM "Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*" 140 365-371doi: 10.1530/REP-10-0088. 2010
4. CHAN G, CHEN CT. "Musculoskeletal effects of obesity", *Curr Opin Pediatr.* 2009 Feb; doi: 10.1097 /MOP.0b013 e 328320 a 914.
5. CHINN, S. F & RONA, R. J. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British Children, 1974-94. *BMJ* 2001; 322:24-26.



6. COLLINGWOOD J. "Obesity and Mental Health", originally published on PsychCentral.com on 21 May 2007.
  7. GULINELLI M. "Trainer's Digest" Movimento, sovrappeso e obesità (Bot. SDS No.72) 2008
  8. JEBB S. MDCARTHY D. FRY T. PRENLICE AM " New body fat reference curves for children", Obesity Review (NAASO Suppl), A156, 2004 (marrë nga interneti Shkurt 2014)
  9. Journal of Clinical Epidemiology, Volume 41, issue 2 (1988), p. 105-114. ISSN: 0895-4356 DOI: 10.1016/0895-4356(88)90084-4 Elsevier Science. Fq. 105-114
  10. KENNEDY R, KINGSLAND C, RUTHERFORD A, HAMILTON M & LEDGER W "Implementation of the NICE guideline - recommendations from the British Fertility Society for national criteria for NHS funding of assisted conception. Human Fertility" 9181-189doi: 10.1080/14647270600908411. 2006
  11. KORTT M, BALDRY J, "The association between musculoskeletal disorders and obesity", Aust Health Rev. 2002; 25(6): 207-14.
  12. MACDONALD AA, HERBISON GP, and SHOWELL M & FARQUHAR CM "The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. Human Reproduction" Update 16293-311doi:10.1093/humupd/dmp047. 2010
  13. MATHUR P, DAS MK, ARORA NK. "Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity", Indian J Pediatric. 2007.
  14. PARMENTER, K., WALLER, J. & WARDLE, J. Demographic variation in nutrition knowledge in England. Health Education Research 2000;
  15. ROBERTS, R. E. et al. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, Vol. 27, April 2003.
  16. SULLIVAN, M. et al. Swedish obese subjects (SOS) - an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, Vol. 17, September 1993.
  17. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. The Lancet, 2004.
- ity Society for national criteria for NHS funding of assisted conception. Human Fertility" 9181-189doi: 10.1080/14647270600908411. 2006
- KORTT M, BALDRY J, "The association between musculoskeletal disorders and obesity", Aust Health Rev. 2002; 25(6): 207-14.
- MACDONALD AA, HERBISON GP, and SHOWELL M & FARQUHAR CM "The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. Human Reproduction" Update 16293-311doi:10.1093/humupd/dmp047. 2010
- MATHUR P, DAS MK, ARORA NK. "Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity", Indian J Pediatric. 2007.
- PARMENTER, K., WALLER, J. & WARDLE, J. Demographic variation in nutrition knowledge in England. Health Education Research 2000;
- ROBERTS, R. E. et al. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, Vol. 27, April 2003.
- SULLIVAN, M. et al. Swedish obese subjects (SOS) - an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, Vol. 17, September 1993.
- WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. The Lancet, 2004.

# КОМПЈУТЕРСКИ ВИЗУЕЛЕН СИНДРОМ (COMPUTER VISION SYNDROM - CVS)

Muhamedin Rushiti<sup>1,2</sup>, Emilija Goshevska Dastevska<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Eye Diseases, Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Clinic Hospital of Tetovo, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup>University "Ss. Cyril and Methodius", Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia

E-mail: r.muhamedin@gmail.com

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 356-359

## АБСТРАКТ

Брзиот напредок на компјутерската и информатичката технологија направи револуција во целиот свет, но во исто време предизвикува и зачестени потешкотии поврзани со органот за вид. Збир на симптоми поврзани со долготрајна работа на дигитални уреди е познат како „Компјутерски визуелен синдром“ (CVS). Овој синдром е присутен кај 70-90% од индивидуите кои секојдневно повеќечасовно работат на монитори. Истиот може да предизвика помала продуктивност во работата кај возрасните, а кај учениците и студентите потешкотии во учењето, а со тоа и послаб успех.

Целта на овој труд е да се направи преглед на достапната литература за патофизиолошките, клиничките, како и превентивни и терапевтските аспекти на компјутерскиот визуелен синдром.

Компјутерскиот визуелен синдром се манифестира со мноштво на тегоби: замаглување на видот, потешкотии во фокусирање, промени во перцепција на бои, непријатни сензации - чувствителност на блесок, чувство на треперење на очите, суво око, црвенило, чешање, печење, чувство на туѓо тело во окото, епифора и диплопии. Сувото око е најчесто примарна причина за заморот на очите. Покрај окуларни, овој синдром предизвикува и екстраокуларни симптоми.

Превенцијата е најважната стратегија во менаџирањето со CVS, со измената на ергономијата на работната средина, едукацијата на пациентите и правилната нега на очите.

Најголем дел од проблемите предизвикани од прекумерна употреба на електронските уреди се коректибилни. Познавањето на можните последици од пролонгираната употреба на дигиталните уреди, како и начинот на превенирање на истите, може да придонесе за нивна безбедна употреба во секојдневната пракса.

Клучни зборови: компјутерски визуелен синдром, напрегање на очите, суво око, превенција

## ВОВЕД

Брзиот напредокот на компјутерската и информатичката технологија направи револуција во целиот свет, но во исто време предизвикува и зачестени потешкотии поврзани со органот за вид. (1) Компјутерски визуелен синдром е термин за збир

на симптоми кои се манифестираат при долгорочна работа на дигитален уред. (2)

Компјутерот и останатите дигитални уреди станаа дел од секојдневниот живот. Најчести дигитални уреди кои се користат во секојдневната работа се компјутерите, паметните телефони и таблетите. Човековото око не

е прилагодено за долготрајна работа на компјутерски екран. Во светот се проценува дека речиси 60 милиони луѓе имаат проблеми со видот како резултат на користење на компјутер. (3) (4)

Овој феномен е зголемен во времето на пандемијата со Ковид-19, кога луѓето поминуваат многу повеќе време пред екраните, најголем дел од учениците и студентите имаат online настава. Затоа во овој период и најповеќе се гледа потребата од превенција и навремен третман на ова заболување. (5) (6) (7)

Се смета дека главните причинители за компјутерски визуелен синдром се веќе постоечката сувост на очите, како и визуелните ефекти на терминалите за видео приказ (VDT), како што се осветлувањето, отсјајот, квалитетот на екранот, зрачењето и позиционирањето на компјутерските монитори, положбата при седење и оддалеченоста на екранот. (5) (6) (8)

Визуелните проблеми поради прекумерна употреба на компјутер и други дигитални уреди се многу чести во секојдневната офталмолошка пракса. Синдромот се состои од различни визуелни и невизуелни симптоми. Се забележуваат најразлични симптоми кај луѓето кои се афектирани од овој проблем. Врз основа на најновите студии и клинички испитувања, најчестите симптоми се напрегање на очите, чувство на печење и црвенило на очите. (1-3) (9)

Компјутерскиот визуелен синдром ги афектира и децата. Во денешно време, децата имаат се поголем пристап до компјутерите и другите дигитални уреди како во домашните услови така и во училиштата. Неколку спроведени студии укажуваат дека прекумерното користење на дигиталните уреди кај децата го зголемува ризикот за појава на рана миопија. (2) (9)

Студија спроведена на Универзитетот во Калифорнија, на Факултетот за оптометрија Бекерли, покажала дека 25%-30% од децата кои користат компјутери имаат потреба од корективни очила. (3) (4)

Според Американската асоцијација на оптометристи (American Optometric Association - AOA), влијанието од користењето компјутер врз децата и видот, ги вклучува следниве фактори:

- Децата имаат ограничен степен на самосвест. Тие извршуваат задачи на компјутерите со часови и часови, без пауза. Оваа продолжена активност предизвикува компјутерски визуелен синдром;

- Децата се многу прилагодливи. Тие претпоставуваат дека она што го гледаат и како го гледаат е нормално, дури и ако видот е нарушен. Затоа родителите треба да ја следат нивната активност и работа и задолжително да им направат визуелен скрининг,

- Бидејќи децата се помали од возрасните, работната дистанца на возрасните не им одговара на децата и тие треба да го гледаат екранот малку надолу, под агол од 15'. (3) (4)

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Патофизиологијата на компјутерски визуелен синдром, може да се должи на следниве потенцијални механизми:

Нарушување на окуларната површина, која предизвикува симптоми, како што се сувост на очите, црвенило, печење при подолг период на користење на компјутер. (1) (2). Сувото око е најчесто примарна причина за заморот на очите,

Акомодативен механизам кој предизвикува астенописки тегоби, кои вклучуваат заматување на видот, двојно гледање, потешкотии при фокусирање, презбиопија, и миопија. Визуелни феномени кои потекнуваат од VDT екранот, предизвикуваат потешкотии бидејќи системот за акомодација, односно фокусирање на човечките очи не е приспособен за електронски генерирани импулси кои доаѓаат од терминалите за видео приказ. (2) Окото е создадено совршено да реагира на сликите кои имаат добро дефинирани маргини и се со добар контраст на позадината. Честото менување на фокусот од страна на цилијарното тело, создава замор на окото и акомодативни симптоми, кои се манифестираат со отежнато фокусирање, заматен вид и сл., (1) (2)

Екстраокуларен механизам кој предизвикува мускулно-скелетни симптоми, како што се вкочанетост на вратот, главоболка, болки во грбот и рамената. (3) (4)

## СИМПТОМАТОЛОГИЈА НА CVS

Симптоматологија на CVS вклучува: проблеми со видот – замаглување на видот, потешкотии во фокусирање, промени во перцепција на бои, непријатни сензации – чувствителност на блесок, чувство на треперење на очите, суво око, црвенило, чешање, печење, чувство на туѓо тело во окото, епифора, диплопии. (3) (5) (6)

Дијагностицирање на овој синдром се врши од страна

на офталмолог. Треба да се земе добра анамнеза, проверка на видна острина на далечина и близина, како и детален преглед на предниот и задниот очен сегмент. Доколку пациентот се жали на сувоост на очите задолжително треба да се направат и тестови за испитување на солзна секреција и стабилност на солзен филм. (3) (5)

## ПРЕВЕНЦИЈАТА И ЛЕКУВАЊЕТО НА CVS

Превенцијата е најважната стратегија во менаџирањето со CVS, со измената на ергономијата на работната средина, едукацијата на пациентите и правилната нега на очите. Превенцијата и лекувањето на компјутерски визуелен синдром (CVS) треба да се повеќенасочни, бидејќи различни луѓе, имаат различни тегоби. (7) (8)

Пред започнување на третманот, потребно е да се направи детален офталмолошки преглед. Раното дијагностицирање и соодветно лекување на CVS може да спречи прогресија на други патологии на очите, поврзани со овој проблем. Потребно е препишување на адекватна терапија, како и прилагодување или промена на работното место. (2) (7) (8)

Светлината не треба да биде премногу силна и поставена на начин што ќе рефлектира силна светлина во очите или на екранот на компјутерот, односно што ќе создава отсјај. Прекумерното флуоресцентно осветлување треба да се намали, а осветлувањето на прозорците треба да се филтрира со затемнување, со завеси или ролетни. Позиционирањето при седењето доведува до болки во грбот, вратот и рамената. Важно е мониторот да биде поставен на соодветно растојание и на соодветна висина. Се препорачува окоето да биде оддалечено 50-70 cm од мониторот. Потребно е да се прават повеќе работни паузи, а со тоа ќе се подобри и работната ефикасност. (9)

Американската асоцијација на оптометристи (AOA) ја препорачува примената на правило 20-20-20 односно на секои 20 минути, 20 секунди да се гледа во предмет на оддалеченост од 20 стапки (6м). (9) (10)

Потребно е често и потполно трепкање. Истражувањата укажуваат дека луѓето многу помалку трепкаат кога се фокусирани на работата на електронските уреди. Нормално трепкањето изнесува 16-20 пати во минута, а при CVS истото изнесува 6-8 пати во минута.

Лубрикантни капки помагаат во намалување на симптомите на компјутерски визуелен синдром.

Истите може да се користат периодично или повеќе пати во текот на денот, за навлажнување на окуларната површина. (9) (11)

Покрај употребата на вештачки солзи, се препорачува и поставување на заштитна фолија на мониторот, како и употреба на заштитни очила кои го блокираат емитувањето на сината светлина. Сина светлина го зголемува ризикот од појава и на макуларна дегенерација. Заштитни компјутерски очила помагаат во спречување или намалување на симптомите на CVS, особено имаат бенефит од нив оние индивидуи кои поминуваат повеќе од 1-2 часа дневно пред мониторите. Се смета дека прогресивните леќи се подобри, но сепак корисниците на ваквите леќи ќе најдат „совршен фокус“ до објективот и ќе го користат само тој фокус за гледање на мониторот. Ова, исто така, резултира и со напрегање на главата/вратот. Професионалните прогресивни леќи сега сетака дизајнирани да имаат поголема површина на горната половина од објективот за гледање на средно растојание и долна половина за гледање во близина (за тастатура). Презбиопите треба да обрнат особено внимание при изборот на вистинското стакло за работа со компјутерот. (3) (5)

Според податоците на Американскиот национален институт за безбедност и и заштита на здравјето при работа (US National Institute for Occupational Safety and Health), CVS афектира околу 90% од индивидуите кои поминуваат 3 или повеќе часови дневно пред компјутер. (12) Сувиот воздух, употребата на климатизери и вентилатори ги влошуваат симптомите на CVS. (13)

Од витално значење е подигнувањето на свеста за овој синдром, како и едукација на здравствените работници. Превентивните стратегии треба рутински да бидат дел од ергономијата на работното место. Навременото и правилно препознавање е важно за да се избегнат можни компликации. (12)

## ЗАКЛУЧОК

Компјутерите и другите дигитални уреди донесоа огромна промена во целокупниот начин на живот, но постои алармантно висока инциденца на сериозни визуелни проблеми поврзани од долготрајната употреба на таквата опрема. Потребно е да се обрне сериозно внимание на овој глобален проблем.

Најголем дел од офталмолошките проблеми предизвикани од прекумерна употреба на

електронските уреди се коректибилни. Познавањето на можните последици од пролонгиранта употреба на дигиталните уреди, како и начинот на превенирање на истите, може да придонесе за нивна безбедна употреба во секојдневната пракса.

search, 2014, Jan-Apr; 2(1):61-68.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Griffiths KL, Mackey MG, Adamson BJ. The impact of a computerized work environment on professional occupational groups and behavioural and physiological risk factors for musculoskeletal symptoms: a literature review. *J. Occup. Rehabil.* 2007;17(4):743-65.
2. Loh KY, Redd SC. Understanding and Preventing Computer Vision Syndrome. *Malays Fam Physician.* 2008; 3(3): 128-130.
3. Abelson MB. How to fight computer vision syndrome? *Reviews of Ophthalmology*, 1999; 114-6.
4. Sheedy JE. Presbyopia and computer users. *Refract Eye Care Ophthalmology*, 1999; 3: 5-9.
5. Berqvist UO, Knave BG. Eye discomfort and work with visual display terminals *Scandinavian Journal of Work Environment Health*, 1994; 20: 27-33.
6. Carter JB, Banister EW. Musculo skeletal problems in VDT work: a review. *Ergonomics*, 1994; 37: 1623-48.
7. Acosta C, Galler J, Belmoute C. The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video display terminals. *Experimental Eye Research*, 1999; 68:663-9.
8. Bauer W, Witting T. Influence of screen and copy holder positions on head posture, muscle activity and user judgment. *Applied Ergonomics* 1998; 29: 185-92.
9. Randolph SA. Computer Vision Syndrome. *Workplace Health Saf.* 2017 Jul;65(7):328. doi: 10.1177/2165079917712727. PMID: 28628753.
10. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: A review. *Survey of Ophthalmology*, 2005; 50: 253-262. doi:10.1016/j.survophthal.2005.02.008
11. Heiting G. Worker productivity and computer vision syndrome. *All about Vision. Workplace Health Saf*, 2017 Jul; 65(7):328.
12. Munshi S, Varghese A, Dhar-Munshi S. Computer vision syndrome - A common cause of unexplained visual symptoms in the modern era. *Int J ClinPract.* 2017, Jul;71(7): e12962.
13. Bali J, Neeraj N, Bali RT. Computer vision syndrome: A review. *Journal of Clinical Ophthalmology and Re-*

# FËMINIA, KARAKTERISTIKA TË MOSHËS SË RRRITJES DHE FAKTORËT QË RREGULLOJNË RRRITJEN

Dr. Alajdin Hasani, Dr. Elvira Baze

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 360-367

## ABSTRAKT

Fëmijëria është periudha parë që e lidh fëmijën me adoleshencën, e cila është kalimtare në të cilën instinktet e gjalla, duken si të shuara duke ia lënë energjinë atyre aspekteve kulturore siç janë sporti dhe shkolla. Në rritjen dhe zhvillimin e fëmijës përveç faktorëve të brendshëm gjenetikë dhe endokrinë, veprojnë edhe komponentë të jashtëm ose mjedisorë përfaqësuar kryesisht nga faktorët ushqyes, nga kushtet shoqërore, ekonomike e kulturore në të cilët fëmija rritet e zhvillohet, nga klima dhe me shumë rëndësi nga shkalla e aktivitetit fizik të zakonshëm. Për një rritje sa më të shëndetshme të fëmijëve, është i nevojshëm një ushqim i përshtatur me nevojat, si dhe në respektim të mënyrave të duhura të marrjes së tij. Në kuadrin e faktorëve mjedisorë rreshtohen edhe aktiviteti fizik, efektet reale ose të supozuara të të cilit në procesin e rritjes ose në sistemet dhe aparatet e ndryshme janë të padiskutueshme. Praktikimi i rregullt i aktivitetit fizik përfaqëson një stimul themelor për zhvillimin harmonik të organizmit në rritje, të karakterizuar nga aftësia e madhe e përshtatjes ndaj çdo ndryshimi të mjedisit.

Aktiviteti fizik është kontribuuesi kryesor në arritjen e gjendjes së fitnesit, në të cilën trupi është në një formë të mirëqenies dhe lehtësisht i aftë të përballojë sfidat fizike të jetës së përditshme, si për të rriturit ashtu dhe tek fëmijët.

## HYRJE

### Fëmijëria

Me fillimin e fëmijërisë, fëmija njihet me botën që e rrethon. Kur mbush 6 vjet shumë gjëra për të fillojnë të ndryshojnë. Shkolla fillore është mjaft e ndryshme në raport me kopshtin dhe në lidhje me aspektet e tjera ajo bëhet një vend ku krijohen raporte shumë të rëndësishme (të ndryshme nga ato të jetës në kopsht), që shpesh herë përjetojnë me ankth dhe shqetësim.

Fëmijëria është periudha e dytë e jetës së njeriut që fillon nga 6 vjeç dhe shkon deri 12 vjeç. Kjo është dhe periudha parë që e lidh fëmijën me adoleshencën. Është

një periudhe kalimtare në të cilën instinktet e gjalla, duken si të shuara duke ia lënë energjinë atyre aspekteve kulturore siç janë loja, sporti dhe shkolla.

Gjatë viteve të fëmijërisë duket sikur mbizotëron paqja në botën e instinkteve të fëmijës, më pas në moshën 11-12 vjeç, elementët impulsivë vihen në lëvizje dhe e çojnë fëmijën drejtë asaj faze të turbullt që quhet “kriza e pubertetit” ose adoleshenca.

Fëmijëria është një stad i jetës në të cilën fëmija bën një hap të madh drejtë pjekjes. Një stad në të cilin fëmija fillon të ndërtojë eksperiencën jashtë familjes të finalizuara me ndërtimin dhe pasurimin e personalitetit të tij.

Edukatoret (prindër, mësues, instruktorë) duhet të kuptojnë që në këtë periudhë fëmija fillon impenjimet shkollore, që kërkojnë një sforcim të madh. Për këtë arsye eksperiencia që ai do të kalojë duhet të mbështetet mbi të gjitha në filozofinë e të mësuarit nëpërmjet lojës, duke evituar krijimin e eksperiencave stresuese. Fëmija me fillimin e shkollës fillon fillon të ndeshet me faktin që të tjerët, sidomos prindërit duan që ai të impenjohet. I pamësuar me këtë, do ta pranojë me vështirësi këtë realitet të ri. Pra është shumë e rëndësishme që të evitohen mbingarkesat me stimuj, sepse mund të ndodhë që fëmija të mos e përballojë dot.

Në vite, qëndrimi ndaj fëmijës ka qenë gjithmonë i mbushur me bindje të gabuara. Në mënyrë të veçantë këto bindje të gabuara bazoheshin në:

vlerësimin e fëmijës si një i rritur në miniaturë,

dhe në rëndësinë e tepruar që i atribuohet faktorit të trashëgimi,

Pika e parë bazohet mbi konceptin tashmë të vërtetuar që tek fëmijët shfaqen tiparet e të rriturit, një fotokopje e zvogëluar e të rriturit në të cilën kë vetëm një diferencë “sasiore”. Në fakt është vërtetuar që fëmija pa asnjë lloj dyshimi është edhe cilësisht ndryshe nga i rrituri në shumë aspekte. Për këtë arsye nuk është korrekte dhe mbi të gjitha është e dëmshme aplikosh me fëmijën të njëjtat parametra gjykimi që përdoren mbi të rriturin.

Pika e dytë është ajo që e konsideron trashëgiminë si element fillestar të zhvillimit, duke lënë mënjanë grithsha që lidhet me ndikimet ambientale. Kërkimet shkencore kanë treguar rëndësinë e madhe të ambientit për sa i përket evolucionit të njeriut. Një fëmijë është shumë i ndjeshëm ndaj karakteristikave të ambientit në të cilin jeton dhe prej tij plazmohet çdo ditë. Në fakt ambienti modelon, favorizon dhe drejton mundësitë e trashëguara të çdo individi. Inteligenca, emotiviteti, fuqia për të zhvilluar në maksimum potencialitetin e tyre, duhet të gjejnë një ambient të përshtatshëm që të dijë t'i japë stimul pozitiv dhe korrekt në funksion të moshës dhe nevojave specifike të subjektit.

Vetë personaliteti është në thelb rezultati i integritetit të trashëgimisë me ambientin dhe mund të përcaktohet me individualitetin psiko-fizik e social, që dallon çdo individ nga të gjithë personat e tjerë të komunitetit të cilit i përket. Në zhvillimin e personalitetit ndikojnë faktorë të ndryshëm:

intelektual

motor

të motivimit

emotiv

afektiv

social

Në praktikë zhvillimi i personalitetit kryhet në mënyrë të vazhdueshme, midis faktorëve individual dhe ambiental. Në fëmijëri zhvillimi i fuqisë lëvizëse ka një rrol vendimtar në zhvillimin e personalitetit, sepse lëvizja është pjesë e jetës, pa të njeriu nuk mund të jetojë.

Zhvillimi fiziologjik në moshën e rritjes

Çdo individ rritet nëpërmjet një tërësie procesesh që kanë të bëjnë si me organe të veçanta ashtu dhe me organizmin në përgjithësi. Rritja është një proces kompleks që rregullohet nga një ndërveprim i qëndrueshëm ndërmjet shumë faktorëve. Në fakt me këtë proces identifikohen të gjithë termat e rritjes, pjekurisë dhe zhvillimit, të përdorura shpesh si sinonime, por duke mbartur në të vërtete kuptime shumë të ndryshme.

Me termin rritje, kuptohet rritja e përmasave të organizmit ose të pjesëve të tij, si pasojë e tre proceseve: hiperplazise (rritja e numrit të qelizave), hipertrofisë (rritjes së përmasave të qelizave) dhe së fundi rritjes së substancës ndërqelizore. Këto tre procese rezultojnë të gjitha të përfshira në periudhën e rritjes, por në mënyrë të ndryshme, në moshën të ndryshme dhe në inde të ndryshme.

Me termin pjekuri, kuptohet përparimi drejt një kushti biologjik të pjekur, duke kaluar nëpërmjet diferencimeve dhe specializimeve të qelizave. Një koncept i tillë implikon një komponent kohor që shënon përparimin drejt gjendjes së pjekur që ndryshon sipas sistemit të interesuar. Për shembull me pjekuri skeletike kuptojmë kockëzimin e plotë. Në lidhje me konceptet e sipër përmendura të rritjes dhe pjekurisë, koncepti i zhvillimit është më i gjerë dhe zë vend në kontekstin e fitimit të kompetencave në fusha të ndryshme si për shembull: në atë shoqërore, emotive, intelektuale, njohëse (konjitive) dhe motorë. Ndërsa rritja dhe pjekuria janë kryesisht koncepte biologjike, zhvillimi, është një koncept i përgjithshëm në fushën biologjike dhe atë të sjelljes. Në dukurinë komplekse që rregullon rritjen, rrolin më të madh e kryejnë faktorët gjenetike dhe endokrinë. Por megjithatë tek këta faktorë veprojnë komponentë të jashtëm ose mjedisorë përfaqësuar kryesisht nga faktorët ushqyes,

nga kushtet shoqërore, ekonomike e kulturore në të cilët fëmija zhvillohet, nga klima dhe me shumë rëndësi nga shkalla e aktivitetit fizik të zakonshëm. Natyrisht që faktorët gjenetikë përfaqësojnë pikënisjen që adreson dhe mbi të cilën ndërtohet procesi i rritjes, duke dhënë një kontribut shumë kuptimplotë në ndryshimet individuale.

Procesi i rritjes dhe i zhvillimit që përbëjnë periudhën evolutive, edhe pse mund të manifestohet në mënyra të ndryshme nga individit në individ, kuptohet qartë që fëmija dhe i riu, (sidomos në periudhën para puberale), paraqet karakteristika biologjike dhe morfologjike që e bëjnë të ndryshojë nga një i rritur. Në periudhën që shkon nga 2 deri 4 vjeç fëmija ka një disporporcion ndërmjet gjatësisë trupore dhe peshës, për pasojë ka një tendencë të trupit që më shumë të shëndoshet me sa të zgjatet. Kjo ndodh edhe për efekt të depozitimit të dhjamërave në trup. Nga moshë 5 deri 6-7 vjeç vihet re e kundërta, d.m.th. tendenca e rritjes në gjatësi më shumë se në peshë. Si pasojë tek fëmija e kësaj moshe fillon të vihet re dhe forma e parë e “elegancës”. Më pas rreth moshës 8 deri 12 vjeç vihet re rikthimi i shtimit në peshë dhe ulja e rritjes në gjatësi. Gjatë pubertetit vihet re përsëri një fazë e theksuar e rritjes së vrullshme në gjatësi, të cilës i përgjigjet pak rritja në peshë. Pas pubertetit ridel në pah rritja në peshë, që nuk ndodh vetëm si pasojë e akumulimit të indit dhjamor por edhe si rezultat i zhvillimit të vrullshëm të muskulaturës.

Faktorët që rregullojnë rritjen

Tek rritja ndikojnë dy faktorë. I pari është i brendshëm, i trashëgueshëm, i vetë individit. Ky është faktori gjenetik, i cili deri në aktin e krijimit të tij merr me vete të gjithë elementët për të mundur rritjen dhe zhvillimin sipas një rregulli të caktuar dhe në përputhje me limitet e vendosura nga natyra dhe gjeneve që i kanë dhënë jetën. Faktori tjetër është ai i jashtëm d.m.th. tërësia e të gjithë elementeve të jashtëm që favorizojnë ose pengojnë rritjen: mënyra e të ushqyerit, temperatura e mjedisit të rritjes, kushtet ambientale, edukimi, lëvizja, etj. Për shembull gjatësia e gjymtyrëve duken të ndikuara, në pjesën më të madhe të rasteve, nga faktori gjenetik në krahasim me perimetrin ose peshën trupore, të cilat rezultojnë të jenë të varura më shumë nga faktorët mjedisorë siç është aktiviteti fizik dhe mënyra e të ushqyerit.

Mbi bazën gjenetike, faktorët hormonalë ndërfiten duke vepruar si rregullatorë të proceseve që përbëjnë bazën e rritjes dhe pjekurisë (trupore dhe seksuale). Sidoqoftë duhet përmendur, që sekretimi hormonal i

ndërmjetësuar nga ndërveprimet mes hipotalamit dhe hipofizës së përparme (boshti hipotalamo-hipofizar) dhe nga mekanizma të kundër-rregullatorit, edhe ai rezulton shumë i ndikuar nga faktorë gjenetikë. Roli i faktorëve hormonalë, rezulton në mënyrë të veçantë i rëndësishëm në atë fazë të veçantë të procesit të rritjes të përfaqësuar nga përshpejtimi i rritjes dhe i pjekurisë seksuale që ndodh në fillim të pubertetit.

Ndër faktorët e jashtëm, quajtur ndryshe faktorët mjedisorë cituam më lartë kushtet shoqërore, ekonomike e kulturore në të cilat fëmija rritet. Numri i pjesëtareve të familjes, vendi i banimit, kushtet ekonomike, janë të gjithë faktorë që ndikojnë tek rritja. Duke lënë mënjanë ndikimin e dukshëm të kushteve të varfërisë ekonomike, janë për tu konsideruar ndikimet gjithashtu të rënda të faktorëve psikologjikë (të cilët janë mekanizmat nëpërmjet të cilëve situatat e stresit psikologjik ndikojnë tek rritja dhe pjekuria nuk janë shumë të njohura, por ato në pjesën më të madhe duket se çojnë në një izolim të fëmijës nga të tjerët).

Faktorët ushqyes, hyjnë në ata faktorë që quhen të jashtëm dhe luajnë një rol të rëndësishëm, për sa kohë që një gatishmëri e duhur e energjisë dhe e ushqyerjes është e domosdoshme për një zhvillim normal të rritjes dhe pjekurisë. Kjo ndodh falë prurjes së ushqyesve të nevojshme dhe të përshtatshëm në procesin e rritjes, por edhe për ndërveprimin e statusit të ushqyerjes me sekretimet endokrine të përfshira në të. Kërkesat e ushqyerjes, si në kuptimin sasior edhe në atë cilësor, ndryshojnë në mënyrë të konsiderueshme me moshën, gjininë dhe përmasat trupore, gjithashtu edhe me shkallën e aktivitetit fizik. Kjo bën që disa grupe njerëzish, në situata të veçanta, të mos kenë një prurje ushqyese të përshtatshme me kërkesat jetësore.

Në kuadrin e faktorëve mjedisorë rreshtohen (ashtu siç u theksua më lartë) edhe aktiviteti fizik, efektet reale ose të supozuara të të cilit në procesin e rritjes ose në sistemet dhe aparatet e ndryshme janë të padiskutueshme.

Të ushqyerit gjatë moshës së rritjes

Për një rritje sa më të shëndetshme të fëmijëve, është i nevojshëm një ushqim i përshtatur me nevojat, si dhe respektimi i mënyrave të duhura të marrjes së ushqimit, i cili është thelbësor për jetën. Që fëmijët të jenë të shëndetshëm dhe të mire ushqyer, duhet të konsumojnë një shumëllojshmëri ushqimesh të shëndetshme e të sigurta. Pa ushqim të përshtatshëm, fëmijët dhe të rinjtë nuk mund të zhvillojnë plotësisht potencialin e tyre.



Fëmijët duhet të konsumojmë sasinë e duhur të ushqimit. Ata mund të sëmuren nëse nuk konsumojnë ushqim të mjaftueshëm, nëse konsumojnë ushqim më shumë se u nevojitet apo nuk konsumojnë lloje të ndryshme ushqimi. Shumë ushqim i shkakton trupit depozitim të shumë yndyrave dhe mund të rrisë rrezikun e dhjamosjes ose obezitetit, si dhe të sëmundjeve të ndryshme kronike si, sëmundjet e zemrës, diabetit e tumoreve të ndryshëm.

Trupi ynë ka nevojë për sasi më të mëdha të karbohidrateve, proteinave dhe yndyrave, si dhe të një sasive më të vogël të vitaminave dhe mineraleve. Disa prej tyre ndodhen në një sasi shumë të vogël në organizëm, por pa to trupi nuk mund të punojë si duhet. Çdo lloj lënde ushqyese ka funksione të veçanta, karbohidratet dhe yndyrat, janë burimet kryesore të energjisë ushqimore. Rreth 50 % e karbohidrateve dhe e yndyrave në trup shpërbëhen për të prodhuar energjinë që i duhet trupit për të kryer aktivitete të ndryshme. Pjesa tjetër përdoret për rritjen dhe mirëmbajtjen e përgjithshme, si dhe për ripërtëritjen e qelizave të indeve të ndryshëm. Yndyrat janë një burim i veçantë dhe i koncentruar i energjisë dhe përmbajnë dy herë më shumë energji se karbohidratet dhe proteinat, prandaj duhet të jemi shumë të kujdesshëm në përdorimin e tyre pasi tepricat depozitohen në trup duke shkaktuar dhjamosjen dhe obezitetin. Por yndyrat janë të nevojshme për organizmin pasi e ndihmojnë atë të përthithë disa vitamina, si: A, D, E dhe K.

Proteinat janë të nevojshme për të ndërtuar dhe për të ruajtur muskujt, lëkurën, gjakun, organet, kockat dhe inde të tjera. Proteinat mund të krahasohen me “tullat” që ndërtojnë trupin e njeriut, prandaj janë veçanërisht të rëndësishme për fëmijët dhe të rinjtë, sepse i ndihmojnë ata të ndërtojnë trupin e tyre.

Vitaminat dhe mineralet janë të nevojshme në një sasi më të vogël se proteinat, yndyrat dhe karbohidratet, por ato janë thelbësore për një ushqyerje të mirë. Ato e ndihmojnë trupin të punojë si duhet dhe të qëndrojë i shëndetshëm.

Disa minerale përbëjnë pjesë të indeve të trupit, p.sh. kalciumi dhe fluori gjenden në kocka dhe dhëmbë dhe i bën ata të fortë, hekuri gjendet në gjak dhe transporton oksigjenin në të gjithë trupin. Keq-ushqyerja sjell mungesë të këtyre mineraleve e vitaminave, dhe një organizëm i keq ushqyer e në mungesë të mineraleve e vitaminave, është më pak i fuqishëm dhe më predispozuar për tu sëmurur.

Nëse do të na duhet të krahasojmë mënyra të ushqyerit (dieta ushqimore), për të bërë sugjerime për përmirësimin

e tyre, duhet të kemi një ide të përgjithshme të përmbajtjes së lëndëve ushqyese në to. Nëse krahasohen p.sh. ushqimet me përmbajtje të mishit dhe ato me përmbajtje të perimeve, mishrat janë me përmbajtje të lartë të proteinave dhe yndyrave, perimet të pasura me vitamina dhe minerale. Kjo do të thotë që nuk ka asnjë ushqim të përmbajë të gjitha vlerat ushqimore dhe përbërësit e nevojshëm, nuk ka asnjë ushqim ideal, që të përmbajë të gjitha lëndët ushqyese dhe në sasinë e nevojshme. I vetmi përjashtim është qumështi i gjirit të nënës, pasi ai i përmban të gjitha lëndët ushqyese të nevojshme që një fëmijë i porsalindur të ushqehet e të rritet deri në gjatë muaj. Por për të siguruar të gjitha lëndët ushqyese ka shumë burime ushqimore.

Çfarë duhet të dimë për mënyrën e shëndetshme të të ushqyerit të fëmijës (dietën ushqimore)

Ushqimi jep energjinë për të cilën fëmijët e të rinjtë kanë nevojë për tu rritur, aktivitet fizik, si dhe për të kryer funksionet themelore të organizmit si: frymëmarrjen, kontrollin e temperaturës, qarkullimin e gjakut, tretjen, etj. Ushqimi u jep materiale për të cilat kanë nevojë për të ndërtuar dhe për ta ruajtur trupin nga sëmundjet. Këto funksione bëhen të mundur nëpërmjet lëndëve ushqyese, si: karbohidratet, proteinat, yndyrat, vitaminat, mineralet, fibrat dhe uji, të cilat janë të nevojshme për një mënyrë (dietë) të shëndetshme të të ushqyerit.

Së pari, mënyra më e mirë për tu siguruar që marrim të gjitha lëndët ushqyese, duhet të konsumojmë shumëllojshmëri ushqimesh. Kjo është mënyra për të siguruar shëndet të mirë për trupin tonë. Së dyti, nuk bëhet fjalë vetëm për një dietë të mirë. Energjia jonë ushqimore dhe nevojat ushqyese mund të plotësohen nga një numër i madh produktesh ushqimore, të cilat janë të shëndetshme, por që edhe gjenden lehtësisht dhe janë pjesë e kulturës së përgjithshme të të ushqyerit në një shoqëri të caktuar. Edhe nëse do të konsumojmë ushqim mjaftueshëm për të përmbushur nevojat tona për energji, nëse nuk konsumojmë llojet e duhura të ushqimeve për të cilat kemi nevojë, ne mund të shkaktojmë mangësi të lëndëve të ndryshme, kjo do të na çojë në kequshqyerje apo dhe në sëmundje.

Së treti kaloritë e marra nga ushqimi i zakonshëm i familjes duhen ndarë në mënyrë të tillë, që të jenë të përshtatura me nevojat për kalori të veprimtarisë ditore që do të kryhet. Është e këshillueshme që mëngjesit t'i kushtohen rreth 15% të kalorive ditore, vaktit të ndërmjetëm të paradites 5%, drekës 40%, vaktit të

ndërmjetëm të pasdites 5% dhe darkës 35% të kalorive ditore. Vakti i mëngjesit është shumë i shëndetshëm për të filluar një ditë të mbarë, edhe pse shpesh herë neglizhohet dhe nuk merret prej fëmijës (vonesa për në shkollë, mungesa e oreksit, etj.), dhe nëse kjo sjellje përsëritet, me kalimin e kohës mund të kthehet në një zakon. Duke mos marrë mëngjesin, ulet niveli i sheqerit në gjak, çka bën që fëmija/nxënësi të ndihet i lodhur, të humbasë vëmendjen në mësim dhe të nxitet në trupin e tij dhjamosja.

Nevojat e fëmijëve për ushqim të shëndetshëm

Njerëz të ndryshëm kanë nevojë për ushqime dhe sasi të ndryshme ushqimi. Një fëmijë që është në rritje ka nevojë të konsumojë më shumë ushqim. Nëse një individ studioi apo kryen aktivitet fizik duhet të konsumojë ushqim të bollshëm të pasur me proteina, karbohidrate, minerale e vitamina dhe yndyra. Prindërit duhet të jenë personat që duhet të kujdesen për mënyrën e të ushqyerit të fëmijës së tyre, të cilët duhet të kenë shumë kujdes në sasinë e karbohidrateve të cilat i përmbajnë kryesisht brumërat e ëmbëlsirat, si dhe të yndyrave, pasi edhe pse fëmija mund të kryejë aktivitet të shtuar të shoqëruar edhe nga lodhja trupore, nëse konsumohen kalori më shumë se kaloritë e shpenzuara, trupi i fëmijës do t'i depozitojë ato në formën e dhjamit dhe të rrezikojë mbipeshën ose obezitin.

Gabimet më të zakonshme që duhet të evitohen prej prindërve në mënyrën e të ushqyerit të fëmijës së tyre janë:

Dhënia e më shumë kalorive se sa fëmija harxhon.

Mos kujdesi që fëmija të respektojë vaktet dhe oraret e tyre.

Mos kujdesi ndaj fëmijëve për marrjen e mëngjesit.

Dhënie sasive të madhe ushqimi në vaktet e ndërmjetëm

Teprim në produkte me përmbajtje të lartë proteinash dhe yndyrash shtazore (mishi, bulmetrat).

Teprim në produkte me përmbajtje të lartë sheqeri (ëmbëlsira, lëngje të konservuara, etj.).

Mos përdorimi i sasive të duhura të produkteve me përmbajtje fibrash dhe proteinash bimore.

Mos përdorimi i produkteve të detit (peshku dhe fruta deti)

Përdorimi jashtë vakteve të ushqimeve hiperkalorike, sidomos në momentet e pushimit në shkollë (konsumi i "fast-food", dhe ushqimeve të gatshme).

Konsumimi i ushqimit përpara televizorit.

Nëse gabimet e mësipërme do të shoqëroheshin edhe nga një aktivitet i varfër fizik, atëherë pasojat do të ishin shumë të rënda për shëndetin e fëmijës.

Lidhja midis rritjes dhe aktivitetit fizik

Praktikimi i rregullt i një aktiviteti fizik përfaqëson një stimul themelor për zhvillimin harmonik të organizmit në rritje, të karakterizuar nga aftësia e madhe e përshtatjes ndaj çdo ndryshimi të mjedisit. Ushtrimi fizik ndër vepron nga pikëpamja metabolike me dy faktorë të rëndësishëm: atë endokrin dhe atë ushqyes. Në aspektin endokrin efekti më i njohur përfaqësohet nga rritja e sekretimit të hormonit të rritjes (GH) që pasohet me rritjen e stimulit endogjen të rritjes. Në aspektin ushqyes aktiviteti fizik vepron duke përcaktuar një rritje të kostove energjetike, që nëse nuk është e kënaqshme, çon në një gatishmëri më të vogël ushqyesish për procesin e rritjes. Pra duke mbajtur parasysh se, si prurja energjetike globale ashtu edhe nevoja e ushqyesve specifike, nëse janë jashtë kontrollit të proceseve selektuese dhe në prani të një prurje të pakontrolluar, mund të ndikojnë negativisht ndaj rritjes. Në aspektin e stimulit mekanik, ngacmimi i strukturave trupore të përcaktuara, nga kontraktimi muskolor dhe rëndesa, ndërhyjnë në rritjen normale të shtatit, në ruajtjen e përbërësve strukturorë dhe në përgjigjet e përshtatshme hipertrofike ose hipotrofike. Për sa i takon rritjes së shtatit, ngarkesa mekanike duket se ndikon kryesisht tek ajo që quhet rritje hipertrofike, duke nënkuptuar rritjen e dendësisë kockore dhe të masës muskulore, që kanë të bëjnë në mënyrë selektive me strukturat e prekura nga ngarkesa. Gjithashtu aktiviteti fizik ndikon dukshëm në aktivitetin e sistemit kardiopulmonar. Tek fëmija dhe adoleshenti ushtrimi fizik përcakton një rritje të përmasave dhe masës kardiake, njësoj siç ndodh edhe tek i rrituri. Një rritje e tillë ndodh sidoqoftë, paralelisht me ndryshimet e diktuar nga rritja, duke e bërë jo të lehtë dallimin midis rezultateve të ushtrimit (stërvitjes) dhe ndryshimeve fiziologjike që lidhen me rritjen. Por studime të kryera tek sportistët e rij, kanë nxjerrë në pah ndryshime të përmasave dhe masës së bakushës së majtë, shumë më të mëdha se sa kontrollet tek bashkëmohatarët sedentarë, duke bërë të besohet se aktiviteti kryen një rrol stimuli në rritjen e qelizave miokardiake. Por jo vetëm përmasa dhe masa kardiake, por edhe kapaciteti i dy sistemeve, kardio-vaskular (qarkullimi i gjakut) dhe mushkëror (të dy sisteme përbërës të sistemit kardiopulmonar) rritet. Aftësia për tu bërë ballë kërkesave metabolike të

shtuara të aktivitetit fizik të një individi, përcaktohet nga konsumi maksimal i oksigjenit VO<sub>2</sub> max, thënë ndryshe nga kapaciteti aerobik, i cili rritet me shtimin e aktivitetit fizik.

Pa lëvizjen njeriu nuk do të ishte i tillë, pa lëvizje nuk ka jetë. Me termin “lëvizje” nënkuptohet tërësia e veprimeve fizike të kryera nga njeriu nëpërmjet aparatit lëvizës. Lëvizja e trupit realizohet nëpërmjet ndërthurjes së sistemit nervor me organet lëvizëse duke u përqendruar tek muskujt. Muskujt nga ana e tyre, të vendosur midis kockave, duke u kontraktuar dhe lëshuar përcaktojnë lëvizje të pjesëve të caktuara të trupit (këmbëve, duarve, etj.) dhe të gjithë trupit.

Tek fëmijët në moshën e rritjes, lëvizja është nevojshmëri biologjike, sepse përcakton evoluimin dhe zhvillimin e funksioneve organike, biologjike dhe shoqërore. Lëvizja është në bazë të zhvillimit shoqëror, sepse ajo i ofron individëve mundësinë për tu njohur me realitetin që i rrethon, të ketë rraporte me të tjerët dhe të instruktoret për sa i përket njohjes me botën e sendeve.

Zhvillimi i trupit favorizon dhe influencon në zhvillimin e çdo aspekti tjetër të individit dhe për rrjedhojë duke qenë baza e këtij procesi, lëvizja luan një rol mjaft të rëndësishëm dhe në strukturën trupore dhe çdo individ ka një të tillë të veçantë.

Fitnesi, si themel e jetës së fëmijës

Përkufizimi i fitnesit

Çdo njeri do të jetë fizikisht në fitness. Por çfarë do të thotë saktësisht kjo? Si e përcaktojnë këtë gjendje ekspertët?

Aftësia për të ekzekutuar çdo ditë detyra energjiksht dhe aktivisht, me energji të lartë për tu kënaqur me aktivitetet e kohës së lirë dhe për të pritur kërkesat e ditës. Është aftësia për të rezistuar, për tu mbajtur mirë, për të përballuar stresin e për tu përfshirë në situata ku një person i pastërvitur nuk mund të rezistojë, është kjo baza kryesore për një shëndet të mirë e për mirëqenie.

Presidenti i Këshillit Amerikan të Fitnesit Fizik dhe Shëndetit (2000)

Organizata Kombëtare Amerikane e Sportit dhe Edukimit Fizik e përshkruan firnesin si “një gjendje ku trupi është në një formë të mirëqenies dhe lehtësisht i aftë të përballojë sfidat fizike të jetës së përditshme” (NASPE, 2000, fq.18).

Promovimi i fitnesit për gjatë jetës është një nga prioritetet e specialisteve të edukimit fizik, sidomos tani që jemi në mes të një krize obeziteti tek fëmijët dhe në një periudhë në të cilën fëmijët janë më shumë të prirur për jetë sedentare se në çdo periudhë tjetër të historisë së njerëzimit. Gjatë 30 viteve të fundit norma e obezitetit është aftësisht trefishuar për fëmijët e moshës 2 deri 5 vjeç (nga 5 deri 14%) dhe për moshat e reja 12 deri 19 vjeç (nga 5 deri 7%), dhe katërfishuar për fëmijët e moshës nga 6 deri 11 vjeç (4 deri 19%) (të dhëna të marra nga Instituti i Mjekësisë 2006). Nëntë milion fëmijë amerikanë janë mbipeshë (Ogden et al.,2002) dhe nuk ka evidenca për rënien e numrit të tyre (Hedley et al.,2004). Keith Geinger, ish President i Organizatës Kombëtare Amerikane për Edukimin, ka komentuar se “Jemi brezi i parë që po rrisim fëmijë që janë më pak të shëndetshëm se prindërit e tyre”.

Kështu që është parësore vënia e theksit tek fitnesi si pjesë e bazave të programeve edukative. E vërteta është që fëmijët që zotërojnë aftësi dhe siguri në aftësitë e tyre motore kanë më shumë shanse të jenë adultë që do të vazhdojnë të lëvizin. Kjo do të thotë që ata sigurisht do të jenë më të shëndetshëm në jetë.

## PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME

Fëmijëria është periudha e dytë e jetës së njeriut që fillon nga 6 vjeç dhe shkon deri 12 vjeç. Kjo është dhe periudha parë që e lidh fëmijën më adoleshencën. Është një periudhe kalimtare në të cilën instiktet e gjalla, duken si të shuara duke ia lënë energjinë atyre aspekteve kulturore siç janë sporti dhe shkolla.

Në rritjen dhe zhvillimin e fëmijës përveç faktorëve të brendshëm gjenetikë dhe endokrinë, veprojnë edhe komponentë të jashtëm ose mjedisorë përfaqësuar kryesisht nga faktorët ushqyes, nga kushtet shoqërore, ekonomike e kulturore në të cilët fëmija rritet e zhvillohet, nga klima dhe me shumë rëndësi nga shkalla e aktivitetit fizik të zakonshëm. Natyrisht që faktorët gjenetikë përfaqësojnë pikënisjen që adresohet dhe mbi të cilën ndërtohet procesi i rritjes, duke dhënë një kontribut shumë kuptimplotë në ndryshimet individuale.

Për një rritje sa më të shëndetshme të fëmijëve, është i nevojshëm një ushqim i përshtatur me nevojat, si dhe në respektim të mënyrave të duhura të marrjes së tij. Ushqimi është thelbësor për jetën. Që fëmijët të jenë të shëndetshëm dhe të mirë ushqyer, duhet të konsumojnë një shumëllojshmëri ushqimesh të shëndetshme e të sigurta. Pa ushqim të përshtatshëm, fëmijët dhe të rinjtë

nuk mund të zhvillojnë potencialin e tyre plotësisht.

Në kuadrin e faktorëve mjedisorë rreshtohen (ashtu siç e theksuam më lartë) edhe aktiviteti fizik, efektet reale ose të supozuara të të cilit në procesin e rritjes ose në sistemet dhe aparatet e ndryshme janë të padiskutueshme. Praktikimi i rregullt i aktivitetit fizik përfaqëson një stimul themelor për zhvillimin harmonik të organizmit në rritje, të karakterizuar nga aftësia e madhe e përshtatjes ndaj çdo ndryshimi të mjedisit. Ushtrimi fizik ndër vepron nga pikëpamja metabolike me dy faktorë të rëndësishëm: atë endokrin dhe atë ushqyes. Tek fëmijët në moshën e rritjes, lëvizja është nevojshmëri biologjike, sepse përcakton evoluimin dhe zhvillimin e funksioneve organike, biologjike dhe shoqërore. Lëvizja është në bazë të zhvillimit shoqëror, sepse ajo i ofron individëve mundësinë për tu njohur me realitetin që i rrethon, të ketë raporte me të tjerët dhe të instruktohet për sa i përket njohjes me botën e sendeve.

Aktiviteti fizik është kontribuuesi kryesor në arritjen e gjendjes së fitnesit, në të cilën trupi është në një formë të mirëqenies dhe lehtësisht i aftë të përballojë sfidat fizike të jetës së përditshme, si për të rriturit ashtu dhe tek fëmijët. Përbërësit kryesorë të fitnesit tek fëmijët janë qëndrueshmëria kardio-respiratore (kapaciteti aerobik), fuqia muskulore, rezistenca muskulore, fleksibiliteti dhe shumë e rëndësishme në ditët e sotme përbërja trupore dhe pa asnjë dyshim aktiviteti fizik tek fëmijët përfaqëson natyrisht mundësinë kryesore për zhvillimin harmonik të tyre.

Familja (prindërit)

Të informohen mbi mënyrat e shëndetshme të të ushqyerit dhe mbi nevojat ushqimore të fëmijës për një rritje sa më të shëndetshme.

Të respektojnë marrjen e vakteve në familje, duke e edukuar edhe tek fëmijët këtë kulturë.

Të ndërjegjësohen për rolin e pazëvendësueshëm që aktiviteti fizik luan në jetën e fëmijëve, duke u kushtuar më shumë vëmendje e kohë kërkesave të fëmijëve për aktivitet fizik, qoftë ky i organizuar apo spontan. Duhet që prindërit t'i krijojnë mundësi fëmijëve që të angazhohen në aktivitete të thjeshta si ecja, pastrimi i kopshtit, shëtitjet në natyrë, lojërat, etj. Për këtë duhet që të përdoren edhe stimujt e ndryshëm.

Të angazhohen personalisht (prindërit) në aktivitet fizik dhe sportiv, duke dhënë shembull personal në krijimin e një edukate të sportit për jetën. Nëse edukohet që në

fëmijëri një model aktiv i të jetuarit, i mbushur me sport e aktivitet fizik, pa dyshim që ky model do të mbartet edhe në jetën si adult.

Shoqëria dhe institucionet përgjegjëse

Më shumë vëmendje kushtuar faktorëve që ndikojnë në rritjen e shëndetshme të fëmijëve.

Hartimi i më shumë politikave, strategjive e projekteve, me anë të të cilave të promovohen vlerat e pazëvendësueshme të aktivitetit fizik e sportiv në jetën e çdo individi.

Krijimi i më shumë ambienteve sportive, ku fëmijët të ushtrohen e të fitojnë edukatë sportive të vlefshme për gjithë jetën. Sportet jo vetë janë pjesë e aktivitetit të organizuar fizik, ato janë gjithashtu pjesë e kulturës së përgjithshme të një individi.

Më shumë kontroll mbi produktet ushqimore që shiten në ambientet afër shkollave tona, duke mundësuar një plan parandalimi për shitjen e shumë prej tyre tek nxënësit

Të bësh sport që fëmijë, do të thotë t'i krijosh vetes mundësinë e përfitimit të një bagazhi të gjerë eksperiencash motore, që do të jetë shumë i vlefshëm për tërë jetën. Një fëmijë që praktikon sport, në fakt kur të rritet do të jetë shumë më i favorizuar se sa fëmijët e tjerë që nuk kanë praktikuar asnjëherë aktivitet sportiv, sepse ka strukturuar një sistem muskolor më të mirë, ka "eksperimentuar" e formuar një trup të mirë që në moshën kur zhvillohen të ashtuquajturat aftësi koordinatave, si ekuilibri e orientimi në hapësirë e kohë, ka stërvitur cilësitë fizike, si forca, rezistenca e shpejtësia. Rezultati është? Edhe nëse ky aktivitet fizik ndërpritet për disa vjet, trupi i stërvitur do të ruaj në memorjen e tij, të mirat e përfituara që në vogëli, e kur tashmë është i rritur nëse do të dojë të rifillojë një aktivitet sportiv të ri, do të ketë bazat e duhura për t'ia filluar më së miri.

## LITERATURA

1. ABRAMS, S. A., COPELAND KC, GUNN SK, STUFF JE, CLARKE LL, & ELLIS KJ. Calcium absorption and kinetics are similar in 7- and 8-year-old Mexican-American and Caucasian girls despite hormonal differences. *J. Nutr.* 129: 1999.
2. ANDERSON, E. C., & LANGHAM W. Average potassium concentration of the human body as a function of age. *Science* 130: 1959.
3. BISCEGLIA A, "Lo sport fa bene ai bambini" (Botimi [www.Salus.it](http://www.Salus.it)) 2005, marrë nga interneti, Shkurt 2013.

4. ÇELO P DHE MATI B, "Të ushqyerit e fëmijëve 4"(të shëndetëshëm e të sëmurë), Botimet Toena, 2008, fq.50-52
5. PICA R, "Physical Education for Young Children" (Human Kinetics 2008)
6. KABRINI M "Psikologjia në Futboll" (Bot. F.Sh.F. 2007) fq.46-48
7. VEKIET L, "Manuale di medicina dello sport applicata al calcio", Roma, Societa stampa sportiva, 1997, ISBN 88-8313-066-9. Fq.160-165

# SCALP PLANOCELLULAR CARCINOMA WITH SKULL INVASION

Ivchev Lj.<sup>1,2</sup>Mostrov I.<sup>3</sup>Lozanche K.<sup>2,4</sup>Josifovska M.<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Neurosurgery department. General City Hospital “8th of September” - Skopje. RN Macedonia.

<sup>2</sup>Faculty of medical science. University of “GoceDelcev” - Stip.

<sup>3</sup>Department of plastic surgery. Private Clinic Hospital “Acibadem - Sistina”. Skopje. RN Macedonia.

<sup>4</sup>Department of neurosurgery. Private Clinic Hospital “Acibadem - Sistina”. Skopje. RN Macedonia.

<sup>5</sup>Faculty of medical science. University of “Cyril and Methodius” - Skopje. RN Macedonia.

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 368-372

## ABSTRACT

**Introduction:** Planocellular carcinoma, also known as squamous cell carcinoma (SCC) of the scalp has good prognosis if treated in early stages. SCC is responsible for 20% of skin malignancies [1]. It is uncommon for this type of tumor to infiltrate into other layers of tissue. However, when presenting it lately the cancer can spread on to the bone, dura and brain parenchyma. Such cases require combined team work of neurosurgeon and plastic surgeon.

**Case report:** 78 years old male with high stage of planocellular carcinoma with bone invasion was admitted at the department of plastic surgery at the private clinical hospital ‘Acibadem - Sistina’ in Skopje. The surgical treatment of the patient consisted of: complete resection of the tumor with partial craniectomy and full reconstruction of the skull skin. Multidisciplinary approach of plastic surgeon and neurosurgeon was performed. The patient was treated during the period from 25.01.2021 to 12.02.2021.

**Conclusion:** The success of the treatment of the planocellular malignant tumors of the skull depends on the diagnosed stage of the disease. High malignant stage with invasion into the skull bones require multidisciplinary approach of treatment consisted of plastic and neurosurgical team in order to achieve complete removal of the malignant destructive tissues.

**Key words:** Planocellular carcinoma, Skull invasion, Squamous Cellular Carcinoma, multidisciplinary approach.

## INTRODUCTION

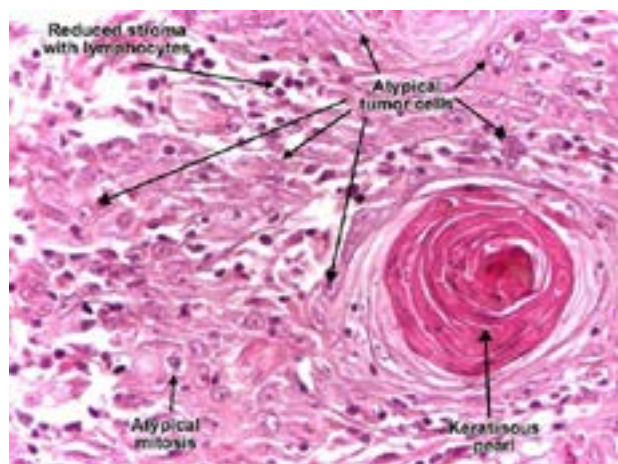
Carcinoma planocellulare is a malignant epithelioma that starts growing in situ and with time behaves destructively and spreads along the regional tissues and lymph nodes. Ultraviolet (UV) radiation and pale skin are considered biggest risk factors. The scalp is the most exposed area of UV light, and therefore, most common place for this type of tumor to occur. The incidence of skin cancer is growing 5% every year in Central Europe [1]. We distinguish two clinical forms of planocellular

carcinoma: ulcerative and tuberosum. In the case that follows we will discuss the second type. Usually begins as a red (or skin color) node, with keratitic surface. When it reaches a certain size it starts egzulcerating (picture 1). In this phase we can assume the tumor infiltrated subcutaneous tissues such as bone and dura mater. The histological characteristics of planocellular carcinoma include: Keratinous pearl (concentric epithelial cells with progressive keratinization towards the center), hiper and para-keratosis, squamous cells with variable levels

of differentiation and inflammatory components. The prognosis of this type of tumor depends on many factors, such as the size, localization, level of cell differentiation and delay in diagnosis. 90% of planocellular tumors with 2cm in diameter are completely curable [2].



Picture 1. Egz ulcerated planocellular Ca with bleeding central necrosis.



Picture 2. Histological characteristics of planocellular carcinoma.

## CASE REPORT

78 years old male presented a mass with the size of a walnut with traces of blood and necrosis in the center (picture 1). He confirms that the mass is continuously growing the last seven months. He did not pay attention to it until about two weeks ago when it started bleeding. Typical example of a late diagnosis. During the examination two pieces were extracted from the tumor;

one for biopsy and one for antibiogram. A CT scan of the head was performed (Picture 3a and 3b). It showed osteolysis, with bone destruction up to tabula interna in depth, and a diameter of 24mm. Subcutaneous edema was also present. Although it was very helpful, the CT scan was not 100% reliable for the level of infiltration of the tumor. Two weeks later the surgical treatment was performed.



Picture 3a and 3b. CT scan of the head showing initial bone infiltration of tabula externa.

The surgical treatment consisted of resection of the tumor and surrounding skin (picture 4), removal of the

infiltrated bone (picture 5) and correction of the skin defect with rotation flap and skin graft from the femoral region (Thiersch's method) (picture 6). It was performed in general anesthesia. The first step of tumor resection was performed by a circular incision in healthy skin tissue approximately 2cm away from the tumor margin. In the following step, dissection from the bone along with gross removal of the tumorous mass including the central necrotic and hemorrhagic parts was achieved (picture 4a). This step was performed in continuous fashion and did not require fragmenting the tumor. The tumor margins were clearly recognizable. Bone destruction along with bone infiltration was apparent. The dura was exposed. Hemostasis was obtained using electrocoagulation, surgical and wax.



Picture 4. Resection of the tumor and surrounding skin.



Picture 4a. Process of continuously removing tumorous mass

Removal of infiltrated bone was performed by the neurosurgical team. It was completed by drilling and gouging with a cranial drill and Kerrison rongeur (Picture 5). The dura was exposed. Fortunately, sinus sagittalis superior (SSS) was seen laterally and kept untouched. It was clear during the surgery that the tumor did not infiltrate the dura and the SSS. Hemostasis was obtained using wax and surgical. In order to assure lower risk of recurrence and more aggressive destruction of tumorous cells, the surface of the bone was drilled superficially. Diamond drill was used during this process.



Picture 5. Infiltrated bone removed.

After the tumorous tissue was removed the defect was covered with rotational flap to sustain local vascularization. In order for that to be performed the surrounding skin had to be detached from the periosteum. By achieving this, the skin was flexible for maneuvering and tension-free sutures were placed safely. In the next step, large epidermal piece was obtained using dermatome. It was then fenestrated with many parallel cuts for wider and more adaptable positioning (picture 6a). The extra tissue was resected. Continuous 2-0 prolene suture was placed. In the following step, we used sterile sponge to cover the free skin transplant. The sponge was stapled to the margins of rotational's flap primary position (picture 6b). Diagonal sutures were used to ensure fix position. 'Turban' technique was applied for wrapping head bandages.





Picture 6. Rotational flap covering the defect

Picture 6a. Epidermis covering rotational's flap primer position

Picture 6b. Stapled and sutured sponge over the epidermal piece.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

The surgical treatment proved to be effective. In the days that follow recovery was going well and fast. In a retrospective study of 25 patients that suffered from aggressive scalp carcinoma with intracranial invasion in Catania, successful surgical treatment was achieved in 22 patients. The other three patients died of causes not related to the scalp carcinoma. They used multidisciplinary approach consisted of neurosurgeons and plastic surgeons [3]. This proves that such tumors besides the invasion in other layers are still curable and have good prognosis. The problem we encounter is the late diagnosis. In many developing countries late diagnosis is still an important issue. The case study presented above is a typical example of late diagnosis. The patient neglected the change and refused to visit a doctor, even though advised by family members. Another factor which contributed for the late diagnosis was the 'covid crisis' in Macedonia. Elderly patients, such as the patient mentioned above in the case study, avoid visiting hospitals fearing that they can get infected with Sar Cov 2. This is another challenging issue for the modern medicine. The patient was advised for an initial post-surgery check up one month after he got relieved from the hospital. Due to the facts above and his bad discipline he showed up four months later, after he noticed change at the place of surgery. Unfortunately it was then concluded that the tumor had regrown and sent metastatic cells in the lungs and other bones. If presented lately, planocellular carcinoma can send metastasis to regional lymph nodes in less than 10% of

the cases. Metastasis in distant parts of the body occur in exceptional cases [4]. However, besides the successful surgical outcome the case above showed high malignant severity. Unexpectedly it was one of the exceptional cases.

**Key words:** Planocellular carcinoma, Skull invasion, Squamous Cellular Carcinoma, multidisciplinary approach.

## REFERENCES

1. Voiculescu V, Calenic B, Ghita M, Lupu M, Caruntu A, Moraru L, Voiculescu S, Ion A, Greabu M, Ishkitiev N, Caruntu C. From Normal Skin to Squamous Cell Carcinoma: A Quest for Novel Biomarkers. *Dis Markers*. 2016; 2016: 4517492.
2. Ancevski A, Gocev Gj, Pavlova Lj, Petrova N. *Dermatovenerologija. Kultura - Skopje*. 2005. Page: 466-469
3. Soma PF, Chibbaro S, Makiese O, Marsella M, Diemidio P, Fricia M, Passanisi M, Catania V, Siragò P, Ventura F. Aggressive scalp carcinoma with intracranial extension: a multidisciplinary experience of 25 patients with long-term follow-up. *J Clin Neurosci*. 2008;15(9):988-92.
4. Jakac D. *Dermatologija i venerologija*. Stamparija "Bakar". Bor. 1989. Page: 350.
5. Wollina U, Kittner T, Nowak A. Nonmelanoma Skin Cancer with Skull Infiltration and Cranial Involvement. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Sep 30; 7(18): 3030-3033.
6. Wollina U, Helm C, Schreiber A, Brandl HG. Extensive cranial infiltration by basal cell carcinoma.

J Cutan Med Surg. 2006;10(5):257-8. <https://doi.org/10.2310/7750.2006.00050>. PMID:17234111. [PubMed] [Google Scholar]

7. Wollina U. Update of cetuximab for non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(2):271-6.
8. Johnson T. M., Rowe D. E., Nelson B. R., Swanson N. A. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa) *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1992;26(3):467-484.
9. Keck M, Ueberreiter K, Tanzella U, Doll D, Krapohl BD. Primary cutaneous adenoid carcinoma of the scalp. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2012;1:Doc04.

# СЛАБЕЕЊЕ НА БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА СО БРЗ ТЕК, КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2, ТЕШКА ПРОТЕИНУРИЈА

Маја Талевска, Теодор Ерка

Интерно одделение, Клиничка болница – Битола

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 373-377

## АПСТРАКТ

Позадина: Иако има обемна литература, која се однесува на дефинирањето и епидемиологијата на дијабетес тип 2 нефропатија (Т2ДН), сепак има лимитирани податоци за стапката на дијабетес тип 2 нефропатија. Одреден процент на пациенти со Т2ДН доживеаја брз пад на бубрежната функција. Брзиот пад на стапката на гломеруларна филтрација (ГФР) од 46 до 60ml/min на 1,73m<sup>2</sup> годишно ги надмина дефинициите на KDIGO за: акутна бубрежна повреда (нагло опаѓање на бубрежна функција во тек на 7 дена, или помалку); акутна бубрежна болест (акутно, или субакутно оштетување и/или губење бубрежна функција во период помеѓу 7 и 90 дена, по изложување на настан за иницирање на акутна повреда на бубрезите, или дури и брзо опаѓање, eGFR опаѓа > 5 ml/min на 1,73m<sup>2</sup> годишно) [1].

Презентација на случај: Во овој извештај, изложуваме два случаи на пациенти со дијабетес тип 2, и брзо оштетување на бубрезите со стапка на опаѓање 46-60ml/min на 1,73m<sup>2</sup> годишно. Пациентите се тешко нефротски. Направените биопсии на бубрезите покажаа промени класични за дијабетес: хипертензивни промени, дифузно тубулоинтерстицијално оштетување и интерстицијален нефритис. Обата пациенти земале традиционални лекови, надевајќи се дека ќе ја излечат бубрежната болест.

Заклучок: Сакаме да нагласиме дека дијабетичарите од тип 2 со масивна нефротска протеинурија имаат зголемен ризик од брзо влошување на бубрежната функција, поради што треба да бидат едуцирани за ризиците, кога постои присуство на тешка протеинурија со цел да се забави брзиот напредок на бубрежната болест. Протеинурија со висок степен најверојатно ќе предизвика дифузно тубулоинтерстицијално воспаление.

Клучни зборови: Дијабетес мелитус, Брзи опаѓачи, Фактори на ризик, Протеинурија, Тубулоинтерстицијално воспаление

## ПОЗАДИНА

Дијабетес мелитус тип 2 (Т2ДМ) е главна незаразна болест со дијабетична нефропатија (ДН) како главна етиологија на бубрежна болест во завршна фаза (ЕСРД). Инциденцата на ЕСРД секундарно на ДН брзо се зголемува со текот на годините. Ова, главно се должи на зголемениот седентарен начин на живот кај нашите пациенти. Ефективно откривање и рана интервенција во ДН може да помогне да се забави опаѓањето на бубрежната функција. Исто така, може да спречи

компликации, со што се подобрува преживувањето и квалитетот на животот кај дијабетичарите од втор тип.

Бубрежни заболувања: Упатствата за подобрување на глобалните резултати (KDIGO) ја дефинираат брзата прогресија, бидејќи стапката на eGFR опаѓа >5ml/min на 1,73m<sup>2</sup> годишно [1,2].

Класичната прогресија на ДН е влошување на бубрежната функција, со децении, со типична стапка на пад на ГФР која се движи од 2 до 20ml/min на 1,73m<sup>2</sup> годишно со просечна вредност од 12ml/min годишно[3].

Во нашиот извештај, големата количина на протеинурија, покрај традиционалните фактори на ризик, како што се слабата контрола на гликемијата, и хипертензијата се водечки фактори на ризик за брза прогресија на бубрежната болест.

## ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАИ

### СЛУЧАЈ 1:

Пациентка, на 49 годишна возраст, со дијагностициран Т2ДМ уште на 38 годишна возраст, која сепак не се придржувала до третманот.

Од 2011 година, таа страда од чести инфекции во букалната слузница, левата дланка и десното стапало, за што ѝ се потребни антибиотици, инцизија и дренажа.

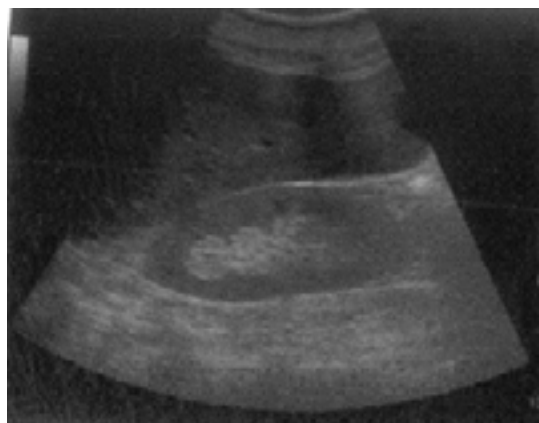
При контрола на гликоза истата беше слаба со Hba1c, се движеше околу 12%, додека серумскиот креатинин се движеше околу 60-70 $\mu$ mol/l со протеинурија 4+.

За прв пат се јави на преглед кај интернист во 2017 година, кога се појавил билатерален оток на долните екстремитети и нарушен бубрежен профил. Серумскиот креатинин ѝ беше 120 $\mu$ mol/l (eGFR 65ml/min на 1,73m<sup>2</sup>), во тоа време, со низок албумин 28g/L и упорна нефротска протеинурија со индекс на протеин-креатинин во урината (UPCI) од 0,23-0,3g/mmol. На офталмолошкиот преглед била констатирана билатерална умерена непролиферативна дијабетична ретинопатија. Таа беше третирана со базален болус инсулин, диуретик и статин.

Пациентката, повторно беше прегледана една година подоцна (Март 2018) со слични симптоми, но овој пат со многу влошена бубрежна функција. Нејзиниот креатинин овој пат беше 222 $\mu$ mol/l, а нејзините лекови во тоа време беа амлодипин 10mg дневно, хидрохлоротиазид 25mg дневно, поткожен (SC) инсулин со долго дејство и аторвастатин 40mg. Пациентката не се појави на контрола и призна дека пробала алтернативна медицина за бубрежно оштетување.

Таа, повторно, дојде во август 2018 година на одделот за итни случаи со очигледен нефротски синдром со екстремно едематозен долен екстремитет со асцит и слабо контролиран крвен притисок. Испитувања на крвата покажаа серумски креатинин 612 $\mu$ mol/l (eGFR 12ml/min на 1,73m<sup>2</sup>), UPCI 1,48g/mmol, анализа на урина: крв 1+/протеин 4+/леукоцити негативен (Табела 1).

Итниот ултразвучен бубрежен доплер покажа бубрези со нормална големина, без докази за опструктивна уропатија, или тромбоза на бубрежната вена (Слика 1).



Слика 1. Ехо снимка

Табела 1. Пациентка бр. 1 - Лабораториски и клинички мерења

	Март 2017	Март 2018	Август 2018
Креатинин ( $\mu$ mol/l)	120	222	612
GFR (ml/min)	65	26	11
Hba1c (%)	-	6.2	-
Протеинурија (g/ден)	2.2	14.8	26.9
Крвен притисок (mmHg)	120/70	146/82	161/65
Тежина (kg)	53.7	58	68

Со оглед на ненадејниот пад на бубрежната функција, беше направена бубрежна биопсија и резултатите покажаа карактеристики на: напредна дијабетска нефропатија, модуларна гломеруло-склерозна шема со 60% глобална склероза и умерени хипертензивни васкуларни промени поврзани со тешки хронични тубулоинтерстицијални оштетувања. Исто така, се забележани карактеристики на интерстицијален нефритис. дијабетична нефропатија (Терваерт класа IV) со умерени хипертензивни васкуларни промени и интерстицијален нефритис. Од тогаш, пациентката е зависна од дијализа.

### СЛУЧАЈ 2:

Пациент, 47 години на кој пред околу една година му бил дијагностициран Т2ДМ.

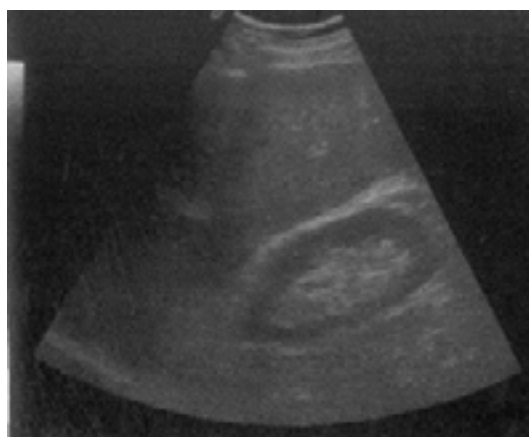
Неговата првична дијагноза била нефротски синдром со нормална бубрежна функција. Тој беше третиран со поткожен инсулин со кратко дејство (4 пати на ден), амлодипин 10mg дневно, периндоприл 8mg

дневно и аторвастатин 20mg. Сепак, пациентот не се придржувал до неговата терапија и побарал решение во алтернативната медицина.

Повторно во Мај 2016 година се јавил во нашата болница, поради влошување на отокот билатерално на долните екстремитети, како и со губење на здивот во текот на изминатите два месеци. При испитувањето бил дијагностициран билатерален плеврален излив, едем на стапалата и асцит. Тој беше хипертензивен со ТА 170/100mmHg. Неговиот креатинин, направен 2 месеци претходно, беше 183 $\mu$ mol/l. Во текот на овој преглед, испитувањата на крвта покажаа креатинин од 359 $\mu$ mol/l (eGFR 33mL/min на 1,73m<sup>2</sup>), албумин 16g/l, Hba1c 7,4% и UPCI 1,87g/mmol. Тој беше третиран со интравенски диуретици и при испуштање беше советуван да го контролира внесот на течности и храна. Пациентот повторно беше примен со голем билатерален оток на долните екстремитети и апсцес на десната подлактица во јули 2016 година. При приемот неговиот креатинин беше 481 $\mu$ mol/l и достигна 947 $\mu$ mol/l (Табела 2).

Табела 2. Пациент бр. 2 - Лабораториски и клинички мерења

	Март 2017	Март 2018	Август 2018
Креатинин ( $\mu$ mol/l)	183	359	947
GFR (ml/min)	60	33	12
Hba1c (%)	6.9	7.4	-
Протеинурија (g/ден)	-	18.7	-
Крвен притисок (mmHg)	179/97	151/103	192/112
Тежина (kg)	85	97.4	92.2



Слика 2. Ехо снимка

И покрај поддршката со антибиотици и дијализа, неговата бубрежна функција не се поврати во нормална состојба. Реналниот ултразвук беше нормален (Слика 2).

Беше изведена бубрежна биопсија и беше констатирана дијабетична нефропатија (Терваерт класа III) со умерени до тешки хипертензивни васкуларни промени и интерстицијален нефритис. Пациентот стана зависен од дијализа и во моментот е на хемодијализа.

## ДИСКУСИЈА И ЗАКЛУЧОК

Дијабетичната нефропатија (ДН), или дијабетска бубрежна болест се карактеризира со единствени функционални и структурни промени.

За време на иницијалната фаза на клинички тивок период, се појавуваат рани структурни промени. Тие вклучуваат задебелување на гломеруларната мембрана, мезангијална пролиферација, повреда на подоцитите и гломеруларна склероза. Овие хисто-патолошки абнормалности се присутни пред почетокот на умерено-зголемена албуминурија. Од друга страна, функционалните промени вклучуваат хиперфилтрација, микро- и макроалбуминурија, со почетна прогресивна протеинурија, која постепено напредува во хронична бубрежна болест.

Во овој извештај презентиравме два случаи на пациенти со Т2ДМ со брзо опаѓање на бубрежната функција (46-60ml/min/година) и сите беа подложени на бубрежна биопсија за необјаснето опаѓање на eGFR. Беше забележано дека двајцата пациенти имале очигледна протеинурија при дијагнозата. Вториот пациент имаше Hba1c на 7,4%, додека другиот имаше слабо контролиран дијабетес со Hba1c кој се движеше повеќе од 10%. Сепак, важно е да се напомене дека пациентот со подобра Hba1c имал анемија при презентацијата и ова може да доведе до лажно ниско читање на A1c. Двајцата пациенти имаа слабо контролиран крвен притисок за време на следењето, имаа акутни повреди на бубрезите секундарни по инфекции што го забрзаа бубрежното влошување. Двајцата пациенти признале дека земале алтернативен третман за дијабетес мелитус, покрај тоа што не биле во согласност со нивните лекови за дијабетис. Нивните биопсии на бубрезите покажаа дијабетична нефропатија со хронично, тешко тубулоинтерстицијално оштетување и интерстицијален нефритис.

Долго време, протеинуријата важеше за независен

ризик фактор за загуба на бубрежната функција. Таа е главна карактеристика на акутна и хронична бубрежна болест. Присуството и сериозноста на протеинуријата се покажа како сигурна стратегија за идентификација на брзиот пад на бубрежната функција. Мерењето на вкупниот протеин во урината е евтин и добро воспоставен показател за повреди на бубрезите. Бубрегот, кој ја губи својата функција, а хистолошки се карактеризира со тубулоинтерстицијално воспаление, тубуларна клеточна апоптоза, тубуларна атрофија и фиброза, и овие промени се во корелација со сериозноста на протеинурија.

Во здрави бубрези, проксималните тубуларни епителни клетки (PTEC) можат да ги вратат протеините, кои успеале да ја поминат бариерата на гломеруларната филтрација преку ендоцитоза. Сложените механизми за ракување со протеини PTEC вклучуваат многу проучен комплекс мегалин-кубилин [2], кој како процес е компромитиран кај заболените гломерули. Во овој случај, вишокот на филтрација на биоактивните протеини во тубуларната течност може да ги наруши регулаторните сигнални патишта на PTEC, како одговор на протекување протеини од гломерулите. Како последица на тоа, има абнормален раст на PTEC, апоптоза, транскрипција на гени и производство на цитокини [2].

Познато е дека традиционалните суплементи содржат различни билни соединенија, кои се нефротоксични за бубрезите. Аристолохичните киселини, антракиноните, флавоноидите и глико-зидите од билки се причина за предизвикување нефропатија. Поврзаноста на точната патогенеза на акутна бубрежна повреда со додатокци не е добро утврдена. Во поголемиот дел од времето, дијагнозата се поставува преку историја на употреба на додатокот и демонстрација на акутна тубуларна некроза и акутен интерстицијален нефритис, според нашиот случај [3]. Според нашето искуство, бубрежните функции на пациенти, кои имаат тешка протеинурија, имаат тенденција да страдаат најмногу, кога истовремено земаат и растителни препарати.

Обата пациенти имаат повторливи инфекции, поради што им се потребни серии антибиотици. Ниту еден од нив не примил нестероидни антиинфламаторни лекови, или контрастни агенси. Сепак, тие примаа диуретици. Пропишаните лекови може ненамерно да предизвикаат одреден степен на интерстицијален нефритис, или акутни бубрежни повреди на бубрезите. Според нашето искуство, пациентите кои

имаат протеинурија повеќе од 3g дневно, искусуваат брзо влошување на бубрежната функција со текот на годините, но стапката на влошување ќе биде помала од 10ml/min/година. Брзото влошување на бубрежната функција беше причина за дијагностичка бубрежна биопсија.

Постојат многу начини да се забави прогресијата на дијабетичната нефропатија.

Тековните практики се залагаат дека најдобриот начин за редуцирање на микроваскуларните и макроваскуларните компликации е преку контрола на шеќерот. Покрај тоа, бидејќи стапката на прогресија на ДН е исто така тесно поврзана со контролата на крвниот притисок на почетокот, добрата контрола на крвниот притисок игра подеднакво важна улога во забавување на прогресијата на ДН. Всушност, се покажа дека за пациенти со ДН која е пропратена со хипертензија, контролата на гликемијата може да има мала независна предвидлива вредност [4]. Ова дополнително се зајакнува со наодите од Проспективната студија за дијабетес во Обединетото Кралство (UKPDS), при што постојаното опаѓање на крвниот притисок излезе како најважната единствена интервенција, што може да ја забави прогресијата на дијабетична нефропатија и кај пациенти со ДН тип 1 и кај тип 2 [5]. Моменталните упатства сугерираат одржување на крвниот притисок помал од 140/90mmHg кај пациенти со T2 ДМ. Дополнително, се нагласува на добра контрола на гликемијата, контролирање на дебелината, опаѓање на липидите и прекин на пушењето. Нови стратегии за третман на ДН се во тек, кои се насочени кон различни цели, како што се: воспаление, фиброза и оксидативен стрес.

Податоците од Јапонската студија за компликации од дијабетес (JDCS) [6] покажаа дека кај нормално и микро албуминурични пациенти со дијабетес тип 2, пациенти со хиперфилтрација (eGFR  $\geq 120$ ml/min/1,73m<sup>2</sup>) имаа висок ризик од брзо влошување на бубрежната функција [6]. Исто така, важно е да се забави микроалбуминуријата, бидејќи откако ќе се развие отворена протеинурија, речиси е тешко да се забави прогресијата на ХББ.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney Int.* 2013;84:622-3.

2. Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(3):177.
3. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1605-11.
4. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-6.
5. UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
6. Moriya T, Tanaka S, Sone H, Ishibashi S, Matsunaga S, Ohashi Y, Akanuma Y, et al. Patients with type 2 diabetes having higher glomerular filtration rate showed rapid renal function decline followed by impaired glomerular filtration rate: Japan diabetes complications study. *J Diabetes Complicat*. 2017;31(2):473-8.

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА НА GIANT CELL ТУМОР

Драгана Могилевска-Груевска<sup>1</sup>, Љупчо Ѓорѓиев<sup>2</sup>, Катерина Китановска<sup>3</sup>, Елеонора Грозданова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ „Општа Болница со проширена дејност”, оддел за ренгендијагностика – Кочани. Р. С. Македонија,

<sup>2</sup>ЈЗУ „Општа Болница со проширена дејност”, оддел за ортопедија – Кочани. Р. С. Македонија,

<sup>3</sup>ПЗУ „Ре-Медика”, оддел за ренгендијагностика – Скопје. Р. С. Македонија,

<sup>4</sup>ПЗУ „Диамед”, центар за дијализа – Кочани. Р. С. Македонија.

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 378-381

### АПСТРАКТ

Giant cell туморот (ту) познат и како osteoclastoma е примарен тумор на коските и најчесто е бениген. Потекнува од метафизата на долгите коски со пропација и најчесто без јасна дистинкција кон епифизата зафајќајќи ја и зглобната површина од инволвираната коска. Така наречената географска дистрибуција е карактеристичен ренгенолошки наод на овој тумор.

Во скоро 97-99% случаи туморот се јавува на матурираниот скелет, со најголема преваленција помеѓу 30-50 години возраст. Показува преминација во женската популација, посебно кога станува збор за зафаќање на рбетот, сепак малигната алтерација е многу почеста кај мажите со 3:1 сооднос.

Приказ на случај: Маж на возраст од 52 години со појачана болка во лев колк.

Минати заболувања: дијабетичар, хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ), дијализен пациент (ХД).

Направено конвенционални иследувања, ренген граfiја на карлица со двата колка и ртг граfiја на лев колк. Побарано дополнително да се достават стари ртг граfiии за компарација.

Од компаративните контролни ртг граfiии промената скоро идентична. Ренгенолошките диференцијални карактеристики на промената се: ецентрично поставеност со експанзивност и зафаќање на горен крај од мета-епифизен сегмент на лев фемур, со пропација и на зглобната површина. Присутни остеоотранспарентни (луцентни) до остеолитични зони со така наречена географска прераспределба или деструкција. Лобулирани и преобладајќи не склеротични рабови, истенчен до дефициентен кортекс. Без видлива периостална реакција. Измерен дијаметар д-60x40мм.

Заклучок: Водечка улога во диференцијалната дијагностика на лезиите во коските има возраста на пациентот.

Мултидисциплинарниот пристап со корелација помеѓу возраста на пациентот, лабораториските анализи и секако компаративна ренгенолошка диференцијација (повикувајќи се на модифицираната Lodwick класификација) надополнети со СТ ја диференцираа дијагнозата.

Клучни зборови: тумори на коските, giant cell тумор, конвенционална ренген дијагностика, brown тумор, Lodwick-класификација.



## ВОВЕД

Туморите (ту) на коските се делата на примарни и секундарни или метастатски, како и на бенигни или малигни.

Бенигните лезии во коската се најчесто солитарни, со географска дистрибуција, јасни граници и склеротични рабови. Експанзивни по природа со надув на кортекс. Скоро секогаш без пробив на периостот и без периосталан реакција.

Giant cell туморот најчесто е солитарна лезија со исклучок кај Paget-ова болест каде може да се појави на мултипли локации. Според честотата на презентација најчеста локација на giant cell туморот се долгите коски и на прво место е коленото (дистален фемор и проксимален крај на тибиа) со скоро 50-65%. Потоа следи дистален радиус, сакрум, пршленско тело (со честота на експозиција: торакална, цервикална, лумбална регија).

Меѓу најчестите компликации се патолошки фрактури.

Терапијата во зависност од агресивноста на туморот, локацијата, презентацијата (солитарен или мултипен) и секако настанатите можни компликации е конзервативна или оперативна, сепак најчесто оди комбинирана.

## ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Маж на возраст од 52 години со појачана болка во лев колк. Минати заболувања: дијабетичар, хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ), дијализен пациент (ХД) со прва ХД на 39 годишна возраст. Анамнестички добиен податок за имобилност и врзност во количка последниот месец. Минати заболувања, оперативно третирани аденоми (хиперплазија) на паратиroidни жлезди 2014 година, со конзервативно решавање и спроведување на суплементна и супституциона терапија на секундарно настанатиот хиперпаратироидизам. Од доставените лабораториски извештаи паратиroidниот (паратхормон-ПТХ) хормон, калциумот како и алкалната фосфатаза и фосфатните јони во крвта од претходните редовно контроли доведени и одржани во нормала (ПТХ-357pg/ml, калциум-2,68mmol/L, фосфор-1,14mmol/L, алкална фосфатаза-108U/L - на последната контролна лабораториска анализа).

Направено конвенционални иследувања, ренген граfiја на карлица со двата колка и ртг граfiја на лев

колк. Побарано дополнително да се достават стари ртг граfiи за компарација.

Од компаративните контролни ртг граfiи промената скоро идентична, со умерена пропагација на лезијата кон зглобната површина и инволвирање на главата од феморот доминантно од латерален аспект, со видливи широки зони на транзиција. Од компаративната диференцијација се воочи и подоминантни остеолитичните зони и присутен околен мекоткивен оток на последната контролна ртг граfiја (мас ефект во меките ткива од лев колк), види сл. 1 (а, б).



Сл.1 а)2021год.; б)2016год. (компаративни ртг граfiи)

Ренгенолошките диференцијални карактеристики на ту промената е: ецентрична поставеност со експанзивност и широки зони на транзиција, зафаќање на горен крај од мета-епифизен сегмент на лев фемур, со пропагација до субхондраната површина на главата од фемурот во латерален аспект. Присутни остеотранспарентни (луцентни) до остеолитични зони со така наречена географска прераспределба или деструкција. Лобулирани со остри граници и предоминантно несклеротични рабови. Истенчен на места дефициентен кортекс, без видлива периостална реакција. Измерен дијаметар на лезијата од д-60x40мм.

Мултидисциплинарниот пристап од корелација помеѓу возраста на пациентот, клиничката слика со физикалниот преглед, лабораторијата и секако компаративната ренгенолошка диференцијација (повикувајќи се на модифицираната Lodwick класификација) надополнети со СТ ја диференцираа дијагнозата.

Направена класична ртг слика на бели дробови и медиастиnum со ревизија на белодробниот парехим. Како и препорачано хистолошка верификација на ту промената за понатамошен терапевтски пристап.

## ДИСКУСИЈА

Прогресија на клиничката и ренгенолошка слика во компарација со нормалните вредности на ПТХ, калциумот, алкалната фосфатаза и фосфатните јони во крвта, побудија интерес за подетелно диференцирање на ту промената во левиот колк.

Повикувајќи се на модифицираната Lodwick-класификација за дискрипција и диференцијација на литичките лезии во коските, ту промената во левиот фемур би ја класифицирале во 1Б. Основните ренгенолошки карактеристики на giant cell туморот се: зафајќање на метафиза со инволвирање на епифизата и пропација до субхондралните зони на зглобната површина. Екцентрична географска прераспределба со остри и предоминантно не склеротични рабови (80-85%). Истенчен до дефициентен кортекс. Можен надув или пробив на периостот, без присутна периостална реакција (нема спикулации, sunburst или codman триаголник). Внатре ту промената е со остеотранспарентни (луцентни) до остеолитични зони, лобулирана и оскудна до отсутна минерализација на туморска основа. Со типични „тесни“ или „широки“ зони на транзиција во зависност од агресивноста на туморот.

Во диференцијална дијагностика (диф. дг.) на giant cell туморот, земајќи ја на прво место возраста на пациентот, би ги наброиле: brown тумор, chondromyxoid fibroma, aneurysmal bone cyst.

- Нормалните лабораториски вредности на ПТХ, алкалната фосфатаза, фосфорните јони и калциумот во крвта кои редовно и рутински во дијализниот центар се контролираат на секој месец (за ПТХ на три месеци), би требало кај brown (osteitis fibrosa cystica) тумор да доведе до регресија на клиничката и ренгенолошката слика. Секако тука е и ренгенолошката диференцијација помеѓу овие две лезии: Brown туморот е добро дефинирана чиста литична лезија, со почитување на метафизо-епифизни граници и без пробив на периостот. Од сликата 2 може да се воочи разлика во транспаренцијата помеѓу лезиите на двете бутни коски. Десно лезијата не ја поминува мета-епифизната граница, не се присутни таканаречени широки зони на транзиција, како и од направената компарација помеѓу контролните графии (од 2014 и 2016 год.) воочлива е регресија.

Слика 2 – последна контролна ртг графика (07.2021 год.) на карлица со двата колка кај презентираниот пациен

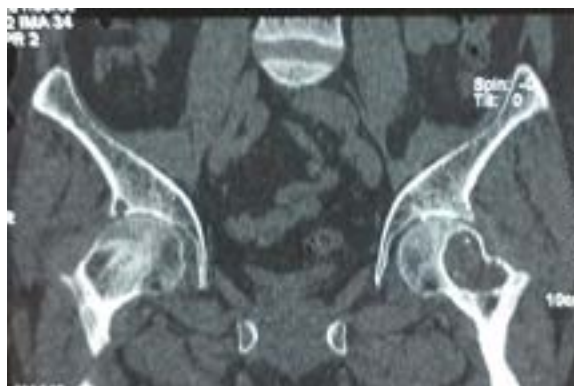
(диф. дг. десно brown тумор, лево giant cell ту).



Сл.2 (конвенционална ртг графика на карлица со двата колка)

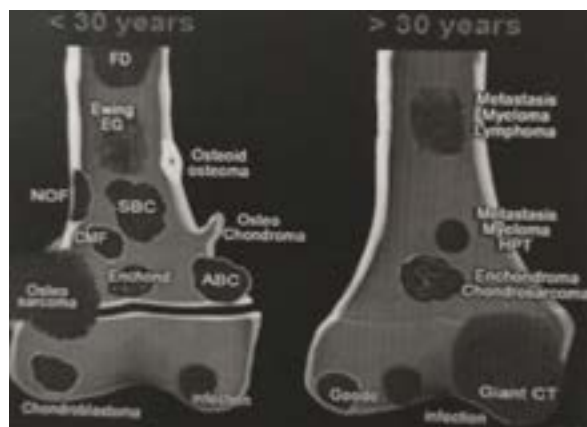
- Chondromyxoid fibroma е екстремно ретка бенигна лезија со помалку од 1% во однос на сите тумори на коската. Најчеста презентација помеѓу 20-30 години возраст. Експанзивна лезија со раст во аксијална и лонгитудинална линија паралелно на долгите коски кој се инволвирани, мултилобулирана со склеротични рабови (дури до 85%) и можна минерализација на туморска основа. Како и присутна периостална склероза.

- Aneurysmal bone cyst е бенигна лезија со презентација до 30 годишна возраст, скоро никогаш не зафајќа епифиза и на СТ постојат така наречени типични „fluid-fluid“ зони или нивои. Од слика 3 (коронарен СТ пресек на карлица, нативна серија кај горе презентираниот пациент) не се пратат нивои или така наречените „fluid-fluid“ зони.



Сл.3 (СТ на карлица со двата колка, нативна серија)

Заклучок: Сепак водечка улога во диференцијалната дијагностика на лезиите во коските има возраста на пациентот (види сл. 4).



Сл.4 шематски приказ на коскените лезии во зависност од возраста

Мултидисциплинарниот пристап со корелација помеѓу возраста на пациентот, лабораторијата и секако компаративната ренгенолошка диференцијација (повикувајќи се на модифицираната Lodwick класификација) надополнети со СТ ја диференцираа дијагнозата.

## РЕФЕРЕНЦИИ

1. Gebhart M, Vandeweyer E, Nemeč E. Paget's disease of bone complicated by giant cell tumor. *Clin Orthop*. 1998 Jul. (352):187-93.
2. Yang Y, Huang Z, Niu X, Xu H, Li Y, Liu W. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol*. 2017 Jun. 7:23-28.
3. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, Downey G. Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone: A Review of the Literature. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1. 18:1533033819840000.
4. Yayan J. Increased Risk of Lung Metastases in Patients with Giant Cell Bone Tumors: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol*. 2019. 1176:1-17.
5. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloikononimos PD, Panagopoulos GN, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Giant cell tumor of bone revisited. *SICOT J*. 2017. 3:54.
6. Patel S, Chiu RG, Rosinski CL, et al. Incidence, Management, and Outcomes of Spinal Giant Cell Tumor of Bone in Adult Patients: A National Cancer Database Analysis. *World Neurosurg*. 2020 Aug 24.
7. Scotto di Carlo F, Whyte MP, Gianfrancesco F. The two faces of giant cell tumor of bone. *Cancer Lett*. 2020 Oct 1. 489:1-8.
8. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant Cell Tumor of Bone - An Overview. *Arch Bone Jt Surg*. 2016 Jan. 4 (1):2-9.
9. Wang CS, Yin QH, Liao JS, Lou JH, Ding XY, Zhu YB. Giant cell-rich osteosarcoma in long bones: clinical, radiological and pathological features. *Radiol Med*. 2013 May 28.
10. Shi LS, Li YQ, Wu WJ, Zhang ZK, Gao F, Latif M. Imaging appearance of giant cell tumour of the spine above the sacrum. *Br J Radiol*. 2015 Jul. 88 (1051):20140566.

# МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПРИСТАП НА ЕКЛАМПСИЈА КОМПЛИЦИРАНА СО СИНДРОМ НА ПОСТПАРТАЛНА ПОСТЕРИОРНА РЕВЕРЗИБИЛНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА

Кристина Блажева<sup>1</sup>, Надица Нацевска<sup>2</sup>, Душанка Ѓорѓијоска<sup>2</sup>, Хана Деари<sup>2</sup>, Неџмие Сопа-Алиед<sup>2</sup>, Хулја Шабани<sup>2</sup>, Ана Михајловска-Рендевска<sup>3</sup>, Абдије Билали Веапи<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical doctor at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Medical faculty, Ss Cyril and Methodius University-Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Resident doctor at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Medical faculty, Ss Cyril and Methodius University-Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup>Medical doctor at the University Institute of Radiology-Skopje, Medical faculty, Ss Cyril and Methodius University-Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>4</sup>Medical doctor at the Faculty of Medical Sciences, State University-Tetova, Republic of North Macedonia

Автор за кореспонденција: Кристина Блажева  
Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство-Скопје  
e-mail: kblazheva@gmail.com

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 382-386

## АБСТРАКТ

Синдром на задна реверзибилна енцефалопатија (ПРЕС) е редок, но сериозен клинички-неврорадиолошки ентитет, со манифестација на повеќе неспецифични клинички знаци и симптоми, вклучувајќи главоболка, повраќање, нарушувања на видот, изменет ментален статус, генерализирани клонично-тонични напади и губење на свест. Првичната радиолошка дијагноза на ПРЕС зависи од компјутерска томографија (КТ) и магнетна резонанца (МРИ) на мозок.

Прикажан е случај на ПРЕС дијагностициран после породувањето кај 41 годишна пациентка со тешка клиничка слика за еклампсија. Бременоста во 38-та гестациска недела е завршена со итен царски рез. После породувањето веднаш се извршени конзилијарни прегледи од офталмолог, невролог и неврохирург. Направен е КТ на мозок и со МРИ е дијагностициран ПРЕС првиот ден после породувањето. Со мултидисциплинарен пристап и ефикасен третман, клиничката состојба на пациентката е стабилизирана по седум дена. После десет дена беше направена контролна МРИ на мозок со промени за ПРЕС во регресија. Седумнаесет дена после породувањето пациентката беше отпуштена дома во добра општа состојба и нормални витални знаци.

Клучни зборови: еклампсија, синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (ПРЕС), магнетна резонанца (МРИ) на мозок, мултидисциплинарен пристап, третман

## ВОВЕД

Синдром на задна реверзбилна енцефалопатија (ПРЕС) е редок, но сериозен

клинички-неврорадиолошки ентитет, со манифестација на повеќе неспецифични клинички знаци и симптоми, вклучувајќи главоболка, повраќање, нарушувања на видот, изменет ментален статус, генерализирани клонично-тонични напади и губење на свест (1,2).

МРИ на мозок е дијагностички златен стандард за ПРЕС и може да биде корисен во диференцијална дијагноза. Типичните радиолошки наоди покажуваат вазоген едем на субкортикалната бела маса, најчесто опфаќајќи ги задните церебрални хемисфери, париетоокципиталните лобуси. Атипичниот ПРЕС се карактеризира со зафаќање на предните церебрални хемисфери и длабоката бела маса (3,4).

Прееклампсијата и еклампсијата се најчести причини за ПРЕС. Прееклампсијата е системски синдром кој се карактеризира со хипертензија (>140/90 mmHg) и протеинурија по 20-та недела во бременоста кај претходно нормотензивна пациентка. Еклампсија се карактеризира со појава на конвулзии или кома, заедно со знаци за прееклампсија кај бремена или скоро породена пациентка (5,6).

Покрај со прееклампсија и еклампсија, ПРЕС е поврзан со различни системски состојби како што се тешка хипертензија, трансплантација и бубрежна инсуфициенција. Се јавува и кај пациентки со автоимуни заболувања кои примаат имunosупресивна терапија или хемотерапија во високи дози (7).

Раната дијагноза на ПРЕС е од примарно значење за да се спроведе соодветен третман и да се спречат трајни невролошки оштетувања и летален исход на пациентот (8).

Прикажан е случај на ПРЕС по породување кај пациентка со тешка клиничка слика за еклампсија кој ја нагласува важноста од навремена дијагноза и ефикасен третман.

## ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ

Гравидна пациентка на 41 годишна возраст, во јануари 2021 година е препратена од Општа Болница Велес на Универзитетската Клиника за гинекологија и акушерство (УГАК) Скопје со упатна дијагноза

еклампсија.

При приемот пациентката беше сомнолетна, неконтактабилна, неориентирана во време, простор и личности. Пациентката имаше покачен крвен притисок од 166/90 mmHg. Со хетероanamнеза од сопругот е добиен податок дека пациентката се разбудила со силна главоболка и веднаш изгубила свест. Не е добиен податок за покачен крвен притисок, ниту за користење на лекови во бременоста.

По клиничкиот преглед беа направени лабораторски анализи. COVID-19 тест-негативен; лабораторски резултати: Le 1790x10<sup>9</sup>/L; Hgb 132g/L; Eг 4.54x10<sup>12</sup>/L; Plt 203x10<sup>9</sup>/L; Na 138mmol/L; K 3.8mmol/L; Ca 1.85mmol/L; Mg 1.05mmol/L; TP 57g/L; Alb 31g/L; Urea 1.80mmol/L; Uric Acid 416mmol/L; Glc 6.23mmol/L; LDH 296U/L; ALT 16U/L; AST 27U/L; GGT 5U/L; CK 296U/L; AlkF 5U/L; CRP 12.7mg/L; уринарен статус со протеини 3(+)

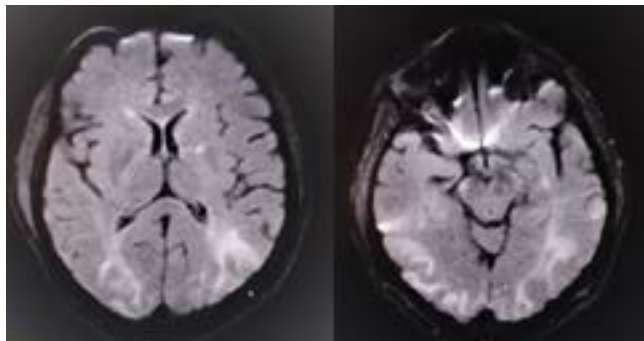
Поради дијагноза еклампсија беше поставена индикација за оперативно завршување на бременоста во 38-та гестациска недела со итен царски рез. Породен е жив машки плод со РТМ 3.060гр./ 50см и АС 6/7. Операцијата беше изведена од специјалисти акушери во општа ендотрахеална анестезија. Интраоперативно, пациентката беше хипертензивна и тахикардична. Постоперативно, пациентката на тубус беше преместена на оддел за Анестезија и реанимација за интензивен мониторинг и понатамошен третман. Постоперативно, беше ординирана двојна антибиотска, утеротонична, антиромботична, антихипертензивна, антиконвулзивна, антиедематозна, антиепилетична и рехидрациона терапија. По екстубацијата на пациентката и поставување на маска со кислород, генерализираните клонично-тонични напади се повториле и беа купирани со антиконвулзивна терапија. Веднаш по породувањето беа извршени конзилијарни офталмолошки, невролошки и неврохирушки прегледи.

Наод од офталмолошки преглед: очно дно без знаци на хеморагија. Од невролог беше поставена индикација за КТ на глава. Реализиран КТ на мозок со наод во прилог на исхемични лезии и суспектна венска тромбоза. (Церебеларно десно две лакунарни исхемични лезии, церебрално десно темпороокципитално кортикално исхемични лезии, а лево темпороокципитално дискретни хиперсигнални лезии субкортикално од трансформација хеморагична исхемична лезија и повисоко лево париетоокципитално исхемична лезија

кортикосубкортикално).

Одневрохирург беше дадено мислење дека пациентката нема знаци за акутно неврохируршко страдање. Беше направена консултација со трансфузиолог во однос на антиромботичната терапијата според резултати од анализа на хемостаза и наод за силно активирана секундарна фибринолиза: PLT 134x10<sup>9</sup>/L; HCT 35.6%; PT 9,71sec; APT 26sec; TT 16.6sec; D-dimer 17422ngr/mL.

Првиот ден по породувањето, од невролог беше направен контролен преглед и поставена индикација за МРИ на мозок за додиференцијација. Реализиран МРИ на мозок со наод: промени во прилог на ПРЕС. (Церебеларно десно присутна хиперсигнална промена во T2 и FLAIR пулс секвенцата како и церебрално окципитопариетално билатерално, фронталните рогови од латералните комори, постериорен крус од базални ганглии лево, нешто повисоко паравентрикуларно од истата страна како и субкортикално на ниво на centrum semiovale bill. Не се следи рестрикција на дифузијата ниту пак хиперсигнал на ADC мапата, во прилог за вазоген едем. Коморен систем и субарахноидални простори уредно широки, слободни. (Слика 1)



Слика 1: Слика со МРИ на мозок на прв постпартален ден. Промени во прилог на ПРЕС.

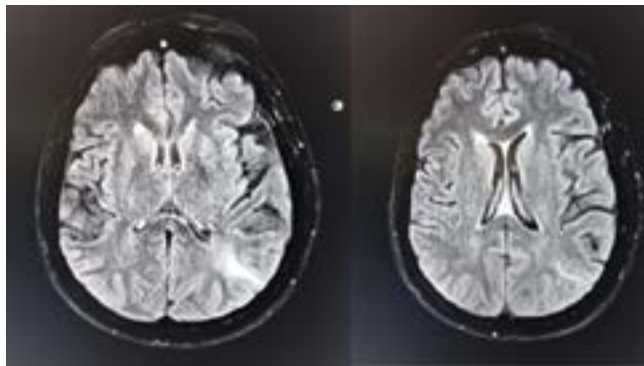
Во консултација со невролог, заради тежината на клиничката слика и потреба од мултидисциплинарен пристап, конзилијарно беше одлучено пациентката да биде преместена на Клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување (КАРИЛ) за понатамошен третман.

Вториот ден по породувањето пациентката беше отпуштена од УГАК со уреден акушерски наод. На прием на КАРИЛ пациентката со витални знаци: крвен притисок 160/100 mmHg; пулс 115 отчукувања/мин.; SaO<sub>2</sub>99%. Пациентката беше поставена на неинванзивен мониторинг. Ординирана антибиотска,

аналгетска, антиромботична, антиедематозна, антиконвулзивна и антихипертензивна терапија. Поради влошување на општатата состојба и респираторна инсуфициенција, пациентката беше поставена на механичка вентилација и континуирана седација. Направена рентгенграфија на граден кош со наод: плеврален излив лево базално и десно субкостално периферно намалена транспаренција на белодробниот паренхим.

Во текот на лекувањето на КАРИЛ, според лабораториски анализи е ординирана и супституциона терапија со крв и крвни деривати. По пет денови пациентката е ослободена од механичка вентилација и во свесна состојба, контактабилна, ориентирана во време, простор и личности, со нормални витални знаци и со исхрана преку уста е отпуштена од КАРИЛ. Истиот ден пациентката е повторно примена на УГАК во оддел за Анестезија и реанимација за понатамошен мониторинг и соодветен третман. Ординирана беше антибиотска, антиромботична, антиедематозна, антихипертензивна, антиепилептична, аблактациона, витаминска, рехидратациона и супституциона терапија со електролити.

Деветтиот постпартален ден невролог постави индикација за контролен МРИ на мозок. Компаративен МРИ преглед со наод: промените за ПРЕС во регресија. (Претходно опишаната промена церебеларно десно компаративно не се прати, како и промените церебеларно окципитопариетално десно, лево покрај капсула интерна, покрај базални ганглии лево, нешто повисоко паравентрикуларно од истата страна како и субкортикално на ниво на centrum semiovale bill., истите во резолуција, а се прати резидуална субкортикална хиперсигнална зона во белата мозочна маса постериорно од окципиталниот роф лево окципитопариетално и помала иста таква зона окципитално десно, како и дискретни зони покрај фронталните рогови билатерално. Не се прати рестрикција на дифузијата. Направена е ТОФ венографија - уреден воид феномен на венските синуси и кортикалните вени без јасни знаци за постоење на дефекти во исполнувањето). (Слика 2)



Слика 2: Слики со МРИ на мозок 9 дена по првиот преглед. Промени за ПРЕС во регресија.

Единаесеттиот постпартален ден пациентката беше преместена на акушерски оддел. По контролен преглед, невролог даде мислење за нормален невролошки статус. Беа направени конзилијарен пулмолошки преглед и контролна рентгенграфија на бели дробови и срце која покажа нормален наод. Пред испис, контролните лабораториски анализи беа со резултати во референтни вредности.

Седумнаесеттиот постпартален ден, пациентката беше отпуштена од УТАК во добра општа состојба и нормални витални знаци. Даден беше совет за терапија и препорака за редовна контрола на крвниот притисок.

## ДИСКУСИЈА

Во 1996 година Хинчи и соработниците пријавиле 15 случаи на реверзибилен синдром на задна леукоенцефалопатија RPLS (9). Со примена на технологијата MRI FLAIR, Кејси и соработниците откриле дека кај 94% од пациентките со RPLS е вклучен и церебралниот кортекс, а бројот на лезии во кортексот изнесува 46% од сите лезии (10). Во 2000 година е предложено ново име и ПРЕС е искористен за да го замени RPLS (11). ПРЕС е компликација кај еклампсија, генерално поврзана со главоболка и акутни промени во крвниот притисок, односно хипертензија (12). Првичната радиолошка дијагноза на ПРЕС зависи од компјутерска томографија (КТ) и магнетна резонанца (МРИ) на мозок. Овие прегледи можат да го одредат местото на едем на мозокот, но не можат да ја разликуваат природата на церебралниот едем. Дијагнозата бара постојано набљудување на клиничките манифестации. Погрешна дијагноза може да доведе до одложен третман (13).

ПРЕС треба да се разликува од други болести, главно тромбоза на церебрален венски синус (CVT) и исхемичен мозочен удар, но исто така да вклучува акутни или субакутни цереброваскуларни заболувања, инфекции на централниот нервен систем и автоимуни заболувања. CVT е најчеста цереброваскуларна болест по породување и понекогаш има исти клинички манифестации како и ПРЕС. Диференцијалната дијагноза на ПРЕС и CVT е преку МРИ и МРА/МРВ (14,15).

Како што сугерира името, ПРЕС е типично реверзибилен, но откако ќе се отстрани причината, односно реверзибилноста не е спонтанa и зависи од соодветен третман. Со рана дијагноза и соодветен третман, прогнозата вообичаено е добра. Невролошките симптоми, знаци и радиографски промени обично исчезнуваат целосно за 1-2 недели. Ненавремена дијагнозата и несоодветен третман може да предизвикаат неповратно невролошко оштетување или летален исход (16,17).

За прееклампсија и еклампсија комплицирана со ПРЕС, клучниот третман е контрола на хипертензија, превенција или третман на конвулзии и прекинување на бременоста кога е потребно. Третманот вклучува антихипертензивни и антиконвулзивни лекови (18,19).

Во нашиот случај, кај пациентката со тешка клиничка слика за еклампсија комплицирана со ПРЕС настапи целосна ремисија на симптомите поради раната дијагноза и соодветен третман. По приемот, бременоста беше завршена со итен царски рез. Веднаш се консултирани офталмолог, невролог и неврохирург. По направена КТ на мозок, првиот ден по породувањето беше направена и МРИ на мозок. Од радиолог беше утврдена дијагноза на ПРЕС. Клиничката состојба на пациентката беше стабилизирана по седум дена. Контролна МРИ на мозок направена по десет дена беше со промени за ПРЕС во регресија. Седумнаесеттиот постпартален ден пациентката беше отпуштена во добра општа состојба и нормални витални знаци.

Третманот на акушерите за еклампсија беше навремен и ефикасен. Со МРИ радиолозите поставија точна дијагноза на ПРЕС. Мерките на невролозите за намалување на едем на мозокот, церебрален вазоспазам и други мерки за третман на инфаркт беа корисни и затоа пациентката се опорави.

## ЗАКЛУЧОЦИ

Здравствените работници и пациентките треба да обратат внимание на физиолошките промени во бременоста и по породувањето, со внимателно следење на крвниот притисок и други невролошки симптоми. Акушерите, невролозите, офталмолозите и радиолозите треба да бидат запознаени со клиничките карактеристики и слики на ПРЕС. Секогаш кога постои сомнение треба да се направи магнетна резонанца на мозок која е „златен стандард“ за дијагноза на ПРЕС.

Клучот за целосно закрепнување од ПРЕС е рана дијагноза и соодветен третман. Погрешна дијагноза и одложен третман може да предизвикаат трајно невролошко оштетување и смрт.

Кај пациентки со еклампсија и ПРЕС неопходен е мултидисциплинарен пристап на акушерите со невролози, офталмолози и радиолози со цел да се намалат последиците и спречат дополнителни компликации.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Intensive Care Med* 2012;27:11-24.
2. Anderson RC, Patel V. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. *Front Neurol* 2020;11:463.
3. Stevens CJ, Heran MK. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol* 2012;85:1566-75.
4. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-7.
5. Nasr R, Golar M, Berger J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2010;30:730-2.
6. Garg RK, Kumar N, Malhora HS. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia. *Neurol India* 2018;66(5):1316-23.
7. Vandenbossche G, Maquet J. et al. A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome including blindness caused by preeclampsia. *Facts Views Vis Ob Gyn* 2016;173-7.
8. Murali S, Miller K, McDermott M. Preeclampsia, eclampsia, and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol* 2020;172:63-77.
9. Hinchey J, Chaves C. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
10. Casey SO, Sampaio RC, Michei E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1199-206.
11. Zhang L, Wang Y, Shi L, Cao J, Li Z, Wang YX. Late postpartum eclampsia complicated with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report and a literature review. *Quant Imaging Med Surg* 2015(6):909-16.
12. Marcocchia E, Piccioni MG. et al. Postpartum Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Three Case Reports and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019:9527632.
13. Liman TG, Bohner G. et al. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol* 2012;19:935-43.
14. Servillo G, Bifulco F. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2007;33:230-6.
15. Zis P, Tavernarakis A. Headache and status epilepticus in the postpartum period; posterior reversible encephalopathy syndrome or cerebral venous thrombosis? *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:680327.
16. Narbone M. C., Musolino R. et al. PRES: Posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome? *Neurological Sciences* 2006;27(3):187-189.
17. Striano P, Striano S. et al. Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Med Sci Monit* 2005;11:CR549-53.
18. Brewer J, Owens MY. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:468.e1-6.
19. Cozzolino M, Bianchi C. et al. Therapy and differential diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(6):1217-23.



# LARGE PARAOVARIAN CYST IN AN ADOLESCENT – CASE REPORT

Andonova Irena<sup>1</sup>, Iliev Vasil<sup>1</sup>, Tomova Elisaveta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology, Zan Mitrev Clinic, Skopje, R. N. Macedonia

<sup>2</sup>University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center “Mother Teresa”, Skopje

corresponding author – Irena Andonova, st. Angel Dimovski 8/1/2, 1000 Skopje,  
email- andonovai@yahoo.com

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 387-390

## ABSTRACT

About 5 to 15% of all adnexal tumors are of paraovarian origin. Paraovarian cysts are usually small around 20 to 40 mm, and they most commonly occur during the 3rd or 4th decade of life. Giant paraovarian cysts are rare lesions that can present diagnostic and management challenges due to their enormous size. Sometimes, the definitive diagnosis of the large cystic tumor in the abdomen could not be established despite imaging modality and preoperative work-up. We present a unique case of large paraovarian cyst in adolescent girl.

Case: A 18-year-old adolescent girl with abdominal distention was admitted in our department. In the last few months, she has noticed an increase in her abdominal circumferences, but she was thinking that she has gained weight. At a random check-up, her family doctor noticed that the abdomen was distended, and sent her for an abdominal ultrasound, from where the patient was referred to us. MRI was revealed huge cystic tumor 340x250x180mm reaching the subdiaphragmatic space, suggestive of a left ovarian cystadenoma. Regarding the cyst dimension the patient underwent a laparotomy which revealed huge paraovarian cyst from the left side. The cyst was drained around 7 liters of a serous fluid, and then, the cystectomy was made. The left ovary with the fallopian tube were preserved, and the histologic examination revealed a large paraovarian serous cystadenoma, without any signs of dysplasia.

Summary and conclusion: Large paraovarian cyst are uncommon during childhood and adolescence, and they can be an incidental finding, especially in young women. Sometimes, the final diagnosis could be established only during the surgery, with attention to fertility sparing surgery in young women.

Keywords: Large paraovarian cyst; adolescent girl,

## INTRODUCTION

About 5 to 15% of all adnexal tumors are of paraovarian origin. Paraovarian cysts are usually small around 20 to 40 mm, and they most commonly occur during the 3rd or 4th decade of life. They may originate from mesothelium, the Müllerian or Wolffian ducts, and usually occur around the broad ligament. (1,2) Up to 90% of paraovarian cysts are asymptomatic, incidentally diagnosed during a gynecological ultrasound. (3) Symptoms due to pressure and displacement of the neighborhood organs, torsion of adjacent organs such as Fallopian tube or symptoms due

to complications of the cyst itself such as perforation and hemorrhage may be observed. (4,5)

Large cysts of paraovarian origin are very rare, especially during adolescence with few cases reported. Most of these cases of large cyst are misdiagnosed as ovarian cysts. From all reported paraovarian cysts only 10% are larger than 10cm, and only a few cases of giant paraovarian cysts (>20 cm) have been published. (6-9)

Gynecological ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are the golden standard for diagnosing of adnexal cystic tumor. The diagnosis of paraovarian cyst is

easier to established if the ipsilateral ovary is visualized separate from the cystic tumor. Paraovarian cysts on ultrasound are typically unilocular simple cyst, with small dimension, with thin-wall, without proliferation in the cyst. Most often paraovarian cyst are misdiagnosed as ovarian follicular cysts. (10)

It is very rare paraovarian cyst to be bigger than 5 cm, and to developed end persisted in adolescent girl. So, in our case, the preoperative conclusion of cyst origin was very difficult, despite imagine modalities.

The aim of this case report is to show a one of the largest paraovarian cyst, reported in the literature, misdiagnosed as the left ovarian cystadenoma.

### CASE REPORT

Adolescent patient, 18-year-old girl, was admitted in our hospital with distended abdomen. In the last few months, she had noticed an increase in her stomach and abdominal fullness. At a random check-up, her family doctor noticed that the abdomen was distended, and sent her for an abdominal ultrasound, from where the patient was referred to us. The patient had a history of oligomenorrhea and dysmenorrhea. Raised of her abdominal circumference she attributed to weight gain.

The clinical examination revealed uniformly enlarged abdomen, above the chest level. There was none abdominal tenderness at palpation. The patient weighed 52kg. Bowel and bladder functions were normal. The patient was a virgin.

Ultrasound with the abdominal probe showed a huge cystic formation, which filled the entire abdomen, with approx. dimension of 35 cm x 25 cm. The cyst was anechoic homogeneous unilocular mass, without proliferation and solid parts in it. The cyst displaced the surrounding organs. The uterus and right ovary were with normal size, but displaced posteriorly and to the right. The left ovary was not visualized on ultrasound.

The patient underwent abdominal and pelvic MRI, and huge cystic tumor reaching the subdiaphragmatic area was revealed. The diameter of the cyst was 340x250x180mm originating from the left ovary, suggestive of a left ovarian cystadenoma. No capsular irregularities or cyst vegetation were seen and no abdominal ascites or other abdominopelvic abnormalities noted. No imaging features of malignancy were detected at MRI.



Pictures 1. MRI of adolescent girl.

Laboratory tests were within normal ranges as well as tumor markers.

Clinical and imaging investigations excluded malignancy of the cyst. The preoperative diagnosis was a benign cystic tumor on the left ovary.

Regarding the cyst dimension and limited space within the abdomen, the patient underwent a laparotomy which revealed a large paraovarian cyst, with displaced left ovary cranially and laterally. The right adnexa was found to be normal. The cyst was drained around 7 liters of a serous fluid, and then the surgical incision was performed between the fallopian tube and the round ligament, and the large cyst was excise. The left adnexa was preserved, and the histologic examination revealed a large paraovarian serous cystadenoma, without any signs of dysplasia.

The patient's evolution was favorable, postoperative recovery uneventful. The patient was following up to two years, and the ultrasound examination showed normal findings. We believe that this is a rare case of a large paraovarian cystadenoma in an adolescent girl.

### DISCUSSION

A paraovarian cyst may arise from the mesothelium, meso and paramesonephric tissues. Paraovarian cysts have been found in 7% of pediatric and adolescent populations.

The incidence in the general population is estimated to be around 3%. The majority of paraovarian cysts occur in the reproductive age, and only 6% of these cysts occur in postmenopausal women. (11,12)

Most of these cysts are asymptomatic, and if cysts extending into the broad ligament, complications have been rarely reported. Majority complication are due to compression of abdominal organ, and only rare from hemorrhage, perforation of the cyst wall and neoplasm within the cyst. Most paraovarian cysts appear as thin walled unilocular cysts with smooth borders containing clear fluid.

In a review of literature, we found very little paraovarian cysts with this dimension. The challenge with these cysts is good differential diagnosis and the use of fertility sparing surgery, because these cysts, despite large dimensions, are usually benign. (13)

Retrospective studies showed a low incidence of neoplastic paraovarian cyst but study of Smorgik at all. showed a 25% incidence of neoplasia, especially in postmenopausal women. (14,15,16) In this study, the ultrasonography may suggest a neoplastic origin of these cysts, similar to neoplastic ultrasound signs in ovarian tumor, especially papillary proliferation on the cyst internal wall. As the incidence of malignancy in paraovarian cases is very low, there is no reliable data regarding the efficacy of Ca 125 levels in predicting a malignancy in patients with those cysts. Moreover, the size of the cyst does not influence the neoplastic potential.

Paraovarian cyst are rare during childhood and adolescence, they grow slowly, and in most cases, they not need surgery, only observation on routine gynecological check-up. Torres and all reported a teenager girl, who was diagnosed with a paraovarian cyst measured 23x20cm, without any other symptoms except abdominal enlargement. (17) Additionally, other authors reported a 14cm paraovarian cyst in a 15-year-old patient, whit intermittent abdominal pain. (18) Paraovarian cyst larger than 10cm are extremely rare, in the literature, one of the largest paraovarian cysts reported, was paraovarian cyst whit 40 cm in diameter. (19, 20). The most common complication in adolescents is a torsion of the one-sided Fallopian tube. (21) Gupta et al reported a torsion of paraovarian cyst in an 9 and 11-year-old girls with symptom of intermittent pain in lower abdomen. (12)

MRI is superior to ultrasound regarding the diagnosis of the paraovarian cyst. Adnexal cysts larger than 7 cm

require MRI, according to the Society of Radiologists, irrespective of the patient's age. In our case the MRI misdiagnosed the site of origin of cystic lesion, mainly because the left ovary could not be visualized during the MRI. Therefore, the preoperative diagnosis when is present large cystic tumor in abdominal cavity is very difficult to be established despite up-to-date imaging modality.

The low incidence of paraovarian cysts has led to a lack of a consensus on their management. Paraovarian cysts commonly occur in the reproductive age when fertility is still necessary; hence, fertility sparing surgery should be the first consideration. Enucleation of the paraovarian cyst with adnexal preservation should be the main focus of surgery. Intraoperatively, careful exploration should be performed to confirm the origin and the nature of the cyst. Most para-tubal cysts are benign, and only a few are borderline, or neoplastic. The aspiration of the cystic fluid because of huge dimension of cyst is a method described by many authors, just like in our case. In case of malignancy suspicion, the fluid should be removed with special attention to prevent spillage in the abdomen.

## CONCLUSION

Huge paraovarian cysts are uncommon, especially during adolescence, and they can be an incidental finding in these patients. Moreover, the origin of the cyst might not be established preoperatively, and therefore, the diagnosis and treatment decision could be determined during the surgery. Fertility sparing surgery should be the first consideration in the management of paraovarian cysts in young women.

## REFERENCES

1. Genadry R, Parmley T, Woodruff JD. The origin and clinical behavior of the parovarian tumor. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:873-80.
2. Stenbäck F, Kauppila A. Development and classification of parovarian cysts. An ultrastructural study. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:1-0.
3. Savelli L, Ghi T, De Iaco P, et al. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:330-4.
4. Okada T, Yoshida H, Matsunaga T, et al. Paraovarian cyst with torsion in children. *J Pediatr Surg* 2002;37:937-40.

5. Said MR, Bamigboye V. Twisted paraovarian cyst in a young girl. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:549-50.
6. Asare EA, Greenberg S, Szabo S, Sato TT. Giant paratubal cyst in adolescence: case report, modified minimal access surgical technique, and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:e143-e145. 4.
7. Zvizdic Z, Bukvic M, Murtezic S, Skenderi F, Vranic S. Giant paratubal serous cystadenoma in an adolescent female: case report and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33:438-440.
8. Marginean CO, Marginean C, Melit LE, Sasaran VS, Porutiu M, Marginean CD. An incidental diagnosis of a giant paraovarian cyst in a female teenager: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13406.
9. Skaff B, Zoorob D, El Assaad R, Abou-Baker M. Minimally invasive excision of a giant paratubal cyst: case report and management review. *Case Rep Obstetr Gynecol*. 2019;2019:3458230.
10. Kiseli M, Caglar GS, Cengiz SD, et al. Clinical diagnosis and complications of paratubal cysts: review of the literature and report of uncommon presentations. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1563-9.
11. Muolokwu E, Sanchez J, Bercaw JL, et al. The incidence and surgical management of paratubal cysts in a pediatric and adolescent population. *J Pediatr Surg*. 2011;46:2161-2163.
12. Gupta A, Gupta P, Manaktala U, Khurana N. Clinical, radiological, and histopathological analysis of paraovarian cysts. *J Midlife Health*. 2016;7:78-82.
13. Ateş O, Karakaya E, Hakgüder G, Olguner M, Seçil M, Akgur FM. Laparoscopic excision of a giant ovarian cyst after ultrasound-guided drainage. *J Ped Surg* 2006;41:E9-E11.
14. Baek J. Paratubal borderline serous tumor in a postmenopausal woman: a case report. *Pan Afr Med J*. 2019;32:129.
15. Kajiyama A, Edo H, Takeya C, et al. Spontaneously ruptured paraovarian tumor of borderline malignancy with extremely elevated serum carbohydrate antigen 125 (CA125) levels: a comparison of the imaging and pathological features. *Am J Case Rep* 2017;18:919-25.
16. Smorgick N, Herman A, Schneider D, et al. Paraovarian cysts of neoplastic origin are underreported. *JSLs* 2009;13:22-6.
17. Torres JP, Íñiguez RD. Giant paraovarian cyst in childhood - Case report [in Spanish]. *Rev Chil Pediatr* 2015;86:117-20.
18. Felipe JHJy, Alcantar AR, Franco RF. Adolescent with paraovarian cyst. Surgical treatment. *Cir Cir Engl Ed* 2017;85:535-8.
19. V. Leanza, L. Coco, F. Genovese et al., "Laparoscopic removal of a giant paratubal cyst complicated by hydro-nephrosis," *Il Giornale di Chirurgia*, vol. 34, no. 11-12, pp. 323-325, 2013.
20. R. Vecchio, V. Leanza, F. Genovese, M. Accardi, V. Gelardi, and E. Intagliata, "Conservative laparoscopic treatment of a benign giant ovarian cyst in a young woman," *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, vol. 19, no. 5, pp. 647-648, 2009.
21. Fujii T, Kozuma S, Kikuchi A, et al. Parovarian cystadenoma: sonographic features associated with magnetic resonance and histopathologic findings. *J Clin Ultrasound* 2004;32:149-53.

# БЕЛОДРОБНА АРТЕРИОВЕНСКА МАЛФОРМАЦИЈА, ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ

Катерина Китановска<sup>1</sup>, Арјенд Имери<sup>2</sup>, Драгана Могилевска Груевска<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ПЗУ Општа болница Ремедика Скопје

<sup>2</sup>ЈЗУ Клиничка болница Тетово

<sup>3</sup>ЈЗУ Општа болница со проширена дејност Кочани

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 391-393

## АПСТРАКТ

Артериовенските малформации се дефинирани како состојби кај кои постои абнормална директна конекција помеѓу артериските и венските крвни садови, со заобиколување на капиларниот систем. Најчесто се конгенитални состојби, асимтоматски во најголем број на случаите и ретко се дијагностицираат пред дваесетата година од животот. Може да бидат локализирани во било кој орган: мозок, хепар, бели дробови, напречно пругаста мускулатура па и симптомите кои ги презентираат зависат од нивната локализација, пр мозок: невролошки испади, конвулзии, главоболка, мозочно крварење, во белите дробови: диспнеа, чести респираторни инфекции, крварење, кардиолошка симптоматологија. Овие состојби се дијагностички предизвик, поради нивниот раритет и најчесто се случаен наод при радиолошките иследувања, кај асимтоматските случаи.

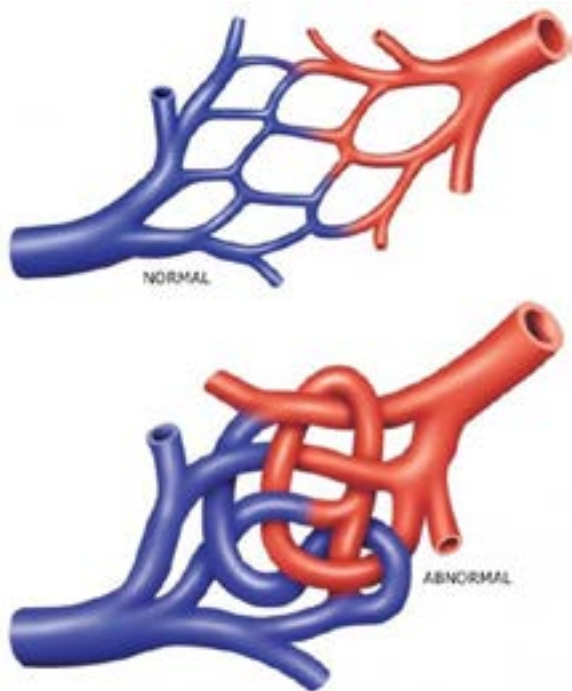
Во овој труд е презентирани редок случај на артериовенска малформација на бели дробови кај 32 годишен маж, дијагностицирана со кт ангиографија на бели дробови.

## ВОВЕД

Артериовенските малформации се ретки состојби, кај кои постои директна комуникација помеѓу артериите и вените, без присуство на капиларни крвни садови. За прв пат артериовенска малформација е опишана некаде во средината на 1800 година, од страна на двајца научници Luschka и Virchow, со локализација во мозочниот пареним. Овие абнормални формации од крвни садови може да имаат различна локализација па и симптомите произлегуваат од нивната местоположба во конкретниот орган, иако се смета дека 88% од нив се асимтоматски и се случаен наод при радиолошки иследувања од друга причина. Кај симптоматските случаи мозочната локализација на овие промени може

да биде причина за крварење, главоболка, мозочни конвулзии, невролошки испади, белодробната локализација за појава на диспнеа, кардиолошка симптоматологија, рекурентни хемоптизи додека па кај напречнопругастата мускулатура може да биде присутен палпабилен тумефакт, а може да дојде и до крварење во мускулното ткиво. Може да се сретнат како изолирани и мултипни, кога најчесто се предизвикани од генетски мутации и се во склоп на Херидитарната хеморагична телеангиектазија, автозомно доминантна болест, која вклучува појава на ав малформации истовремено на повеќе органи: кожа, хепар, мозок, бели дробови и други локации. Симтоматските случаи се дијагностицираат покрај клиничката слика и со радиолошки методи:

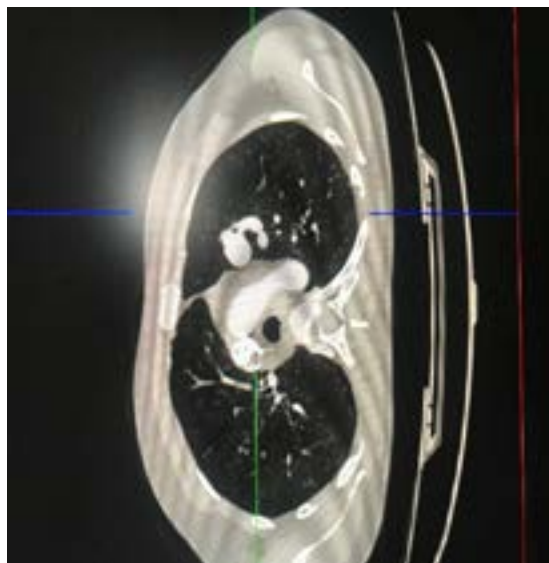
КТ ангиографија, магнетна резонанца, МР ангиографија. Третманот е во зависност од нивната локализација и најчесто вклучува интервентни ендоваскуларни процедури. Во овој труд ќе презентираме случај на ретка артериовенска малформација во белите дробови.



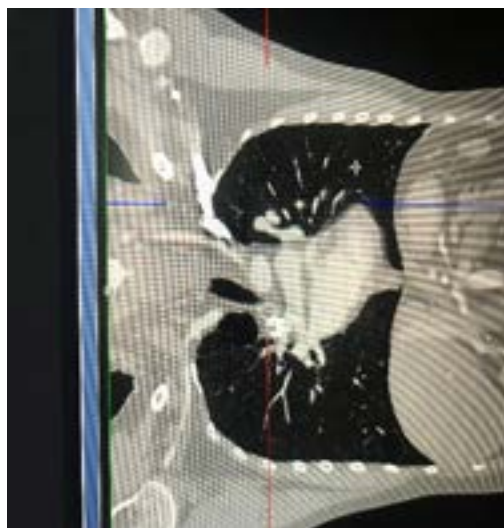
Сл.1 Приказ на АВ малформација

### ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Презентираме случај на 32 годишен маж кој се јави во нашата установа за кт ангиографија на бели дробови, поради симптоми на диспнеа и суспекција на белодробна тромбемболија. Направено е контрастно снимање на крвните садови и белодробниот парехим, при што во левото белодробно крило, во антериорниот сегмент од горниот лобус е идентификувана добро дефинирана некалцифицирана тортуозна промена, со карактеристики на артериовенска малформација со доводна артерија од левата пулмонална артерија и дренажа од супериорната лева пулмонална вена. Промената беше изолирана, солитарна без кт знаци за други идентични промени, не беа видени кт знаци за акутна белодробна тромбемболија. Пациентот е препратен за доиследување кај својот ординирачки лекар.



Сл.2 аксијален кт пресек на АВ малформација, лево белодробие



Сл.3 коронарен кт пресек на АВ малформација, лево белодробие

### ДИСКУСИЈА

Белодробна артериовенска малформација е ретка васкуларна состојба, во чија основа е заобиколувањето на капиларниот систем и директна комуникација помеѓу артериите и вените. Секоја АВ малформација, па и пулмоналната, има доводна артерија и дренажна вена, со нидус меѓу нив. Белодробните артериовенски малформации можат да бидат едноставни, во 80% од случаите, каде има една доводна артерија и една дренажна вена и комплексни во 20% од случаите кога има повеќе од една доводна артерија и повеќе дренажни вени. Често се подложни на крварење, а

поради високиот притисок во артериската циркулација и нискиот притисок во венската, кај белодробните ав малформации доаѓа до десно-лев шант,

које причина за симптоматологијата кај овие пациенти, како што беше диспнеата и суспекцијата за емболија во нашиот случај. Пулмоналните ав малформации како и оние со друга локализација можат да бидат солитарни како во нашиот случај и мултипни, со различна локализација односно да се асоцирани со Херидитарната хеморагична телеангиектазија, автозомно доминантно заболување, па оттука се наметнува и прашањето дали пациентите со мултипни пулмонални и други локации на овие малформации треба да бидат тестирани за ова заболување. Тестирањата се прават само во лимитирани случаи и тоа доколку родителот има докажана болест, со цел да се потврди или исклучи постоењето на истата кај детото.

Дијагностицирањето на белодробните ав малформации, може да се направи само кај симптоматски пациентни и тоа со радиолошки методи, компјутеризираната томографија и магнетната резонанца, при што метода на избор е кт ангиографијата. Може во дијагностиката да се вклучат и кардиолошки иследувања ехокардиографија и срцева катетеризација со цел да се утврди притисокот во срцевите шуплини.

Третманот на белодробните ав малформации е со ендоваскуларна емболизација, што се смета за стандардна процедура кај овие состојби. Целта е да се исклучи абнормалниот крвен сад од системската циркулација.

## РЕФЕРЕНЦИИ

1. Ahn, S., Kwan, K.J.H., Kim, T.S. (2016) Pulmonary arteriovenous fistula: Clinical and histologic spectrum of four cases. *J Pathol Transl Med*, 50: 390-3
2. He, L., Cheng, G., Du, Y., Zhang, Y. (2017) A case report on pulmonary arteriovenous fistula with recurrent cerebral infarction. *Heart Surg Forum*, 3: 1827-30
3. Vinay, N., Naithani, U. (2015) Segmentectomy for bilateral pulmonary arteriovenous fistula with significant right to left shunt: A case report. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 4: 311-3
4. Cusumano, Lucas R.; Duckwiler, Gary R.; Roberts, Dustin G.; McWilliams, Justin P. (2019-08-30). «Treatment of Recurrent Pulmonary Arteriovenous Malformations:

Comparison of Proximal Versus Distal Embolization Technique». *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 43 (1): 29–36

5. Jafar, Jafar J.; Davis, Adam J.; Berenstein, Alejandro; Choi, In Sup; Kupersmith, Mark J. (1993-01-01). “The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations”. *Journal of Neurosurgery*. 78 (1): 60–69.
6. Tellapuri, S; Park, HS; Kalva, SP (August 2019). “Pulmonary arteriovenous malformations”. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 35 (8): 1421–1428.
7. Goodenberger DM (2008). “Chapter 84 Pulmonary arteriovenous malformations”. *Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders* (4th ed.). McGraw-Hill.

# ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ: ПАЦИЕНТ СО ЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА И КОВИД 19 ИНФЕКЦИЈА

Данче Бошковска Кирациска, Александра Јанева Тевчева

Medicus 2021, Vol. 26 (3): 394-395

## АБСТРАКТ

Вовед При крајот на 2019 година нов вирус од Корона групата беше идентификуван како причинител на кластер пневмонија во Вухан Кина. На 11-ти Март 2020 година Светската здравствена организација прогласи глобална пандемија со Корона инфекција (Ковид 19). Најчеста е респираторна презентација на болеста, но често има и мулти системско засегање, со афекција на гастроинтестиналниот, нервиот и кардиоваскуларниот систем.

Невролошките се едни од најчестите компликации.

Тие можат да бидат неспецифични тегоби како главоболка, алтериран ментален статус, вртоглавица, загубен осет за мирис и вкус, миалгија и малаксаност. Специфични невролошки манифестации на болеста може да бидат енцефалопатија, хеморагија, исхемични удари, акутна некротизиращка енцефалопатија, енцефалит, менингитис, акутен миелитис или демиелинизирачки синдроми како Guillain Barres sy, Miller Fisher sy, демиелинизација на централниот нервен систем. Ретроспективна студија која вклучува 214 пациенти, демонстрирала дека 36,4 % од заболените имале невролошка манифестација на Ковид 19.

Точен механизан на настанување на компликациите не познат, се претпоставува дека е мултифакториелен и вклучува невролошка повреда од системска дисфункција (хипоксемија), ренин-ангиотензин системска дисфункција, имунолошка дисфункција, проинфламаторна, параинфективни и постинфективни тригери, директна инвазија на нервниот систем.

## ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациент Б.П на 72 годишна возраст хоспитализиран иницијално заради церебрална хеморагија. Компјутерска Томографија на глава со наод за хеморагична зона во предел таламус- лево со дијаметар од околу 2,5 сантиметри. Исклучено аневризматско крварење со КТ ангиографија. Пациентот има и бројни придружни болести како диабет, хипертензија, хиперлипидемија, периферна васкуларна болест. Пред три месеци е вакциниран со две дози на Sinofarm. PCR тест за Ковид 19 при хоспитализацијата е позитивен по

што лекувањето се продолжува во модулarna болница за Ковид пациенти. Донесен е во тешка општа состојба, неконтактибилен, диспноичен. КТ на граден кош со наод за масивна интестицијална консолидација на белодробниот паренхим во сите лобуси. Поставен на кислородна поддршка и лекуван по протокол. По две недели направен е контролен КТ на мозок со наод за комплетна ресорпција на хеморагијата. Во тек на болничкиот престој постепено се намалува потребата за кислородна поддршка, се подобрува општа состојба и еден месец подоцна пациентот е испишан со препорака



за продолжено лекување во домашни услови.

## ДИСКУСИЈА

Мозочниот удар како специфична невролошка манифестација е релативно ретка компликација во Ковид 19 пандемија. На глобално ниво вкупната статистичка стапка на појава на интракранијално крварење се движи од 0.2 до 0.9 проценти кај заболени со корона инфекција. Ризикот се зголемува со тежината на клиничката слика. Преелеминарните истражувања покажуваат дека кај лесна клиничка слика ризикот е помал од < 1%, додека кај потешките форми може да биде до < 6%. Најчесто појавата на хеморагијата е една до три недели од појава на инфекцијата. ЦВИ како иницијална причина која води до хоспитализација е пријавена во мал број пациенти. Во студија за хоспитализирани пациенти со ЦВИ за време на пандемијата е направена споредба за 89 пациенти со ЦВИ и Ковид инфекција и 499 пациенти со ЦВИ без Ковид 19 инфекција. При анализа на ризик фактори и механизми во појава на болеста е заклучено дека сепак доминираат традиционалните фактори како возраст, хипертензија, хиперлипидемија, дијабет, атријална фибрилација.

## ЗАКЛУЧОК

Итната помош и лекувањето кај пациенти со симптоми на ЦВИ треба да биде исто и како пред почетокот на пандемијата. Ковид 19 може да биде причина за ЦВИ особено кај високо ризични пациенти, неретко и како иницијална презентација на болеста. ЦВИ со Ковид инфекција придонесува за понеизвесна прогноза отколку само ЦВИ. Болниците треба да бидат адаптирани за нега на пациент со цереброваскуларно крварење и ковид пневмонија, во што се опфатени и мерки за спречување за ширење на инфекцијата и лимитирање на ризикот на останатите пациенти.

## РЕФЕРЕНЦИ

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/373915/>

Journal List Elsevier Public Health Emergency Collection  
PMC7413162

[frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.573421/  
full#h1](https://frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.573421/full#h1)

upto date Covid 19 neurological complications and  
management



# IN MEMORIAM

## DR. NASER RAKIPI (1959-2021)



Dr. Spec. Naser Rakipi ka lindur më 15 Korrik 1959 në Gostivar, Maqedoni, ku dhe kreu shkollën fillore dhe të mesme. Studimet e larta I kreu në Universitetin e Sarajevës. Karrierën e filloi si inspektor i shëndetësisë në Njësinë Rajonale në Gostivar, e më pas u emërua si udhëheqës sektori në Ministrinë e Shëndetësisë në Shkup.

Në vitin 2004 kreu specializimin në degën e Oftalmologjisë në Qendrën Universitare Klinike të Prishtinës. Më pas, ushtroi profesionin e tij me plot pasion në praktikën private oftalmologjike-optike deri në ditët e fundit të jetës së tij.

Dr. Spec. Naser Rakipi ishte mjek në profesion, kombëtar e humanist i përbetuar, i njohur nga kolegët, nënpunësit, pacientët, dhe komuniteti i tij si zemërgjërë, pozitiv, dhe mjek shumë i kujdesshëm. Ai gjithmonë do të mbetet në kujtimet tona, për veprat e tij, që me vullnet të lartë i kontribuoi në shoqëri

E kujtojnë me dashuri dhe mallë, bashkëshortja Dr. Vet. Belkize Spahija-Rakipi, me bijat Norën, Fionën, dhe Vlerën.

Ndërroi jetë më 20 Nëntor 2021.

## UDHËZIME PËR AUTORET

Këto të dhëna janë në pajtim me  
“Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në  
Revistat Biomjekësore”

Dokumentin komplet mund ta gjeni në [www.icmje.org](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, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore”, cilën mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

## INFORMATION FOR AUTHORS

These guidelines are in accordance with the  
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted  
to Biomedical Journals”

(The complete document appears at [www.icmje.org](http://www.icmje.org))

**Medicus** is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The Journal is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

**The language** of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

**Manuscripts** should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

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, Metodat, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe perfundimi.

**Tabelat, figurat dhe legjendat** (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Fjalët kyqe** -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

**Citatet** e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

**Shkurtimet (akronimet)** përdoren për njësitë matëse, kurse në raste tjera kur përmendet për herë të parë, ai duhet të jetë i sqaruar me fjalën bazë bashkangjitur.

Për të gjitha barnat duhet të përdoren **emrat gjenerik** ndërkombëtar. Nëse në hulumtim janë të përdorura brendet e patentuara, përfshini emrin e brendit në kllapa në paragrafin e Metodave.

Dorëshkrimi i dërguar tek botuesi duhet të shënohet nga autorët , nëse janë në seksionin e “punimeve origjinale shkencore” apo në pjeset tjera përmbajtësore të revistës.

Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.

The number of pages (including tables and/or figures/illustrations) is dependent upon the type of the article:

**original research paper** - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;

**professional or review paper** - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;

**case report or brief communication** - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.

**Letter** up to 2 pages

With the manuscript, provide a page giving the title of the paper; the name(s) of the author(s), including the first name(s) and no more than two graduate degrees; the name of the department and institution in which the work was done; the institutional affiliation of each author; and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. (see Additional Information for Authors)

Provide an **abstract** of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results.

**Tables, figures and legends** (see Additional Information for Authors)

Three to five **key words** or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

**Quotations of references** in the text should primarily be from journals indexed in **PubMed** which have proven their significance. The style of references required by **Medicus** is the Vancouver format (see Additional Information for Authors).

Except for units of measurement, abbreviations are discouraged. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands.

The international **generic names** should be used for all drugs. When proprietary brands are used in research, include the brand name in parentheses in the Methods section.

All manuscript sent to the editor should be noted by the authors whether they are meant for the “original research papers” section or the rest of the journal’s content.

The authors receive two copies of the relevant issue.

## Informacione plotësuese për autorët

**I. Faqja e parë** – ballina: Duhet të përmbajë: (a) titullin e punimit, të shkurtër, por informativ; (b) emri, inicialet e emrit të mesëm dhe mbiemrit të secilit autor; (c) institucioni; (d) emri i departamentit që i atribuohet punës shkencore; (e) emri dhe adresa e autorit për t'iu përgjigjur në lidhje me dorëshkrimin; (f) burimi/përkrhaja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

**II. Faqja e dytë** – abstrakti dhe fjalët kyçe: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat vrojtuese dhe analitike, pastaj, rezultatet/gjetjet përfundimtare (të dhënat dhe rëndësia e tyre statistikore, nëse është e mundur), dhe konkluzionet kryesore. Vini theksin mbi aspektet e reja dhe të rëndësishme të studimit apo vrojtimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyçe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshtatshëm në MeSH për disa terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

**III. Faqja e tretë dhe të tjerat** – teksti i plotë i artikullit: Teksti i plotë I artikujve hulumtues ose vrojtues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

**1. Hyrja:** Krijoni një kontekst apo prapavijë(truall) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës – duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

**2. Metodatat & Materialet:** Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar që është përdorur është e njohur, atëherë nuk është e nevojshme të jepet përshkrim komplet i saj. Mund t'i referoheni punimit në të cilin së pari herë është përshkruar dhe të

## Additional Information for Authors

**I. First page** - front page: It should contain: (a) title of paper, a short, but informative; (b) the first name, initials of middle name and last name of each author; (c) the institution; (d) the name of the department that is attributable to the scientific work; (e) the name and address of the author with whom to correspond about the manuscript (f) source/support in the form of grants, equipment, drugs, or all.

**II. Second page** - abstract and keywords: The abstract should be written with a maximum of 150 words for unstructured abstracts and 250 words for structured abstracts (containing parts: objective(s) of study or research, basic procedures, such as selection of subjects or laboratory animals, observational and analytical methods, then, the main findings/results (data and their statistical significance, if possible), and the main conclusions. Emphasize the new and important aspects of the study or observation.

Below the abstract identify and write the keywords: 35 words or short phrases that will assist in indexing the paper and publication of the abstract.

Use terms from the list of Index Medicus for Medical Sub-Headings (MeSH); if there is no appropriate MeSH term for some newly introduced terms, we can use the given terms.

**III. Third and further pages** – full text of the article: The full text of research or observational articles should normally be, but not necessarily, divided into sections with the following headings: introduction, material and methods, results and discussion.

**1. Introduction:** Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). To do this you must complete a literature review – searching for, finding and reading relevant papers, which must be referenced in your manuscript. Explain your hypotheses and the plan to test them, and describe your aims. Clearly state what you expect to find and the reasoning that led you to the hypotheses that you have made. The research objective is often more sharply focused when stated as a question. Do not include data or conclusions from the work being reported.

**2. Methods & Material:** This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written. All information obtained during the study belongs in the Results section.

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.

Give sufficient details of the methods, apparatus and materials (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures to allow others to understand and reproduce your results.

If a particular method used is well known then there is no need to give a complete description. You can reference the paper in

përmendni ndonjë modifikim/ndryshim që keni bërë. Jepni arsytet për përdorimin e tyre dhe vlerësoni kufizimet e tyre. Në fund, përshkruani se si i keni analizuar të dhënat tuaja, duke përfshirë metodat statistikore dhe pakon programore që keni përdorur.

Autorët e dorëshkrimeve të rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

**2. a) Statistikat:** Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

**3. Rezultatet:** Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përm-bledhni shkurtime vetëm vrojtimet më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjig në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence Interval -

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

**2. a) Statistics:** Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

**3. Results:** This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

**3. Tables:** Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Bëni përshkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë men-don për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

**3. Tabelat:** Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

**4. Diskutimi:** Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

**5. Referencimi:** Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

**Një punim mund të ketë më së shumti një autor dhe 4 koautor. Koautori i fundit duhet të jetë mentori ose koautori më i afërt me punimin. Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.**

**Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.**

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

**4. Discussion:** This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

**5. Referencing:** The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

**One article can have one author and 4 co-author. Last co-author is the mentor of the article or closest co-author of the paper.” The authors’ names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.**

**References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.**

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:



Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

#### Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or 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).





