

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 27 (3) · 2022

Original scientific paper

- 267** EVALUATION OF CALORIC RESPONSES IN PATIENTS WITH VERTIGO USING VIDEONYSTAGMOGRAPHY
Lidija Ristovska, Zora Jachova
- 273** REVASKULARIZIMI PERKUTAN PRIMAR NË PACIENTËT ME INFARKT AKUT MIOKARDI: A NDIKOHET ECURIA KLINIKE AFATSHKURTËR NGA MOMENTI I PARAQITJES NË SPITAL?
Elvis Pavli, Anila Skënderi, Ilir Sharka, Armand Gjana, Artan Kristo
- 280** КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДИЈАГНОЗА НА ALK МУТАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО НЕСИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ
Ирфан Исмаили, Ангела Дебрешлиоска, Симонида Црвенкова, Магдалена Богдановска-Тодоровска, Гордана Петрушевска
- 288** ECURIA 1-VJECARE E ANGIOPLASTIKES PERKUTANE NE STENOZE KRITIKE TE TRUNGUT KOMUN NE NJE QENDER TERCIARE.
Armand Gjana, Besa Delishi, Elvis Pavli, Artan Kristo, Alban Dibra
- 295** COMPARISON OF MINERALS CONTENT BETWEEN TEETH WITH CIRCULAR CARRIES TREATED AND UNTREATED WITH LOCAL FLUORIDE TREATMENT
Olga R. Kokoceva -Ivanovska, Aneta Lazarova, Gordana Todorovska
- 302** GLYCATED HEMOGLOBIN LEVELS AND SYNTAX SCORE IN DIABETIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY IN CLINICAL HOSPITAL IN TETOVO
Atilla Rexhepi, Valon Asani, Vegim Zhaku, Rron Elezi, Vlora Ibrahim

Profesional paper

- 308** СОЦИОМЕДИЦИНСКИ АСПЕКТ НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС-СОСТОЈБА ВО Р.СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА И ВО СВЕТОТ, СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА СОСТОЈБАТА СО ДИЈАБЕТ ВО РЕГИОН ТЕТОВО, ВО ПЕРИОДОТ 2012-2020 ГОДИНА
Видоеска Катарина, Спасовски Моме, Исмаили Беким, Санева Оливера, Велкова Павлина
- 317** ФУНКЦИОНАЛНА АМБЛИОПИЈА И ЦИТИКОЛИН
Гошевска Даштевска Е, Петрушевска А, Трлевска Шекеринов Н
- 321** ARTROPLASTIKA TOTALE E ARTIKULACIONEVE: DALLIMET SIPAS GJINISE DHE TIPIT TE PROCEDURES SE PERDORUR
Serdj Memini, Erjona Abazaj, Ela Ali
- 328** MACROSOMIA RISK FACTORS AND PERINATAL OUTCOMES: (ONE-YEAR COHORT STUDY)
Merita Isaku, Enxhi Vrapj, Ina Cala, Tedi Bimbashi
- 333** KORELACIONI MES INFEKSIONEVE ME COVID-19 DHE PERDORIMIT TE ANTIBIOTIKËVE AZITHROMYCIN DHE CEFIXIME NË RAJONIN E TETOVËS
A. Shabani, N. Skenderi, N. Nuhiu, D. Selmani, N. Elezi

Review

- 338** СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ПРНОДРОБНА ЦИРОЗА И АСЦИТ: ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИСКИ ПРЕДИЗВИК - ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА
Фана Личоска Јосифовиќ, Калина Гривчева Старделова, Линдита Цемаили-Јакупи, Горѓи Дерибан
- 347** НЕВРОЛОШКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ВИСООНОВАТА БОЛЕСТ, ПАТОФИЗОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ И И ТРЕТМАН
Гоце Калцев, Николина Тановска, Габриела Новотни, Иван Барбов
- 354** MODERN APPROACH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS
Ersele A. Tresi

Case report

- 359** SHTATZENIA EKTORIKE OVARIALE PREZANTIM RASTI DHE SHFLETIM I LITERATURES
Rozeta Shahinaj
- 363** ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ КАЈ ПАЦИЕНТКА ВО ПОСТМЕНОПАУЗА СО ХЕМАТОМЕТРА И СТЕНОЗА НА ЦЕРВИКАЛНИОТ КАНАЛ
Валентина Тофилоска, Тоше Митрески, Горан Димитров, Викторија Јовановска, Драге Дабески
- 366** A PREGNANT WOMAN WITH A SEVERE CLINICAL PICTURE OF COVID-19 - CASE REPORT
Stojanoska.T, Demiri.I, Cvetanovska.M, Stevanovic.M, Saveski.V, Kadriu.A
- 370** BLEEDING RECTAL VARICES IN A PATIENT WITH ETHYLIC LIVER CIRRHOSIS - A CASE REPORT
Kalina Griveeva-Stardelova, Fana Lichoska-Josifovikj, Matej Pisleviski, Vladimir Avramoski, Vladimir Andreevski
- 375** ANALYSIS OF WEIGHT STATUS WITH MULTICHANNEL BIOIMPEDANCE IN YOUNG SOCCER PLAYER AFTER PERIOD OF COVID-19 PANDEMIC
Engin Emini, Viktorija Vukovic Veljanovska, Vangel Ristovski, Darko Vasilevski, Elizabeta Nikoloska Zlatanovska
- 378** CLINICALLY SIGNIFICANT ANTI M ANTIBODY-CASE REPORT
Arta Islami Zulfu, Metodi Trajceviski, Ilir Shurlani, Ilirijan Zulfu, Bekim Dika
- 382** DRAVET SYNDROME- CASE REPORT
Nikola Kjulafkovski, Danilo Nonkulovski, Aspazija Sofijanovska, Vankover Manchev, Lejla Muaremoska Kanzoska



MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 27 (3) · 2022

Original scientific paper

- 267** EVALUATION OF CALORIC RESPONSES IN PATIENTS WITH VERTIGO USING VIDEONYSTAGMOGRAPHY
Lidija Ristovska, Zora Jachova
- 273** REVASKULARIZIMI PERKUTAN PRIMAR NË PACIENTËT ME INFARKT AKUT MIOKARDI: A NDIKONET E CURIA KLINIKE AFATSHKURTËR NGA MOMENTI I PARAQITJES NË SPITAL?
Elvis Pavli, Anila Skënderi, Ilir Sharka, Armand Gjana, Artan Kristo
- 280** КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДИЈАГНОЗА НА ALK МУТАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО НЕСИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ
Ирфан Исмаили, Ангела Дебрешлиска, Симонида Црвенкова, Магдалена Богдановска-Тодоровска, Гордана Петрушевска
- 288** ECURIA 1-VJECARE E ANGIOPLASTIKES PERKUTANE NE STENOZE KRITIKE TE TRUNGUT KOMUN NE NJE QENDER TERCIARE.
Armand Gjana, Besa Delishi, Elvis Pavli, Artan Kristo, Alban Dibra
- 295** COMPARISON OF MINERALS CONTENT BETWEEN TEETH WITH CIRCULAR CARIES TREATED AND UNTREATED WITH LOCAL FLUORIDE TREATMENT
Olga R. Kokoceva -Ivanovska, Aneta Lazarova, Gordana Todorovska
- 302** GLYCATED HEMOGLOBIN LEVELS AND SYNTAX SCORE IN DIABETIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY IN CLINICAL HOSPITAL IN TETOVO
Atilla Rexhepi, Valon Asani, Vegim Zhaku, Rron Elezi, Vlora Ibrahim

Professional paper

- 308** СОЦИОМЕДИЦИНСКИ АСПЕКТ НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС-СОСТОЈБА ВО Р.СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА И ВО СВЕТОТ, СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА СОСТОЈБАТА СО ДИЈАБЕТ ВО РЕГИОН ТЕТОВО, ВО ПЕРИОДОТ 2012-2020 ГОДИНА
Видоеска Катарина, Спасовски Моше, Исмаили Беким, Санева Оливера, Велкова Павлина
- 317** ФУНКЦИОНАЛНА АМБЛИОПИЈА И ЦИТИКОЛИН
Ѓошевска Даштевска Е, Петрушевска А, Трпевска Шекеринов Н
- 321** ARTROPLASTIKA TOTALE E ARTIKULACIONEVE: DALLIMET SIPAS GJINISË DHE TIPIT TË PROCEDURËS SË PËRDORUR
Serdi Memini, Erjona Abazaj, Ela Ali
- 328** MACROSOMIA RISK FACTORS AND PERINATAL OUTCOMES: (ONE-YEAR COHORT STUDY)
Merita Isaku, Enxhi Vrapci, Ina Cala, Tedi Bimbashi
- 333** KORELACIONI MES INFEKSIONEVE ME COVID-19 DHE PËRDORIMIT TË ANTIBIOTIKËVE AZITHROMYCIN DHE CEFIXIME NË RAJONIN E TETOVËS
A. Shabani, N. Skenderi, N. Nuhiu, D. Selmani, N. Elezi

Review

- 338** СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ЦРНОДРОБНА ЦИРОЗА И АСПИТ: ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИСКИ ПРЕДИЗВИК - ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА
Фана Личоска Јосифовиќ, Калина Гривчева Старделова, Линдита Џемаили-Јакупи, Горѓи Дерибан
- 347** НЕВРОЛОШКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ, ПАТОФИЗОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ И И ТРЕТМАН
Гоце Калцев, Николина Тановска, Габриела Новотни, Иван Барбош
- 354** MODERN APPROACH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS
Ersele A. Tresi

Case report

- 359** SHTATZENIA EKTORIKE OVARIALE PREZANTIM RASTI DHE SHFLETIM I LITERATURES
Rozeta Shahinaj
- 363** ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ КАЈ ПАЦИЕНТКА ВО ПОСТМЕНОПАУЗА СО ХЕМАТОМЕТРА И СТЕНОЗА НА ЦЕРВИКАЛНИОТ КАНАЛ
Валентина Тофилоска, Тоше Митрески, Горан Димитров, Викторија Јовановска, Драге Дабески
- 366** A PREGNANT WOMAN WITH A SEVERE CLINICAL PICTURE OF COVID-19 - CASE REPORT
Stojanoska.T, Demiri.I, Cvetanovska.M, Stevanovic.M, Savaeski.V, Kadriu.A
- 370** BLEEDING RECTAL VARICES IN A PATIENT WITH ETHYLIC LIVER
CIRRHOISIS - A CASE REPORT
Kalina Griveva-Stardelova, Fana Lichoska-Josifovikj, Matej Pisleviski, Vladimir Avramoski, Vladimir Andreevski
- 375** ANALYSIS OF WEIGHT STATUS WITH MULTICHANNEL BIOIMPEDANCE IN YOUNG SOCCER PLAYER AFTER PERIOD OF COVID-19 PANDEMIC
Engin Emni, Viktorija Vukovic Veljanovska, Vangel Ristovski, Darko Vasilevski, Elizabeta Nikoloska Zlatanovska
- 378** CLINICALLY SIGNIFICANT ANTI M ANTIBODY-CASE REPORT
Arta Islami Zulfiu, Metodi Trajcevski, Ilir Shurlani, Ilirijan Zulfiu, Bekim Dika
- 382** DRAVET SYNDROME- CASE REPORT
Nikola Kjulafkovski, Danilo Nonkulovski, Aspazija Sofijanova, Vankover Manchev, Lejla Muaremoska Kanzoska

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 · 27 (3) · 2022

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

Prof. Dr. Nevzat Elezi, 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

Nevzat Elezi, 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.

EVALUATION OF CALORIC RESPONSES IN PATIENTS WITH VERTIGO USING VIDEONYSTAGMOGRAPHY

Lidija Ristovska¹, Zora Jachova²

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

²Ss. 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 2022, Vol. 27 (3): 267-272

ABSTRACT

Background: Videonystagmography (VNG) is a complete diagnostic system for recording, analyzing, and reporting eye movements using video imaging technology. The aim of the study was to analyze the peak slow phase velocity (SPV) of the provoked nystagmus during caloric test and to determine the frequency of VNG abnormalities in patients with vertigo.

Methods: This retrospective study included 95 patients with vertigo, 45 males (47.4%) and 50 females (52.6%), aged 11 to 73 years (mean age of 45.2±14.4 years). Bithermal caloric test and pure tone audiometry were performed. Caloric responses were recorded using videonystagmography. For statistical data analysis we used Chi-square test and Fisher's exact test with level of significance $p < 0.05$.

Results: A total of 33 patients (34.7%) had unilateral weakness and 6 patients (6.3%) had bilateral weakness. There is no statistical difference between the caloric responses and patient's hearing ($p = 0.386$). Peak SPV occurred for less than 60 seconds after the irrigation onset, 60-90 seconds, and for more than 90 seconds in 7.6%, 57.9%, and 34.5%, respectively. There is no statistical difference between the time of occurrence of the maximum SPV and different thermal irrigation ($p = 0.534$). The averaged peak SPV was 20.2±19.9 degrees per second in ears with weaker response and 52.2±34.8 degrees per second in ears with stronger response.

Conclusions: Videonystagmography provides a precise measurement of intensity of the provoked nystagmus during the caloric test. Unilateral weakness is more common than bilateral weakness. In majority of patients peak SPV occurs for 60-90 seconds after irrigation onset.

Keywords: videonystagmography, caloric test, vertigo

INTRODUCTION

Caloric test is the oldest method for functional assessment of the vestibular system [1]. This test is based on the principle of generating thermal variation within the external auditory canal by changing the temperature

of the middle ear. The thermal variation changes the density of endolymph within the lateral semicircular canal, producing convection currents that stimulate the sensorial cells located in the ampullary crest [2]. Thermal (caloric) irrigation of both ears stimulates the vestibular organ eliciting eye nystagmus [3]. An upward change in

the middle ear temperature above the bodily temperature causes the endolymph to move upwards, generating an endolymphatic current within the canal towards the ampulla. If the stimulus temperature is lower than the bodily temperature, there is the opposite movement, which generates an ampullary current towards the canal, away from the ampulla [2]. The relationship between the irrigated ear and the irrigation temperature with respect to the direction of the nystagmus is summarized by the acronym COWS (Cold Opposite, Warm Same). Specifically, a cold stimulus in the left ear produces right-beating (i.e. opposite) nystagmus, and a warm stimulus in the left ear produces a left-beating (i.e. same) nystagmus [4]. Caloric test is performed with the patient lying down on a couch inclined to enable the head to be at 30 degrees to horizontal to make the lateral semicircular canal vertical. A total of 4 irrigations are performed: irrigations with water at 30°C and 44°C or air at 24°C and 50°C [5]. A 5 minutes interval between the four successive irrigations can be used to avoid residual effects of the previous irrigation [6]. The caloric test enables us to examine one labyrinth at a time with a low frequency (0.003-0.006 Hz) stimulus [7].

Caloric stimulation initiates the vestibulo-ocular reflex (VOR), a simple reflex arc from the vestibular nucleus to the oculomotor nuclei, which generates the vestibular nystagmus [2]. Normal function of the VOR coordinates eye movement with head movement, in order to provide clear vision during motion and maintain balance. VOR is generated within the semicircular canals of the inner ear to elicit compensatory eye movements, which maintain stability of images on the fovea during brief, rapid head motion, otherwise known as gaze stability [8]. One of the most important considerations when assessing vestibular disorders is the presence and description of nystagmus. Nystagmus is defined as involuntary, repetitive eye movements initiated by a drift of the eye away from the object of interest or focus [9].

The evoked nystagmus with caloric stimulation is registered with videonystagmography (VNG) system, although electronystagmography (ENG) is still in use [10]. VNG is a computerized vestibular function test that uses infrared cameras to record eye movements directly. It is superior to ENG in terms of higher resolution and greater stability to observe, capture, and record torsional eye movement [11]. VNG is a complete diagnostic system for recording, analysis, and reporting eye movements. Videonystagmography test battery includes: tests of

oculomotor function (saccade, tracking, and optokinetic tests); tests of gaze stabilization (gaze/spontaneous nystagmus, static position tests); caloric test, tests for specific etiologies (Dix-Hallpike maneuver, pressure test) etc. [12]. Slow phase velocity (SPV) is used to quantify the amplitude of the nystagmus in VNG. When the velocity of the slow phase of the nystagmus increases beyond 10 degrees per second in a peripheral vestibular pathology, the patients perceives subjective rotatory vertigo [7]. VNG can record spontaneous, positional, gaze and optokinetic nystagmus, as well as saccadic movements [13]. Responses to right ear irrigation are compared to the left ear irrigation to provide canal paresis comparison. Responses of left-beating nystagmus (right cold/left warm) to right-beating nystagmus (right warm/left cold) are compared to provide a directional preponderance (DP) calculation [5].

There are several VNG abnormalities. Unilateral weakness (UW) denotes a peripheral vestibular lesion involving the lateral (horizontal) canal or its afferent pathways on the side of the weaker response [12]. UW is calculated using the Jongkees formula:

$$UW = \frac{(RW+RC) - (LW+LC)}{RW + RC + LW + LC} \times 100$$

where RW, RC, LW, and LC refer to the responses from right ear warm, right ear cool, left ear warm, and left ear cool irrigations [14]. Bilateral vestibular weakness (BVW) or bilateral vestibulopathy is reduced or absent vestibular function on both sides, resulting from deficits in the labyrinths, or vestibular nerves, or their combination [15]. An abnormal DP exists when nystagmus responses in one direction are significantly stronger than nystagmus responses in the opposite direction. DP is commonly seen in patients presenting spontaneous nystagmus, occurring towards the same direction [16]. DP is calculated by the formula:

$$DP = \frac{(RW+LC) - (LW+RC)}{RW + LC + LW + RC}$$

A DP value of 30% or greater is generally used to suggest an abnormal DP [4]. DP has two components. The first component is baseline shift, which is due to pre-existing nystagmus. Caloric responses are in fact equally strong in both directions, but the baseline is shifted by an amount equal to the slow phase velocity of the pre-existing nystagmus. The second component is gain asymmetry (GA), in which the responses really are stronger in one

direction than in the other direction. Baseline shift is common and gain asymmetry is rare [17].

The aim of the study was to analyze the peak slow phase velocity of the provoked nystagmus during bithermal caloric test as a part of the VNG test battery and to determine the frequency of VNG abnormalities in patients with vertigo.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective study included a sample of 95 patients, 45 males (47.4%) and 50 females (52.6%), aged 11 to 73 years (mean age of 45.2 ± 14.4 years), examined at the Department of Otorhinolaryngology, City General Hospital "8th September" – Skopje. Bithermal caloric test was performed with ICS AirCal caloric irrigator and caloric responses were recorded and analyzed with the ICS Chartr videonystagmography system (Otometrics, Denmark). Responses from the four irrigations were analyzed: right ear cool, left ear cool, right ear warm, and left ear warm irrigation. Caloric test results were interpreted as follows:

- Hyperactivity – stimulations are hyperresponsive if total responses from the right ear > 140 deg/sec or total responses from the left ear > 140 deg/sec;
- Bilateral weakness (BW) – total responses from the right < 12 deg/sec and total responses from the left < 12 deg/sec;
- Unilateral weakness (UW) – asymmetry found between the responses from the right and left ear is more than 25%;
- Directional preponderance (DP) – the responses are stronger in one direction than the other and it is usually caused by pre-existing spontaneous nystagmus. Criterion for abnormality is $DP > 30\%$;
- Gain asymmetry (GA) – the responses are stronger in one direction than the other and it cannot be explained by pre-existing spontaneous nystagmus. Criterion for abnormality is $GA > 25\%$ [17].

Pure tone audiometry was performed with audiometer MADSEN Astera2 (Otometrics, Denmark) and circumaural headphones HDA 300 (Senheiser electronic, Germany) 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 hearing level (HL). For statistical data analysis we used Chi-squared test and Fisher's exact test

with level of significance $p < 0.05$.

RESULTS

Caloric responses were analyzed in terms of the presence of caloric weakness and they were compared to audiometric findings. Hearing loss in the ear with weaker response was considered and hearing loss in both ears in cases of bilateral weakness. A total of 33 patients (34.7%) had unilateral weakness and 6 patients (6.3%) had bilateral weakness (Table 1). A statistical analysis with Fisher's exact test shows that there is no statistical difference between the caloric responses and patient's hearing ($p = 0.386$).

Table 1. Caloric weakness in terms of the audiometric findings

Patient's hearing	No abnormalities		Unilateral weakness		Bilateral weakness		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Normal hearing	37	38.9	17	17.9	4	4.2	58	61.1
Hearing loss	19	20	16	16.8	2	2.1	37	38.9
Total	56	58.9	33	34.7	6	6.3	95	100

Fisher's exact test ($p = 0.386$).

Cases of unilateral caloric weakness were analyzed in terms of the degree of hearing loss in the affected side (Table 2). There was right caloric weakness in 14 patients (42.4%) and left caloric weakness in 19 patients (57.6). A total of 17 patients (51.5%) with unilateral weakness had normal hearing on the side of the weaker caloric response.

Table 2. Unilateral caloric weakness and degree of hearing loss in the affected side

Degree of hearing loss	Right weakness		Left weakness		Total	
	No	%	No	%	No	%
Normal hearing	7	21.2	10	30.3	17	51.5
Mild	3	9.1	8	24.2	11	33.3
Moderate	1	3	1	3	2	6.1
Severe	2	6.1	/	0	2	6.1
Deafness	1	3	/	0	1	3
Total	14	42.4	19	57.6	33	100

In Figure 1 we displayed the images from the VNG system. Infrared cameras capture images of the eyes at least 140 seconds and VNG system records the video for later inspection.

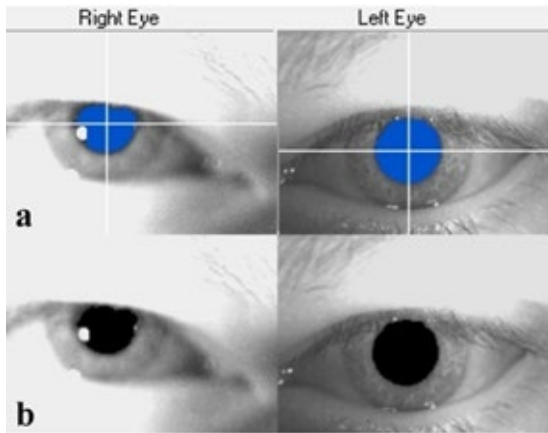


Figure 1. Images of the eyes recorded with the VNG system: a) images from the infrared cameras, b) images from the recorded video

The time of occurrence of the peak SPV was determined in all patients for four irrigations (Table 3). In majority of patients (57.9%) peak SPV occurred 60-90 seconds after irrigation onset. A statistical analysis with Chi-square test shows that there is no statistical difference between the time of occurrence of the maximum SPV and different thermal irrigation ($p = 0.534$).

Table 3. Time of occurrence of the peak SPV in all patients

Caloric irrigation	< 60 sec		60-90 sec		> 90 sec		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Right cool	6	1.6	55	14.5	34	8.9	95	25
Left cool	12	3.2	50	13.2	33	8.7	95	25
Right warm	5	1.3	57	15	33	8.7	95	25
Left warm	6	1.6	58	15.3	31	8.2	95	25
Total	29	7.6	220	57.9	131	34.5	380	100

Chi-square test ($p = 0.534$).

There was directional preponderance in 26 patients (27.4%), 15 patients with unilateral weakness and 11 patients without significant unilateral weakness. Some patients had pre-existing spontaneous nystagmus before the irrigations. In Figure 2 we displayed an example of spontaneous nystagmus registered with the VNG system.

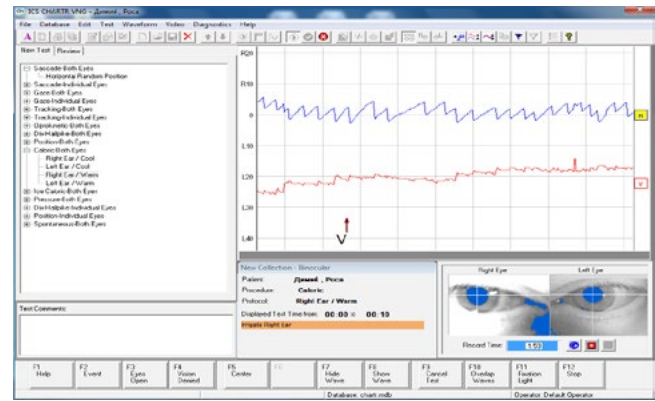


Figure 2. Left-beating spontaneous nystagmus in patient with right unilateral caloric weakness

Peak SPV in patients with unilateral weakness was analyzed separately in ears with weaker response and ears with stronger response (Table 4). We calculated mean and median of the determined maximum SPV.

Table 4. Peak SPV (degrees in seconds) in patients with unilateral weakness

Total response (cool + warm)	Mean ± SD	Median (range)
Ear with weaker response	20.2±19.9	14 (3-89)
Ear with stronger response	52.2±34.8	42 (13-177)

In addition to the asymmetry between the responses from the right and the left ears, there was a big difference between the intensity of the provoked nystagmus in all patients. We displayed an example of provoked nystagmus in patient with normal caloric responses (Figure 3). Peak SPV of the right-beating nystagmus provoked by left ear cool irrigation was 45 degrees per second.

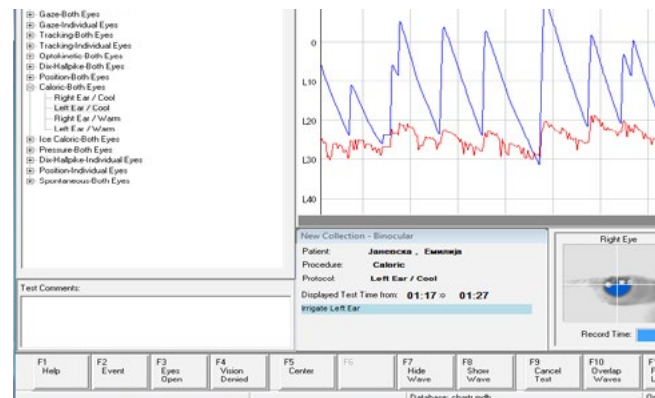


Figure 3. Right-beating nystagmus provoked by left ear cool irrigation

In Figure 4 we displayed VNG results with different caloric responses. Figure 4a represents a normal caloric response. Total right was 42 deg/sec, total left was 46

deg/sec, UW = 5% in the right ear. Figure 4b represents a unilateral weakness. Total right was 22 deg/sec and total left was 49 deg/sec. UW = 38% in the right ear. Figure 4c represents bilateral weakness. Total right was 10 deg/sec and total left was 3 deg/sec.

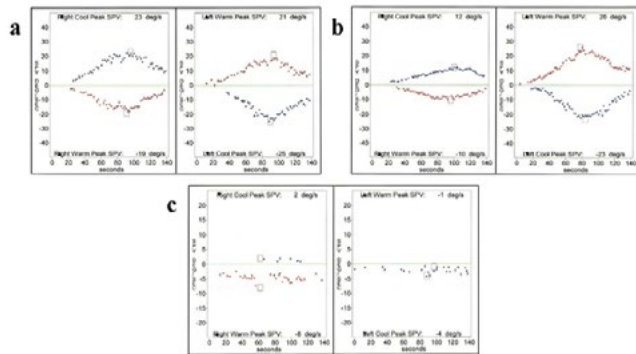


Figure 4. VNG results with different caloric responses: a) normal response, b) unilateral weakness, c) bilateral weakness

Hyperresponsive stimulation was registered only in one patient. Total response from the left ear was 177 deg/sec, with LC peak SPV -72 deg/sec and LW peak SPV 105 deg/sec.

DISCUSSION

We analyzed the peak slow phase velocity of the provoked nystagmus during bithermal caloric test as a part of the VNG test battery and we determined the frequency of VNG abnormalities in patients with vertigo. The literature suggests that VNG is more technologically advanced and advantageous compared to ENG, but ENG is still considered a valuable test in the clinical setting [18].

In our sample unilateral weakness was more common than the bilateral weakness. In majority of patients with vertigo there was no significant asymmetry in responses between the right and the left ear. A unilateral weakness (canal paresis) suggests vestibular lesion on the side of the weakness. A bilateral canal paresis suggests a central or bilateral peripheral vestibular lesion. A hyperactive caloric response suggests a central lesion, except for “acute irritative” stages of peripheral lesions [7]. In our study, hyperresponsive stimulation was registered only in one patient. The findings of BVW in patients with bilateral caloric weakness registered with videonystagmography might be confirmed by other tests such as sinusoidal rotary chair testing or video head impulse test [19].

Cases of unilateral caloric weakness were analyzed in terms of the degree of hearing loss in the affected side.

Majority of patients with unilateral weakness had normal hearing on the side of the weaker caloric response. We did not analyze the results in terms of the etiology of vertigo. Vertigo or sensation of rotation may be associated with many clinical conditions ranging from cochlear condition like Meniere’s disease, vestibular conditions such as vestibular neuritis, benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), labyrinthitis to retrocochlear pathologies such as vestibular schwannoma [20]. Park et al. reported UW in 42.1% of subjects with Meniere’s disease [21]. Molina et al. found canal paresis at first examination in 25% of patients with benign paroxysmal positional vertigo [22]. Yeti er and nce reported 20.4% hypo-excitability in patients with BPPV [23].

In majority of patients in our study peak SPV occurred for 60-90 seconds after irrigation onset. A fully functional peripheral vestibular end organ will respond to stimulation approximately 15-30 seconds after irrigation onset. The peak/maximum response generally occurs 60-90 seconds after irrigation onset [4].

CONCLUSION

Videonystagmography provides a precise measurement of intensity of the provoked nystagmus during the caloric test. The caloric test as a part of the videonystagmography test battery is a useful test in assessment of patients with vertigo because of the possibility to test each labyrinth separately. Unilateral weakness is more common than bilateral weakness. In majority of patients peak SPV occurs from 60 to 90 seconds after irrigation onset.

REFERENCES

- Oliveira LNR, Oliveira CLA, Lopes KC, Ganança FF. Diagnostic assessment of patients with Meniere’s disease through caloric testing and the video-head-impulse test. *Braz J Otorhinolaryngol* 2021; 87(4): 428-33. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.10.008.
- Gonçalves DU, Felipe L, Lima TMA. Interpretation and use of caloric testing. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74(3): 440-6. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30580-2.
- Morrison M, Korda A, Zamaro E, Wagner F, Caversaccio MD, Sauter TC, Kalla R, Mantokoudis G. Paradigm shift in acute dizziness: is caloric testing obsolete? *J Neurol* 2022; 269: 853-60. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10667-7>.
- Bahner C, Petrak M, Beck DL, Smith A. In the trenches, Part 3: Caloric and rotational chair tests. *Hearing Re-*

- view 2013; 3: 1-11.
5. Premachandra P. Special investigations used in the assessment of the dizzy patient. *The Otorhinolaryngologist* 2013; 6(1): 6-14.
 6. Starkov D, Strupp M, Pleshkov M, Kingma H, van de Berg R. Diagnosing vestibular hypofunction: an update. *J Neurol* 2021; 268(1): 377-85. doi: 10.1007/s00415-020-10139-4.
 7. Hathiram BT, Khattar VS. Videonystagmography. *Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal* 2012; 4(1): 17-24. doi:10.5005/jp-journals-10003-1084.
 8. Wallace B, Lifshitz J. Traumatic brain injury and vestibulo-ocular function: current challenges and future prospects. *Eye Brain* 2016; 8: 153-64. <http://dx.doi.org/10.2147/EB.S82670>.
 9. Clercq H, Naudé A, Bornman J. Investigating nystagmus in patient with traumatic brain injury: A systematic review (1996-2016). *S Afr Med J* 2017; 107(11): 957-64. doi: 10.7196/SAMJ.2017v107i11.12472.
 10. Eza-Nuñez P, Fariñas-Alvarez C, Perez-Fernandez N. The caloric test and the video head-impulse test in patients with vertigo. *Int Adv Otol* 2014; 10(2): 144-9. doi: 10.5152/iao.2014.64.
 11. Mohamed ES. Predictors of central vestibular disorders from videonystagmography tests. *Egypt J Otolaryngol* 2016; 32: 202-9. doi: 10.4103/1012-5574.186534.
 12. Mekki S. The role of videonystagmography (VNG) in assessment of dizzy patient. *Egypt J Otolaryngol* 2014; 30: 69-72. doi: 10.4103/1012-5574.133167.
 13. Shah S, Vishwakarma R. Role of videonystagmography (VNG) in Epley's maneuver. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2014; 3: 311-7. <http://dx.doi.org/10.4236/ijohns.2014.36056>.
 14. Blakley BW, Chan L. Methods considerations for nystagmography. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 44: 25. doi: 10.1186/s40463-015-0078-2.
 15. Hain TC, Cherchi M, Yacovino DA. Bilateral vestibular weakness. *Front Neurol* 2018; 9: 344. doi: 10.3389/fneur.2018.00344.
 16. Felipe L, Staggs A, Hunnicutt S. Can type of dizziness influence the vestibular caloric test result? *J Prim Care Community Health* 2021; 12: 1-6. doi: 10.1177/21501327211030120.
 17. Otometrics. ICS Chartr 200 VNG/ENG User Manual. Retrieved from: https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2021-08/7-60-0810-EN_11. PDF. [Accessed 18 July 2022].
 18. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF. Electronystagmography versus videonystagmography. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76(3): 399-403.
 19. Strupp M, Kim J-S, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, Della Santina CC, Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017; 27: 177-89. doi: 10.3233/VES-170619.
 20. Valame DA, Nandapurkar P. Audiovestibular test battery approach in patients with vertigo. *Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal* 2012; 4(1): 5-16. doi: 10.5005/jp-journals-10003-1083.
 21. Park HJ, Migliaaccio AA, Della Santina CC, Minor, Carey JP. Search-coil head-thrust and caloric tests in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(8): 852-7.
 22. Molina MI, López-Escámez JA, Zapata C, Vergara L. Monitoring of caloric response and outcome in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2007; 28: 798-800.
 23. Yetişer S, İnce D. Caloric analysis of patients with benign paroxysmal positional vertigo. *J Int Adv Otol* 2017; 13(3): 390-3. doi: 10.5152/iao.2017.3312.

Conflict of interest: None declared.

REVASKULARIZIMI PERKUTAN PRIMAR NË PACIENTËT ME INFARKT AKUT MIOKARDI: A NDIKOHET ECURIA KLINIKE AFATSHKURTËR NGA MOMENTI I PARAQITJES NË SPITAL?

Elvis Pavli¹, Anila Skënderi², Ilir Sharka³, Armand Gjani³, Artan Kristo³

¹Fakulteti i Mjekësisë, Departamenti i Sëmundjeve të Zembrës dhe Enëve të Gjakut, Universiteti i Mjekësisë, Tiranë

²Spitali Rajonal Memorial, Fier, Shqipëri

³Shërbimi Kardiologji II, Qendra Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tiranë, Shqipëri

Autor korrespondues

Dr. Elvis Pavli

Fakulteti i Mjekësisë, Departamenti i Sëmundjeve të Zembrës dhe Enëve të Gjakut, Universiteti i Mjekësisë Tiranë

Rr. e Dibrës 371, Tiranë, Shqipëri

Email: elvis.pavli@umed.edu.al

Tel. +355 68 20 85 835

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 273-279

PËRMBLEDHJE

QËLLIMI: Vlerësimi i lidhjes ndërmjet kohës së paraqitjes së pacientit në reanimacionin e kardiologjisë (orari zyrtar i punës apo orari jozyrtar) me rezultatet klinike afatshkurtra në pacientët e prezantuar me infarkt akut të miokardit (STEMI) dhe të trajtuar me angioplastike primare (PPCI).

METODA: 308 pacientë të prezantuar me STEMI në reanimacionin e kardiologjisë (CCU), në periudhën maj-dhjetor 2020. U vlerësua koha nga fillimi i simptomave deri në prezantimin në CCU, koha nga prezantimi në CCU deri në hyrjen në sallën e hemodinamikës, karakteristikat bazale dhe ecuria klinike afatshkurtër e pacientëve. Orari zyrtar u përkufizua si prezantimi në CCU nga e mërkura në të premte, në fashën orare 8:00 -15:30 dhe orari jozyrtar i prezantimit u përkufizua si fasha orare pas orës 15:30 në ditët e javës, në fundjava dhe ditët e pushimeve zyrtare. U vlerësua ecuria klinike, vdekshmëria spitalore, 1 dhe 3 mujore nga çdo shkak.

REZULTATET: U prezantuan gjatë orarit zyrtar të punës 75 pacientë (24.35%), dhe jashtë orarit zyrtar të punës 233 pacientë (75.65%). Vlera mesatare e kohës nga fillimi i simptomave deri në prezantimin në CCU dhe nga prezantimi në CCU deri në hyrjen në sallën e hemodinamikës ndryshonte midis orarit zyrtar dhe jozyrtar (4 orë vs. 6 orë; p 0.1104; dhe 1.5 orë vs. 1 orë; p 0.1428). Nuk kishte ndryshime statistikisht të rëndësishme midis dy grupeve, në lidhje me vdekshmërinë spitalore dhe atë afatshkurtër.

KONKLUZIONI: Pacientët e paraqitur me STEMI dhe të trajtuar me PPCI gjatë orarit zyrtar të punës dhe gjatë orarit jozyrtar kishin rezultate klinike afatshkurtra të ngjashme.

Fjalë kyçe: infarkt miokardi, revaskularizim perkutan primar, orari zyrtar i punës, vdekshmëri.

HYRJA

Mungesa në Shqipëri e një studimi vlerësues të lidhjes ndërmjet kohës së paraqitjes së pacientit me diagnozën e

STEMI-t në spital (orari zyrtar apo orari jozyrtar i punës) të trajtuar me PPCI dhe rezultateve klinike afatshkurtra, çoi në ndërmarrjen e nismës së realizimit të këtij studimi në shërbimin e kardiologjisë në QSUT, shërbimi i vetëm

publik në Shqipëri me ofrimin e shërbimit të PPCI 24 orë në 7 ditë të javës. Disa studime të ngjashme janë realizuar në qendra të ndryshme spitalore në botë, të cilat do të shërbejnë për një krahasim të rezultateve me studimin tonë. Koha e realizimit të këtij studimi përkon me kohën e pandemisë së COVID-19, e cila ka ndikuar në botë dhe tek ne në incidencën e STEMI-t, paraqitjen ose jo në spital të pacientëve me STEMI të mundshëm dhe në mënyrën e trajtimit apo menaxhimit të pacientëve me STEMI. Në një studim oservacional retrospektiv me 781 pacientë të realizuar në Shqipëri, QSUT, në kohën e karantinës në vendin tonë, mars-prill 2020, u vu re një rënie sinjifikante e hospitalizimeve të pacientëve me sindrom koronar akut dhe procedurave invazive revaskularizuese, ndërsa u rrit përqindja e vdekjeve krahasuar me të njëjtën periudhë të vitit 2019. Sëmundja ishemike e zembrës është në botë shkaku më i zakonshëm i vdekjes. Mortaliteti i sëmundjes ishemike të zembrës ka pasur një tendencë drejt rënies në tre dekadat e fundit. SIZ është përgjegjëse për 1.8 milion vdekje në vit ose 20% të të gjithë vdekjeve në Europë. Përqindja e pacientëve me sindrom koronar akut të cilët janë STEMI varion nga 29 - 47%. Incidenca e STEMI -t në vendet europiane varion nga 43 në 144 për 100.000 banorë në vit. STEMI mbetet një problem madhor i shëndetit publik në botën e industrializuar dhe është në rritje në vendet në zhvillim pavarësisht ecurisë në diagnozë dhe trajtim.

METODAT

Plani i studimit dhe popullata e pacientëve

Morën pjesë në studim pacientët e paraqitur me STEMI në reanimacionin e kardiologjisë në QSUT nga 28 maji në 15 dhjetor 2020.

STEMI u përcaktua si prania e dhimbjeve të kraharorit ose simptomave të ishemisë miokardiale, të lidhura me një ndryshim të ri në elektrokardiografi të segmentit ST (ngritje në pikën J të paktën 0.2mV në V1,V2 dhe V3 dhe të paktën 0.1mV në të paktën dy lidhje të njëpasnjëshme, ose bllok i ri i degës së majtë), e lidhur me rritjen e enzimave kardiake.

U grumbulluan të dhënat demografike të pacientëve, analizat laboratorike dhe ekokardiografike në prezantim si dhe trajtimi me medikamente para prezantimit në spital.

U regjistrua koha nga fillimi i simptomave deri në prezantimin në CCU dhe koha nga CCU deri në hyrjen në sallën e hemodinamikës.

Pas angiografisë u morën rezultatet e shtrirjes së sëmundjes së arterieve koronare dhe fluksi TIMI i enës përgjegjëse për infarktin.

U realizua ndjekja intraspitalore dhe 1 e 3 mujore e ecurisë klinike dhe mortalitetit.

Ndjekja post hospitalizimit u bë nëpërmjet një pyetësi me marrjen në telefon me numrat e kontaktit të marra nga kartela klinike.

Kriteret për shokun kardiogjen përfshinin një presion arterial sistolik më të ulët se 90 mmHg ose përdorimin e terapisë me katekolamina për të mbajtur një presion sistolik të paktën 90 mmHg.

Qëllimi kryesor: Të krahasoheshin rezultatet klinike intraspitalore, një dhe tremujore ndërmjet kohëve të prezantimit, në orarin zyrtar krahasuar me atë jozyrtar të punës.

Qëllimi i dytë: Krahasimi i vonësve në kohë në menaxhimin terapeutik ndërmjet dy grupeve të pacientëve.

Kriteret e përjashtimit nga studimi:

1. Pacientët e prezantuar me STEMI dhe gjendje febrile.
2. Pacientët të cilët ishin të dyshimte/pozitivë për infektionin COVID-19.
3. Pacientët e prezantuar si STEMI mbi 48 orë.
4. Pacientët të cilët nuk firmosën konsentin.
5. Pacientët të cilët bënë exitus para propozimit të angiografisë.

Përkufizimi i kohës së prezantimit dhe vonësve në trajtim

Koha e prezantimit u konsiderua ardhja e pacientit në reanimacionin e kardiologjisë (CCU). Pranimi në orarin zyrtar të punës u përkufizua si pranimi nga e hëna në të premte, nga ora 8:00 në orën 15:30 dhe në orarin jozyrtar gjatë shërbimit të rojeve (15:30-8:00), fundjavat dhe ditët e pushimeve zyrtare. Koha nga fillimi i simptomave deri në prezantimin në CCU dhe koha nga prezantimi në CCU deri në hyrjen në sallën e hemodinamikës u vlerësuan.

Analiza statistikore

Për variablat e vazhduar u paraqitën vlerat mesarare \pm deviacioni standard (SD) ose vlera mediane me diapazonin interkuartil (25%-75%); për variablat kategorike u paraqitën përqindjet përkatëse. Krahasimi

i karakteristikave (variableve) të vazhduar demografike e klinike midis dy grupeve u realizua me t-testin ose Testin e Fisherit, ndërsa ata kategorike me testin χ^2 . Krahasimi i intervaleve kohore u realizua me testin Ëilcoxon ranksum. Analizat e mbijetesës midis dy grupeve (orari zyrtar/jozyrtar) u realizuan me metodën KaplanMeier për intervalin e analizes 1 dhe 3 mujore. Analiza univariate dhe multivariate e regresionit të Cox u përdor për të identifikuar prediktorët e pavarur të vdekshmërisë spitalore dhe 1 e 3 mujore. Eventet (vdekjet) e lidhura u menaxhuan duke vlerësuar riskun konsektiv nëpërmjet metodës marginale ekzakte me përdorimin e peshimit probabilitar (sipas Efron). Variablat që treguan nivel sinjifikance të mjaftueshme (vlera $P < 0.1$) në analizën univariate u përfshinë në modelet e analizës multivariate. Testimi i konsiderimit të riskut proporcional në modelin multivariat u vlerësua nëpërmjet rezidualeve të Schoenfeld. Vlerësimi i pershtatjes së përgjithshme të modelit (saktësisë) u realizua me anë të rezidualeve të Cox-Snell. Për të gjithë testet u konsiderua një nivel i gabimit alfa 5%.

REZULTATET

Të dhënat demografike të popullatës së studimit.

Tabela 1. Të dhënat demografike të popullatës së studimit sipas orarit të prezantimit.

	Totali (n = 308)	Në orarin zyrtar (n = 75; 24.35%)	Jashtë orarit zyrtar (n = 233; 75.65%)	Vlera e p
Te dhenat demografike				
Mosha, (vite)(SD)	63.97 (11.2)	63.37±10.8	64.17 ±11.3	0.58
Gjinia, (meshkuj) (%)	250 (81.17)	64 (85.33)	186 (79.83)	0.289
Hipertensioni, (%)	221 (71.75)	51 (68)	170 (72.96)	0.406
Diabeti, (%)	89 (28.9)	23 (30.67)	66 (28.33)	0.697
Dislipidemia, (%)	117 (37.98)	29 (38.7)	88 (37.8)	0.889
Historia familjare per SAK, (%)	32 (10.4)	6(8)	26 (11.16)	0.436
Duhanpires, (%)	113 (36.7)	31 (41.33)	82 (35.19)	0.337
Semundje renale kronike, (%)	13 (4.2)	6 (8)	7 (3)	0.092
IM imeparshem, (%)	25 (8,12)	8 (10.67)	17 (7.3)	0.353
PCI/CABG imeparshem, (%)	30 (9.74)	11 (14.67)	19 (8.15)	0.098

Në këtë studim morën pjesë 308 pacientë të prezantuar me STEMI në CCU, nga të cilët 75 pacientë u prezantuan

në orarin zyrtar të punës (24.35%) dhe 233 pacientë u prezantuan jashtë orarit zyrtar të punës (75.65%). Mosha mesatare e pacientëve në studim ishte 63 vjec, pa diferenca në moshë ndërmjet dy grupeve të studimit. Pacientët meshkuj përbënin 81.17% të pacientëve të përfshirë në studim, por pa ndryshime ndërmjet dy grupeve të studiuara. Hipertensioni ishte patologjia mbizotëruese, e pranishme në 71.75% të pacientëve, e ndjekur nga dislipidemia, e pranishme në 37.98% të pacientëve. 28.9% e pacientëve ishin diabetikë dhe 4.2% të njohur me sëmundje renale kronike. 36.7% ishin fumator dhe 32% kishin hereditet për SAK. Vetëm 8.12% ishin të njohur për SAK dhe 9.74% ishin pacientë të trajtuar më parë me CABG. Nuk u vunë re ndryshime sinjifikante ndërmjet grupit të orarit zyrtar të punës krahasuar me atë jozyrtar në të dhënat e mësipërme.

Të dhënat klinike në prezantimin në CCU.

Numri i pacientëve të vlerësuar në prezantim si shok kardiogjen ishte 6 (1.95%), nga të cilët 5 pacientë (2.15%) u prezantuan jashtë orarit zyrtar dhe 1 pacient (1.34%) në orarin zyrtar, pa diferencë statistikisht të rëndësishme midis dy grupeve (p 0.6598). Pacientët e prezantuar me klasën Killip mbi 2 përbënin 29.5%. Fraksioni i ejsionit nuk u pa të kishte diferenca midis dy grupeve.

Vonesa në kohë drejt trajtimit.

Tabela 2. Vonesa në kohë drejt trajtimit me PPCI (dhimbje-CCU-PPCI/on-off hour).

	Totali (n = 308)	Në orarin zyrtar (n = 75; 24.35%)	Jashtë orarit zyrtar (n = 233; 75.65%)	Vlera e p
Vonesa në kohë drejt trajtimit				
PCI primare, (%)	287 (93.18)	66 (88)	221 (94.85)	0.041
Koha nga dhimbja - CCU, orë (median) (iqr 25,75)	5.5 (3 - 9)	4 (2.5 - 8)	6 (3.5 - 10)	0.1104
Koha nga CCU - PCI, orë (median) (iqr 25,75)	1.5 (1 - 2)	1.5 (1 - 2.5)	1 (1 - 2)	0.1428

Pacientët të cilët kryen PPCI përbënin 93.18% (pjesa tjetër e pacientëve janë lënë trajtim konservativ, me indikacion CABG). U vu re diferencë statistikisht e rëndësishme ndërmjet dy grupeve përsa i përket PPCI. 88% e pacientëve të paraqitur në orarin zyrtar realizuan PPCI krahasuar me 94.85% në orarin jozyrtar, (p 0.041).

Koha mesatare nga momenti i fillimit të simptomave deri në prezantimin në CCU ishte 5.5 orë, 4 orë në grupin e orarit zyrtar dhe 6 orë në grupin e orarit jozyrtar.

Pacientët vonoheshin më shumë në prezantimin në CCU jashtë orarit zyrtar të punës, me diferencë statistikiqsh jo të rëndësishme midis grupeve. Koha mesatare në orë nga momenti i prezantimit në CCU deri në hyrjen në sallën e hemodinamikës ishte 1.5 orë; 1.5 orë në orarin zyrtar dhe 1 orë jashtë orarit zyrtar, me diferencë statistikiqsh jo të rëndësishme midis grupeve. Si përfundim pacientët vonoheshin 0.5 orë më shumë për kryerjen e angiografisë së urgjencës në orarin zyrtar krahasuar me orarin jozyrtar.

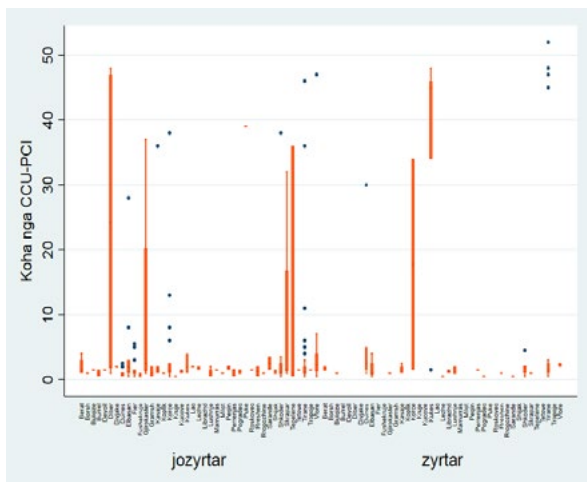
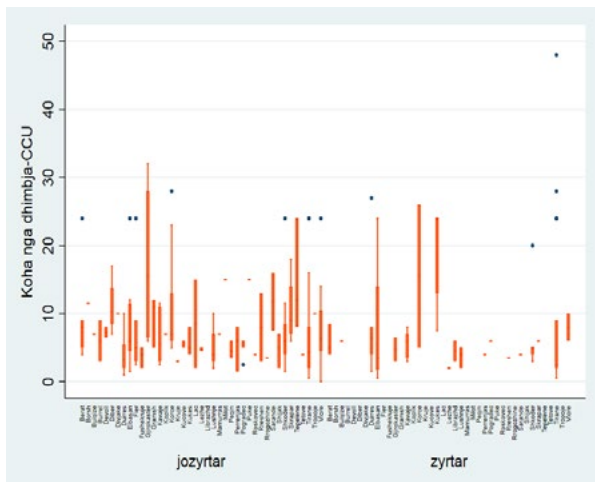


Figura 1. Koha nga fillimi i simptomave deri në prezantimin në CCU dhe nga CCU deri në sallën e hemodinamikës, në lidhje me vendbanimin, sipas orarit të prezantimit.

Vihet re një kohë më e gjatë deri në prezantimin në CCU për pacientët me vendbanime në distancë më të largët nga Tirana si: Gjirokastrë, Tepelenë, Korçë të ardhur në orarin jozyrtar. Vonesë më e madhe për kryerjen e PPCI në orarin jozyrtar u vu re për pacientët e ardhur nga Dibra, Gjirokastra, Tepelena e Skrapari. Pacientët e ardhur nga Korça e Kukësi në orarin zyrtar u vonuan më

shumë në kryerjen e PPCI.



Figura 2. Matrica e Scatterplot, evidenti i raporteve midis variablave.

Nga matrica scatterplot e mësipërme evidentohe raportet midis variablave: largësia (km) prej vendbanimit të pacienteve dhe kohëzgjatjes së ishemiisë (vonesa e pacientit dhe vonesa interspitalore dhe intraspitalore), vlerës së troponinës në hospitalizim, fraksionit të ejectionit dhe kohës së vdekjes gjatë intervaleve të ndjekjes 1 mujor e 3 mujor. Mund të identifikohen korrelacione pothuajse lineare midis largësisë dhe kohës nga dhimbja në prezantim, fraksionit të ejectionit dhe kohës së vdekjes brenda 1 muaji.

Shtrirja e sëmundjes së arterieve koronare.

Shtrirja e sëmundjes së arterieve koronare është një nga faktorët kyç të rezultateve klinike të pacientëve të prezantuar me SAK. Pjesa më e madhe e pacientëve kishin shtrirje dyvazale të sëmundjes (37.01%), të pasuar nga trivazalët (32.47%) dhe njëvazalët (28.9%). Pacientët me përfshirje të trunkut komun përbënin 8.77%. 5 pacientë, 1 në orarin zyrtar dhe 4 jashtë orarit zyrtar rezultuan STEMI pa stenoza të arterieve koronare. Nuk u vunë re diferencat të rëndësishme në shtrirjen e sëmundjes së arterieve koronare midis dy grupeve të studiuara.

Ecuria klinike afatshkurtër.

Tabela 3. Vlerësimi i ecurisë klinike afatshkurtër të pacientëve sipas orarit të prezantimit.

Ecuria klinike	Totali (n = 308)	Në orarin zyrtar (n = 75; 24.35%)	Jashtë orarit zyrtar (n = 233; 75.65%)	Vlera e p
Insuficiencë kardiake pas hospitalizimit, (%)	39 (12.66)	10 (13.33)	29 (12.45)	0.841
Klinikë anginoze rekurente pas hospitalizimit, (%)	31 (10.06%)	7 (9.33)	24 (10.3)	0.809
Konsulta ambulatorë pas hospitalizimit, (%)	233 (76.3)	59 (78.67)	176 (75.54)	0.579
Komplianca me terapinë ambulatorë, (%)	299 (97.08)	73 (97.33)	226 (97)	0.880
Vdekjet, (%)	30 (9.74)	8 (10.67)	22 (9.44)	0.756
Vdekjet intraspitalore, (%)	17 (5.52)	3 (4)	14 (6.01)	0.771
Vdekjet brenda 1 muaji	24 (7.79)	6 (8)	18 (7.73)	0.938
Vdekjet brenda 3 muajsh	30 (9.74)	8 (10.67)	22 (9.44)	0.756
AVC, (%)	5 (1.62)	1 (1.33)	4 (1.72)	1.000
Trombozë intrastent, (%)	6 (1.95)	2 (2.67)	4 (1.72)	0.636
IAM, (%)	9 (2.92)	3 (4)	6 (2.58)	0.459

Për vlerësimin e ecurisë klinike të pacientëve u përdor një pyetësor mbi bazën e të cilit u pyetën pacientët ose të afërmit e tyre në numrat e kontaktit të marra nga kartela klinike. Nga të dhënat e grumbulluara rezultoi se 12.66% të pacientëve kishin shenja të insuficiencës kardiake pas hospitalizimit, 10.06% referuan për klinikë anginoze dhe 76.3% kishin realizuar konsulta ambulatorë me kardiologun pas hospitalizimit. Pacientët ishin kompliant me mjekimin në 97.08% të rasteve. Mortaliteti i pacientëve të paraqitur me STEMI ishte 9.42%; mortaliteti intraspitalor 5.84%; mortaliteti 1 mujor 7.79% . Nuk u vunë re diferenca statistikisht të rëndësishme ndërmjet dy grupeve përsa i takon mortalitetit dhe ecurisë klinike afatshkurtër.

Vlerësimi i eventeve madhore.

Tabela 4. Vlerësimi i eventeve madhore të pacientëve sipas orarit të prezantimit.

*Eventet madhore përfshijnë IAM dhe/ose trombozë intrastent dhe/ose AVC.

	Totali (n = 308)	Në orarin zyrtar (n = 75; 24.35%)	Jashtë orarit zyrtar (n = 233; 75.65%)	Vlera e p
Evente madhore, (%)*				0.564
Pa evente	274 (88.96)	67 (89.33)	207 (88.84)	
1 event	26 (8.44)	5 (6.67)	21 (9.01)	
2 evente	2 (0.65)	1 (1.33)	1 (0.43)	
3 evente	6 (1.95)	2 (2.67)	4 (1.72)	

Eventet madhore (IAM dhe/ose trombozë intrastent dhe/ose AVC) të vlerësuara midis grupeve nuk u pa të kishin diferenca statistikisht të rëndësishme. 8.44% e pacientëve rezultuan të kishin një event madhor, 0.65% rezultuan me dy evente madhore dhe 1.95% me tri evente madhore.

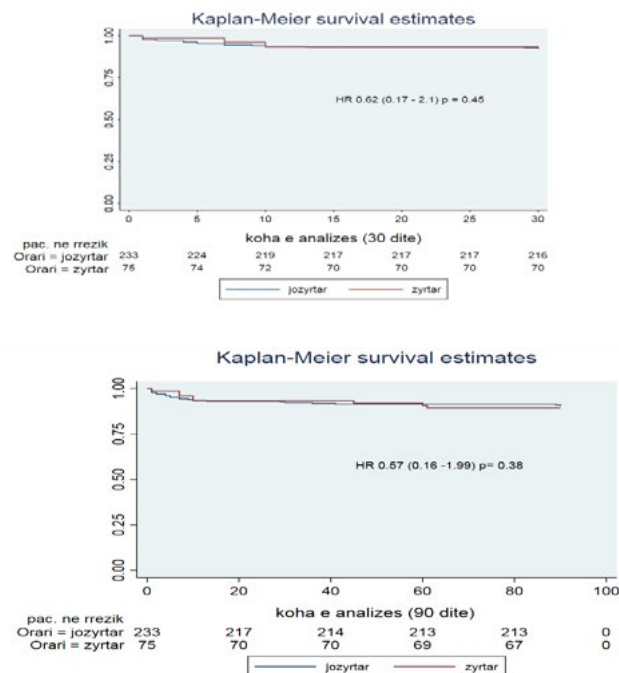


Figura 3. Vlerësimi i mbijetesës njëmuajore dhe tremujore me kurbat e Kaplan Meier-it.

Nuk u vu re diferenca statistikisht e rëndësishme midis grupeve të orarit zyrtar dhe jozyrtar në mortalitetin njëmuajor dhe tremujor referuar kurbave të Kaplan Meier-it, (p 0.45; p 0.38).

Faktorët parakallzues të vdekshmërisë intraspitalore dhe tremujor. Në analizën multivariate PCI/CABG i mëparshëm, IM i mëparshëm, përdorimi i mëparshëm i betablokuesve, antiagregantëve dhe statinave rezultoi me ndërveprim midis tyre (vlera e p për ndërveprimin 0.0001). Nga analiza multivariate rezultoi se moshë ishte një faktor parakallzues i vdekshmërisë; influenca e saj relative sipas orarit të prezantimit ndryshon jo njësoj për grupmosha të ndryshme në orarin jozyrtar dhe zyrtar (Figura 4).

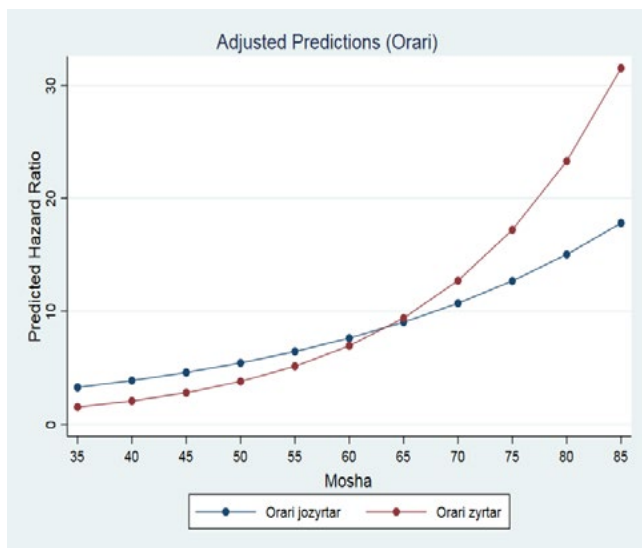


Figura 4. Influenca e ndryshme e moshës në mortalitet sipas orarit të prezantimit.

Faktorët parakallzues të vdekshmërisë intraspitalor të cilët kishin sinjifikancë statistikore.

Me rritjen e moshës çdo vit u vu re rritje me 3% e mortalitetit. Gjithashtu rezultati i pasuksesshëm i revaskularizimit nëpërmjet PCI rezulton një faktor i rëndësishëm prediktiv i mortalitetit intraspitalor (rritje 15 here e rrezikut). Për çdo rritje me 10% të fraksionit të ejeksionit ulej mortaliteti me afersisht 15%. Klasa Killip II dhe IV rrisnin mortalitetin me 18 dhe 23 here përkateisht, ndërsa shoku kardiogjen e rriste mortalitetin 29 herë. Nga markerët laboratorikë me vlerë parakallëzuese të pavarur për mortalitetin gjatë hospitalizimit ishin kreatinina dhe troponina e rritur në shtrim.

Faktorët prediktiv të vdekshmërisë tre mujore me sinjifikancë statistikore.

Faktorë prediktivë të vdekshmërisë gjatë ndjekjes 3 mujore rezultuan moshë (rritje 3% për çdo vit), stenoza e trungut komun (rritje rrezikun 3.9 here), fraksioni i ejeksionit për çdo rritje me 10% ulet rreziku i mortalitetit

10%, shoku kardiogjen (rritje rrezikun rreth 14 herë), gjithashtu kreatinina, troponina e rritur dhe prania e anemisë.

DISKUTIME

Pacientët e prezantuar me infarkt akut të miokardit në reanimacionin e kardiologjisë në QSUT gjatë orarit jozyrtar kishin karakteristika të ngjashme demografike, klinike, vonesë kohore totale në trajtim dhe pa diferenca në trajtim mjekësor paraspitalor me pacientët e paraqitur me STEMI gjatë orarit zyrtar të punës në CCU, QSUT.

Barazia në trajtim çon dhe në ecuri klinike dhe mortalitet afatshkurtër të ngjashëm midis dy grupeve kur i nënshtrohen angioplastikës primare.

Rezultate të ngjashme janë vënë re dhe në studime të ndryshme të realizuara në vende të tjera:

Në një studim të ngjashëm të realizuar në një spital universitar në Paris³, Francë, me 2167 pacientë të prezantuar me STEMI dhe të trajtuar me PPCI, 48.3% e pacientëve u paraqitën në orarin zyrtar dhe 51.7% në orarin jozyrtar. Të dhënat i përkisnin kohës nga janari 2003 deri në shtator 2013. Me prezencën e një sistemi të mirëorganizuar netëorku, nuk u vu re lidhje midis kohës së prezantimit të pacientëve në orarin zyrtar apo jozyrtar me mortalitetin intraspitalor apo njëvjecar. U vu re lidhje me përmirësimin e mortalitetit në pacientët e trajtuar në dalje me ACEI dhe betablokues. Në një studim tjetër, prospektiv të realizuar në periudhën kohore korrik 2012 deri në mars 2014 në Japoni⁴, u vu re që paraqitja e pacientëve me IAM në orarin jozyrtar nuk kishte ndikim në mortalitetin intraspitalor. Studimi u realizua nga mbledhja e 3283 pacientëve me IAM nga 28 institucione mjekësore, ku 52% ishin prezantuar në orarin jozyrtar. Në studimin tonë përqindja më e madhe e pacientëve ishin prezantuar në orarin jozyrtar (75.65%). U vu re se mediana kohore e prezantimit në spital ishte më e shkurtër në pacientët e orarit jozyrtar, në ndryshim nga studimi ynë. Pacientët e paraqitur në oraret jozyrtare ishin pacientë më tepër të trajtuar me trombolizë, një mungesë e vënë re në realizimin e studimit tonë. Përqindja e mortalitetit spitalor për grupet “on-off” ishte e krahasueshme (6.8 me 6.2% me p 0.39), pra sipas analizës së regresionit logistik multivariate, prezantimi “off hour” nuk ishte i lidhur në mënyrë sinjifikante me mortalitetin spitalor. Faktorët prediktiv të mortalitetit spitalor kishin të bënin me moshën, sëmundjen renale kronike, klasën Killip^{3/4} dhe me vlerën e lartë të CK në prezantim.

Në një studim retrospektiv cohort observacional në Kinë me 1594 pacientë me STEMI, 56.65% e pacientëve ishin paraqitur “off hour”. Nuk u vu re një lidhje ndërmjet kohës së prezantimit dhe mortalitetit intraspitalor dhe afatgjatë. Në një analizë të subgrupeve u vu re një lidhje me mortalitetin afatgjatë në nëngrupin me risk të lartë sipas pikezimit të riskut TIMI. Një mortalitet më i lartë afatgjatë u vu re në grupin e prezantuar në “off hour” për pacientët me risk të lartë, por jo për pacientët me risk të ulët në të moderuar sipas pikëzimit TIMI. Pacientët e paraqitur “off hour” ishin pacientë që kishin realizuar më tepër trombolizë, të cilët nuk u përfshinë në studim, pasi fibrinoliza bënte pjesë në kriteret përjashtuese. Pas analizës multivariate të regresionit u vu re një lidhje në mënyrë sinjifikante me përqindjen më të lartë të MACE-ve në pacientët e paraqitur “off hour”.

KONKLUZIONE

Koha e prezantimit në reanimacionin e kardiologjisë në QSUT, në orarin zyrtar apo në orarin jozyrtar të punës të pacientëve me STEMI nuk lidhej me diferenca statistikisht të rëndësishme në ecurinë klinike apo mortalitetin afatshkurtër të pacientëve.

Mortaliteti i pacientëve me STEMI është i lidhur kryesisht me severitetin e prezantimit klinik në ardhjen në CCU.

Objektiv i rëndësishëm mbetet reduktimi i kohës totale të ishemiës, si koha e varur nga pacienti dhe ajo e varur nga sistemi shëndetësor.

REFERENCA

1. Borja Ibanez, Stefan James et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set 12th Edition. Peter Libby, Robert Bonow Hardcover ISBN: 9780323824675
3. Benoit Lattuca et al. On- Versus Off-Hours Presentation and Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv . 2019 Nov 25;12(22):2260-2268. doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.017. Epub 2019 Oct 30
4. Manabu Ogita et al. Off-hours presentation does not affect in-hospital mortality of Japanese patients with acute myocardial infarction: J-MINUET substudy (MD)a, J Cardiol. 2017 Dec;70(6):553-558. doi: 10.1016/j.jcc.2017.05.006. Epub 2017 Jul 3.
5. Jin Geng et al. Outcomes of off- and on-hours admission in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention A retrospective observational cohort study Medicine (Baltimore). 2016 Jul; 95(27): e4093
6. Ruchira Glaser et al. Factors Associated With Poorer Prognosis for Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention During Off-Hours Biology or Systems Failure? JACC Cardiovasc Interv. 2008 Dec; 1(6): 681–688
7. Panayotis K. Vlachakis et al. Concerns for management of STEMI patients in the COVID-19 era: a paradox phenomenon. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50(4): 809–813
8. Peter J McCartney, Colin Berry. Redefining successful primary PCI Peter J. Eur Heart J Cardiovasc Imaging . 2019 Feb 1;20(2):133-135

КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДИЈАГНОЗА НА ALK МУТАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО НЕСИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Ирфан Исмаили¹, Ангела Дебрешлиоска¹, Симонида Црвенкова², Магдалена Богдановска-Тодоровска³,
Гордана Петрушевска³

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија – Скопје

²ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија – Скопје

³Институт за патологија- Скопје

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 280-287

АБСТРАКТ

Карциномот на белите дробови преставува најчестиот причинител за смрт поврзана со малигни болести во светот. Околу 80-85% од сите белодробни карциноми се од типот на неситноклеточен белодробен карцином (НСКБК), додека околу 15% отпаѓаат на ситноклеточните карциноми на белите дробови. Кај неситноклеточниот карцином, сквамозниот карцином е застапен со околу 25-30%, крупноклеточниот со 10-15%, додека на аденокарциномот отпаѓаат околу 40% од НСКБК. Група на пациенти со неситноклеточен белодробен карцином имаат тумор кој содржи инверзија во хромозом 2 која се состои од јукстапозициониран на 5' крајот од ехинодермниот микротубул асоциран протеин 4 (EML4) ген со 3' крајот од анапластичниот лимфома киназа ген (ALK), резултирајќи со новодобиен фузионен онкоген EML4-ALK. ALK преуредувања на генот или добиените фузиони протеини може да се детектираат во тумороски примероци користејќи флуоресцентна ин ситу хибридизација (FISH), имунохистохемија (ИНС), реверзна полимераза транскриптаза ланчана реакција на cDNA (RT-PCR) или следна генерација на секвенционирање (NGS). Цели: Да се изврши тестирање за ALK мутации кај пациенти со докажан НСКБК со флуоресцентна in situ хибридизација и имунохистохемија. Да се одредат клиничко патолошките карактеристики на пациентите со НСКБК со и без преуредување на ALK. Да се утврди стадиумот на болеста одреден со радиолошка ТНМ класификација кај пациентите со и без преуредување на ALK. Материјал и методи: Студијата преставува проспективна студија спроведена на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија и Институтот за патологија, Медицински факултет - Скопје во период од 1 година. За одредување на мутација на ALK генот, ткивните примероци беа обработени со FISH за кои се користи идентична ДНК проба. Резултатите од ALK мутацијата добиени со FISH метода беа обработени и со имунохистохемиска анализа. Во студијата беа обработени и клинички податоци за пациентот и одредување на стадиумот на болеста со радиолошка ТНМ класификација (одредена со КТ на граден кош и медијастинум со контраст). Резултати: Во оваа студија, ја проценивме преваленцата на ALK преуредување која исто така е 5%. Откривме дека помладата возраст, преобладајќи на непушачите и болеста во подоцнежните стадиуми се статистички различни помеѓу пациентите со ALK-преуредување и без ALK-преуредување каде што доминираат постари пациент и пушачи. Еден од впечатливите наоди на оваа студија е дека туморите со ALK-преуредување во сите случаи беа од типот аденокарцином.

Клучни зборови: НСКБК, ALK, FISH, ИНС

ВОВЕД

Карциномот на белите дробови преставува најчестиот причинител за смрт поврзана со малигни болести во светот (1). Инциденцијата на белодробниот карцином варира зависно од полот и расата. Двојно е поголема кај мажи, иако во последните години се забележува значителен пад на инциденцијата кај мажите, додека стапката кај жени во последната деценија расте. Околу 80-85% од сите белодробни карциноми се од типот на неситноклеточен белодробен карцином (НСКБК) (2,3), додека околу 15% отпаѓаат на ситноклеточните карциноми на белите дробови. Кај неситноклеточниот карцином, сквамозниот карцином е застапен со околу 25-30%, крупноклеточниот со 10-15%, додека на аденокарциномот отпаѓаат околу 40% од НСКБК, а неговата инциденција расте во повеќето развиени земји. Приближно 85% од карциномите на белите дробови е предизвикано од пушењето, а останатите се поврзани со фактори како што се индивидуалната генетика, радонот, азбестот и изложеноста на загадениот воздух (4). Повеќето НСКБК се дијагностицираат во напредна фаза, клинички се агресивни и имаат висок метастатски потенцијал. Така, НСКБК има лоша прогноза, при што поголемиот дел од новодијагностицираните лица преживуваат помалку од една година, а петгодишната стапка на преживување е 16% (5). Дополнително, сегашните хемотерапевтски режими имаат ниска ефикасност. На пример, пациентите со нетретиран напреден НСКБК имаат просечно преживување од 7 месеци, додека оние третирани со тековни режими со двојна хемотерапија имаат просечно преживување од 8 до 12 месеци.

Во текот на изминатите десет години, интензивното истражување на механизмите на канцерогенеза и малигна прогресија откри дека ~ 140 гени се изменети кај човечките малигни заболувања, функционирајќи како „мутации на двигател“ кои иницираат и одржуваат малигнитет (6). Додека повеќето малигни тумори на возрасни носат 33-66 мутации на двигател, NSCLC носат ~ 200 мутации, веројатно поради нивното појавување во позадина на изложеност на мутаген од чад од цигари. Не е изненадувачки што карциномот на белите дробови кај непушачите имаат 10 пати помалку мутации од оние кај пушачите (7). Во моментов, најмалку осумнаесет различни мутации на двигател се идентификувани во НСКБК (8). Така, карциномите некогаш гледани како вообичаени „генерички хистолошки типови“ се со молекуларна анализа составени од многу поттипови со слични

хистолошки, но различни молекуларни механизми на канцерогенеза и можни модалитети на третман (9). На пример, генските мутации на рецепторот на епидермален фактор на раст (EGFR) се наоѓаат во 15-30% кај НСКБК и се индикација за терапија со инхибитор на тирозин киназа (ТКИО) (10). Неколку мутации, како што се мутациите V600E и G479A BRAF, се наоѓаат само кај 1-3% од НСКБК и се тестираат поретко (11). Повеќето актуелни молекуларни тестирања се насочени кон откривање на EGFR, KRAS и ALK мутации бидејќи веќе постојат специфични терапевтски режими за EGFR, BRAF и ALK мутации (12). Врз основа на сознанијата за сигнификатен ефект на целната терапија врз преживувањето и квалитетот на живот на болните со белодробен карцином (БК), Колеџот на американските патолози, Интернационалната асоцијација за студија на белодробен карцином, Асоцијацијата за молекуларна патологија и Концензусот на Македонското респираторно здружение и здружението на патолози на Македонија ги ажурираа своите препораки во однос на индикациите и постапката за молекуларно тестирање на болните со БК (13,14,15).

- EGFR молекуларно тестирање треба рутински да се изведе кај сите пациенти со докажан белодробен аденокарцином. Болните не треба да се исклучени од можноста за тестирање на база на клинички карактеристики.
- ALK молекуларно тестирање треба да се користи за селекција на пациенти за ALK-таргетирана ТКИ терапија кај сите случаи на пациенти со докажан белодробен аденокарцином. Болните не треба да се исклучени од можноста за тестирање на база на клинички карактеристики.
- EGFR и ALK тестирање е препорачано и кај аденокарциноми и мешани белодробни карциноми со компонента на аденокарцином, НСКБК, НСКБК НОС.
- Во лимитирани случаи, EGFR и ALK тестирањето може да се изведе и кај други хистопатолошки типови (сквамозен и ситноклеточен карцином), каде аденокарциномската компонента не може комплетно да се исклучи, зависно од клиничките карактеристики на болниот (односно кога се работи за болни со помлада возраст, непушачи)
- Кај белодробен аденокарцином тестирањето за EGFR и ALK треба да има приоритет пред останатите молекуларни биомаркери.

- Молекуларно тестирање за BRAF, RET, ERBB2 (HER2), KRAS и MET во моментов не е индицирано како рутинска самостојна анализа надвор од контекстот на клиничкото испитување. Соодветно е да се вклучат овие анализи како дел од поголемите панели за тестирање извршени или на почетокот или кога рутинските тестирања EGFR, ALK и ROS1 се негативни.

ALK. Група на пациенти со неситноклеточен белодробен карцином имаат тумор кој содржи инверзија во хромозом 2 која се состои од јукстапозициониран на 5' крајот од ехинодермниот микротубул асоциран протеин 4 (EML4) ген со 3' крајот од анапластичниот лимфома киназа ген (ALK), резултирајќи со новодобиен фузионен онкоген EML4-ALK. Оваа онкогена фузиона прераспределба се трансформира/настанува како *in vitro* така и *in vivo* и претставува значаен клиничко-патолошки мал дел од НСКБК. Се среќава кај околу 5% од НСКБК. (16) Активирањето на ALK е поврзано со размножување на клетките и инхибиција на апоптоза. Туморите кои го содржат EML4-ALK фузионен онкоген или негови варијации се карактеризираат со специфични клинички особености, вклучително и негативна или краткотрајна пушачка историја, помлада возраст и аденокарцином со сингет прстен или ацинарна хистологија. Аранжанот/прераспределбата на мутации на ALK генот со EGFR и KRAS (17) се во голема мера инкомпатибилни. Скрининг за овој фузионен ген кај НСКБК е од особено значење бидејќи „ALK-позитивни“ тумори се високо сензитивни на таргетирана терапија со ALK инхибитори. Пациенти со НСКБК - стадиум IV треба да бидат проследени за прераспределба на ALK ген, независно од историја на пушење цигари. Молекуларни испитувања се препорачуваат и кај непушачи со напредната белодробна малигна болест како и кај сите хистолошки поттипови на НСКБК. Техники за детекција на ALK мутации. ALK преуредувања на генот или добиените фузиони протеини може да се детектираат во туморски примероци користејќи флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH), имунохистохемија (ИНС), реверзна полимераза транскриптаза ланчана реакција на cDNA (RT-PCR) или следна генерација на секвенционирање (NGS) (18,19). Во САД, FISH, ИНС и NGS се одобрени комплементарни техники во дијагностиката за идентификација на ALK-позитивен НСКБК, додека во Европа ИНС го зема приматот во дијагностиката на ALK прераспределбата. Флуоресцентната *in situ* хибридизација е молекуларна цитогенетска метода која овозможува

детекција на специфични структурни и нумерички хромозомски аберации (амплификации, транслокации, преуредувања, фузии, делеции), во цитолошки примероци или во парафински ткивни примероци. Поради високата сензитивност и специфичност на FISH-методата, подобрените протоколи на хибридизација, како и брзината со која може да се изведе анализата, FISH-методата обезбеди значителен напредок во истражувањето, дијагнозата и прогнозата на хематолошките неоплазми и солидните тумори, мапирање на гени или идентификација на нови онкогени или генетски аберации што се вклучени во карциногенезата и може да бидат таргет за специфични терапии. Имунохистохемиската техника за детекција на ALK фузионен протеин се изведува со автоматизирано имунохистохемиско бојење на апарат BENCHMARK GX користејќи моноклонално антители и Ventana (D5F3) CDx кит за детекција – визуелизација на врзаното антители. Ventana BenchMark GX претставува инструмент од најновата генерација за автоматско подготвување и бојење на ткивата, чии главни карактеристики секвалитет, флексибилност, сигурност и продуктивност.

Глобално, болните со напреднат белодробен карцином имаат лоша прогноза и средно преживување до 1 година. Сепак, оние болни кај кои карциномот е носител на одредени специфични онкогени аберации со зголемена тирозин киназна активност (како на пример мутациите на EGFR, ALK и ROS1 гените), особено кај белодробните аденокарциноми, целните инхибитори на тирозин киназата (TKI) овозможуваат значително подобрување на преживувањето и квалитетот на живот. Во литературата и современите водичи веќе се етаблирани ефектите на кризотиниб (првогенерациски ALK инхибитор), алектиниб и церитиниб (втора генерација). По идентификацијата на фузијата на EML4-ALK, започна потрагата по ефективни инхибитори со клинички апликации. Првиот клинички корисен инхибитор е PF-2341066 (кризотиниб), со широка употреба за лекување на ALK позитивни пациенти (20,21). Кризотиниб индуцира контролен пункт на клеточниот циклус на фазата G1/S и апоптоза кај ALK-преуредување позитивни, но не и негативни лимфомни клетки. Едно од првите големи испитувања што ја испитувала ефикасноста на кризотиниб била мултицентрично испитување на 82 позитивни напредни НСКБК со преуредување на ALK. Вкупната стапка на одговор била 57% со 46

потврдени парцијални одговори и еден потврден целосен одговор. Дваесет и седум (33%) пациенти имале стабилна болест. Авторите заклучија дека третманот со кризотиниб резултирал со намалување на туморот кај повеќето ALK-позитивни пациенти (22). Во една подоцнежна студија, третманот со кризотиниб било споредено со хемотерапијата од втора линија (23). Стапката на одговор била 65% во групата со кризотиниб и 19,5% во групата со втора линија на хемотерапија. Пациентите кои примале кризотиниб пријавиле поголемо подобрување на квалитетот на животот и намалување на симптомите во споредба со групата со хемотерапија. Кризотиниб беше одобрена од FDA на 26 август 2011 година - прва персонализирана терапија кај ALK позитивни НСКБК (24). Бидејќи отпорноста се јавува кај повеќето пациенти третирани со кризотиниб, направени се напори да се развијат ALK инхибитори кои ја надминуваат оваа резистенција. Така, лекот Алектиниб (второгенерациски ALK инхибитор) беше одобрен во Јапонија во јули 2014 година за третман на ALK позитивен, неизвесен, напреден или рекурентен НСКБК. Беше одобрен и во САД од FDA во декември 2015 година за лекување на пациенти со напреден ALK-позитивен НСКБК кога имаше влошување на болеста и помал одговор со кризотиниб (Xalkori). Истотака следеше условно одобрение од Европската агенција за лекови во февруари 2017 година за истите индикации (25). Одобренијата беа заосновани главно на две испитувања: Во Јапонија фаза I-II испитување, по приближно 2 години, 19,6% од пациентите постигнале целосен одговор, а 2-годишната стапка на преживување без прогресија била 76% (26). Во февруари 2016 година, студијата J-Алекс фаза III, споредувајќи го алектиниб со кризотиниб, била рано прекината затоа што привремената анализа покажала дека преживувањето без прогресија е подолг со алектиниб (27). Во ноември 2017 година, FDA го одобрила Алектиниб за третман во прва линија на пациенти со ALK-позитивен метастатски карцином на белите дробови, НСКБК. Ова било заосновано на студијата J-Алекс фаза III, споредувајќи го со кризотиниб (28).

ЦЕЛИ

1. Да се изврши тестирање за ALK мутации кај пациенти со докажан НСКБК со флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH) и имунохистохемија
2. Да се одредат клиничко патолошките карактеристики

на пациентите со НСКБК со и без преуредување на ALK.

3. Да се утврди стадиумот на болеста одреден со радиолошка ТНМ класификација кај пациентите со и без преуредување на ALK.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата преставува проспективна студија спроведена на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија и Институтот за патологија, Медицински факултет - Скопје во период од 1 година. Во студијата беа вклучени вкупно 80 пациенти. Кај сите пациенти земени се примероци од ткиво од биопсија на белите дробови (bronхобиопсија или трансторакална биопсија) на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија. Дијагнозата и типизацијата на НСКБК беше потврдена со хистопатолошка анализа на добиеното ткиво. Направени се генетски и хистопатолошки анализи на материјалот во Институтот за патологија, Лабораторија за молекуларна патологија и експериментална генска терапија. Во студијата беа вклучени примероци од ткиво од 80 хистолошки дијагностицирани НСКБК. Микроскопскиот опис вклучува дефинирање на хистолошкиот тип на туморот и степенот на хистолошка диференцијација

За одредување на мутација на ALK генот, ткивните примероци беа обработени со FISH за кои се користи идентична ДНК проба. Комерцијалните „break apart probes“ (Abbott Molecular Probes, Abbott Park, IL) се состојат од две различно обоени проби (сонди). Кај неаранжирани клетки црвената и зелена проба резултираат со жолт (фузионен) сигнал. Во прераспределбата на ALK, овие проби се одвоени и одвојувањето на црвениот и зелен сигнал е евидентно.

Резултатите од ALK мутацијата добиени со FISH метода беа обработени и со имунохистохемииска анализа.

Имунохистохемииска детекција беше изведена во апарат за автоматизирана имунохистохемија, Benchmark GX кој користи VENTANA ALK (D5F3) CDx моноклонално примарно антители кое се врзува за ALK во делови со ткиво вградени со парафин.

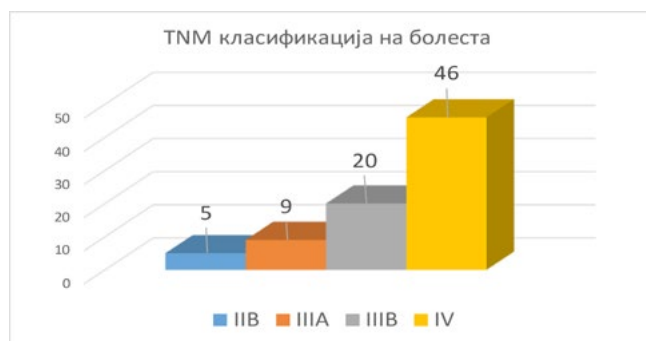
Во студијата беа обработени и клинички податоци за пациентот и одредување на стадиумот на болеста со радиолошка ТНМ класификација (одредена со КТ на граден кош и медијастинум со контраст)

РЕЗУЛТАТИ

Во досегашниот тек на студијата вклучени се 80 пациенти, кои ги исполнија сите вклучувачки и ниту еден од исклучувачките критериуми, на кои детално им беше објаснета студијата, нивните права и обврски и кои своеволно го потпишаа формуларот за информирање и согласност.

Од вклучените 80 пациенти, поголемиот број се мажи: 65 (81,25%), додека бројот на вклучените жени е 15 (18,75 %). Пациентите се на возраст од 38 до 82 години, со средна вредност на возраста од 62,2 години. Според средната возраст популацијата потпаѓа во групата на работоспособно население. Возрасната дистрибуција е преобладавајќа во возрасната група од 57 до 68 год. Поделбата според пушечкиот статус, како докажан причинител на белодробни малигноми, 12 пациенти се непушачи (15%), додека поголемиот број 68 се пушачи (85%).

Според TNM класификацијата, доминира стадиум IV со 46 испитаници (57,5%), потоа стадиум IIIB во кој беа 20 испитаници (25%), потоа стадиум IIIA со 9 испитаници (11,25%) и стадиум IIB со 5 испитаници (6,25%) (Графикон 1),



Графикон 1. TNM класификација на болеста

Кај испитаниците доминира аденокарциномот, т.е. застапен е кај 47 испитаници (58,75%), потоа следуваат сквамозен карином кај 19 испитаници (23,75%) аденоскамозен 4 испитаници (5%) и NSCLC кај 10 испитаници (12,5%) (Графикон 2)



Графикон 2. Хистолошка класификација на малигномот

Хистопатолошки кај вклучените испитаници доминираат ALK негативните малигноми кај 75 примероци (93,75%), додека ALK позитивни ИHC / FISH се 4 примероци (5%), додека 1 примерок (1,25%) од малигното ткиво е ALK позитивен ИHC / негативен FISH (Графикон 3).



Графикон 3. Хистопатолошка поделба според ALK

Клиничкопатолошките карактеристики на пациентите со НСКБК со ALK преуредување и без ALK преуредување се илустрирани во Табела 1. Според резултатите пациентите со ALK преуредување се помлади, поголем број се непушачи и спаѓаат во хистолошки тип - аденокарциноми. Зачудувачки, ALK -преуредените тумори сите се претставени во стадиум IV, во однос на останатите НСКБК. Користејќи вообичаено користено комерцијално достапно антители за ALK и стандардни техники, откривме дека ИHC е специфичен, но не е чувствителен за откривање на преуредувања на ALK меѓу случаите потврдени со FISH, преуредени со ALK (се смета за „златен стандард“ за оваа анализа), со ИHC - 5 случаи беа ALK +, додека со FISH само 4.

Карактеристики	Со ALK-преуредување	Без ALK-преуредување
Вкупен број на случаи	5	75
Пол		
Машки	4	61
Женски	1	14
Возраст		
Средна возраст	50	62
Пушечки статус		
Пушачи	2	66
непушачи	3	9
Хистолошки тип		
Аденокарцином	5	42
Свамозен	/	19
Аденосквамозен	/	4
НСКБК	/	10
Стадиум (TNM)		
ПВ	/	5
ПА	/	9
ПВ	/	20
IV	5	41
Тестирање		
FISH	4	86
ИНС	5	85

Табела 1. Клиникопатолошки карактеристики на НСКБК со ALK - преуредување и без ALK - преуредување

ДИСКУСИЈА

Фузијата EML4-ALK неодамна беше идентификувана како нова молекуларна абнормалност кај 5% од белодробните аденокарциноми. Во оваа студија, ја проценивме преваленцата на ALK преуредување која исто така е 5 %. Откривме дека помладата возраст, преобладавањето на непушачите и болеста во подоцнежните стадиуми се статистички различни помеѓу пациентите со ALK -преуредување и без ALK-преуредување каде што доминираат постари пациент и пушачи. Еден од впечатливите наоди на оваа студија е дека туморите со ALK-преуредување во сите случаи беа од типот аденокарцином. Со појавата на молекуларно насочени терапии, разумно е да се претпостави дека многу, а можеби и сите, НСКБК ќе бидат прегледани за преуредување на ALK. Со оглед на огромниот број случаи на НСКБК и релативната реткост на оваа генетска промена, секоја скрининг процедура ќе треба да биде многу чувствителна,

специфична, репродуктивна и исплатлива. Нашето искуство укажува на потребата за поефективни дијагностички процедури од оние што сега постојат. Ги прегледавме сите наши случаи за преуредување на ALK од страна на FISH, користејќи комерцијално достапен сет на сонди. За повеќето случаи, исто така направивме скрининг за ALK преуредување од страна на ИНС. Користејќи вообичаено користено комерцијално достапно антители за ALK и стандардни техники, откривме дека ИНС е специфичен, но не е чувствителен за откривање на преуредувања на ALK меѓу случаите потврдени со FISH, преуредени со ALK (се смета за „златен стандард“ за оваа анализа). Скринингот за овој фузионен ген кај НСКБК е од особено значење бидејќи „ALK-позитивни“ тумори се високо сензитивни на таргетирана терапија со ALK инхибитори. За пациенти со локално напредна болест, третманот е насочен кон соодветно идентификување на пациенти кои најмногу ќе имаат корист од ресекција заедно со хемотерапија и радиотерапија.. Во литературата и современите водичи веќе се етаблирани ефектите на кризотиниб (првогенерациски ALK инхибитор), алектиниб и церитиниб (втора генерација) кои овозможуваат значително подобрување на преживувањето и квалитетот на живот. Со откривањето на ALK преуредувањата во НСКБК (29), бројот на потенцијални пациенти кои би можеле да имаат корист од таквите лекови драстично се зголеми. Овие пациенти обично се присутни во доцните фази кои не се подложни на хируршка ресекција и затоа се кандидати за агресивни и нови хемотерапевтски режими кои го таргетираат мутираниот ALK протеин. Така, важно е да се подигне сомнеж за можноста за преуредување на ALK врз основа на уникатните клиничко-патолошки карактеристики и да се идентификуваат ALK -преуредените тумори со двојно тестирање со ИНС и FISH.

Уникатните клиничкопатолошки карактеристики на младите пациенти со аденокарцином на белите дробови ја поддржуваат веројатноста дека причината за аденокарцином на млада возраст може да биде поврзана со генетска подложност или изложеност на канцерогени од околината, освен активното пушење. Има неколку извештаи за генетските промени кај млади пациенти со белодробен аденокарцином (30). Зголемување или засилување на високо ниво во долгиот крак на хромозомот 20 се забележани почесто и може да бидат важни во туморогенезата на белодробниот аденокарцином на младата возрасна

група (31).

ЗАКЛУЧОК

ALK позитивните белодробни аденокарциноми кај помладите пациенти покажуваат карактеристични клиничко патолошки карактеристики како што се доминација на мажи и непушачи и подоцнежн стадиум на болеста. Преуредувањето на ALK кај аденокарцином на белите дробови на млада возраст треба да се евалуира преку големи анализи, а други генетски абнормалности треба да се исражуваат што би било многу корисно за третманот на млади пациенти кои страдаат од белодробен аденокарцином. За сомнителните случаи, треба да се земе предвид двојно дијагностичко тестирање, со FISH и ИНС за прецизно да се идентификуваат белодробните аденокарциноми со ALK преуредување.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917
2. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Panel Members. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:740–801
3. Hsiao SH, Chung CL, Lee CM, et al. Suitability of Computed Tomography-Guided Biopsy Specimens for Subtyping and Genotyping of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;S1525-7304(13):00130–7
4. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e1S–29S
5. SEER Cancer Statistics Review. Washington DC: US National Institutes of Health. National Cancer Institute; 1973-2008
6. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339:1546–58
7. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*. 2012;150:1121–34
8. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561–6
9. Planchard D. Identification of driver mutations in lung cancer: first step in personalized cancer. *Target Oncol*. 2013;8:3–14
10. Köhler J, Schuler M. Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line Therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review. *Onkologie*. 2013;36:510–8
11. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:E2127–33
12. Burgeiro A, Mollinedo F, Oliveira PJ. Ipilimumab and vemurafenib: two different routes for targeting melanoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13:879–94
13. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosin kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46.
14. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-59.
15. Zdraveska M, Todevski D, Rexhepi A, Tatabitovska A, Ismaili I, Kostadinova-Kunovska S, Bogdanovska-Todorovska M, Stefanovski T and Petrushevka G: Recommendations for the diagnostic algorithm in lung cancer, Consensus Statement of the Macedonian Respiratory Society and the Masedonian Asociacion of Pathology, *Mak.Med. Pregled*, 2019, 73(2): 55-66
16. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* 2013; 82:179
17. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:889
18. Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013; 119:1467
19. Ignatius Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, et al. Next-gener-

- ation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol* 2014; 9:549.
20. Pillay K, Govender D, Chetty R. ALK protein expression in rhabdomyosarcomas. *Histopathology*. 2002;41:461-7
 21. Corao DA, Biegel JA, Coffin CM, et al. ALK expression in rhabdomyosarcomas: correlation with histologic subtype and fusion status. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12:275-83
 22. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-703
 23. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94
 24. Crizotinib. FDA. 26 August 2011. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Accessed on 12 March 2022.
 25. Alecensa authorisation details. European Medicines Agency. 16 February 2017. Available at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004164/human_med_002068.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed on 27 February 2022.
 26. McKeage K. Alectinib: A Review of Its Use in Advanced ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs*. 2014;75(1): 75-82
 27. Chugai's ALK Inhibitor "Alecensa" Trial Stopped Early for Benefit. Feb 2016. Available at <https://www.roche.com/dam/jcr:11cddb3b-4664-43ee-ae41-d921e09094cc/en/inv-update-2016-02-10b-annex.pdf>. Accessed on 15 February 2022.
 28. FDA approves Alecensa for ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer Nov 2017. Available at <https://www.healio.com/hematology-oncology/lung-cancer/news/online/%7Ba97a3d66-e12d-42a5-9b72-4d330b151aaf%7D/fda-approves-alecensa-for-alk-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed on 18 March 2022.
 29. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-6.
 30. Kondou M, Nagayasu T, Hidaka S, Tsuchiya T, Takeshita H, Yasutake T, Yano H, Minami H, Iwasaki K. Correlation between angiogenesis and p53 expression in lung adenocarcinoma of young patients. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217:101-107
 31. Lindstrom I, Nordling S, Nissen A, Tammilehto L, Mattsson K, Knuutila S. DNA copy number changes in lung adenocarcinoma in younger patients. *Mod Pathol*. 2002;15:372-378

ECURIA 1-VJECARE E ANGIOPLASTIKES PERKUTANE NE STENOZE KRITIKE TE TRUNGUT KOMUN NE NJE QENDER TERCIARE.

Armand Gjana¹, Besa Delishi¹, Elvis Pavli¹, Artan Kristo¹, Alban Dibra¹

¹Sherbimi i Kardiologjise II, QSU “Nene Tereza”, Tirane, Albania

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 288-294

ABSTRAKT

Perkunderjt rruges tradicionale te trajtimit te semundjes se trungut komun me by-pass aorto-koronar (CABG), ne vitet e fundit te dhenat e perfituara nga studime te shume tregojne se trajtimi me angioplastike perkutane eshte nje alternative e e arsyeshme vecanerisht ne pacientet me kompleksitet anatomik me risk te ulet. Ne ndermorem nje studim observues prospektiv te angioplastikes perkutane ne pacientet me semundje te trungut komun.

Objektivi: Studimi i ecurise klinike dhe angiografike 1-vjecare ne trajtimin e semundjes se trungut komun me angioplastike perkutane dhe evidentimi i faktoreve parashikues te ngjarjeve madhore te pafavorshme.

Metoda: Ne studiuam 92 pacientë që iu nënshtruan PCI te LMCA midis majit 2019-janar 2022. Ne mblodhëm të dhëna klinike në 1, 6 dhe 12 muaj. Pacientët u planifikuan t'i nënshtroheshin një koronarografie kontrolli në 6 muaj. Endpointi primar ishte shfaqja e një ngjarjeje të padëshiruar madhore - një përbërje vdekjeje, aksident cerebrovaskular (CVA), infarkt miokardi jofatal (MI), rivaskularizimi i lezionit të synuar - në 1 muaj, 6 muaj dhe 12 muaj. Endpoint sekondar ishin: Incidenca e ristenoze angiografike ne LMCA konstatuar me angiografi koronare.

Resultatet: Endpointi primar ndodhi në 2.3% të pacientëve në 6 muaj dhe në 7.7% të pacientëve në 12 muaj. Incidenca e MI jofatal dhe vdekjes kardiake gjatë 6 muajve ishte përkatësisht 1.1%. Gjatë 12 muajve, incidenca e vdekjes nga çdo shkak ishte 5.2%, vdekja kardiake 2.5% dhe rivaskularizimi i lezionit target 2.5%. Asnjë CVA nuk u raportua gjatë ndjekjes 6- dhe 12-mujore. Faktorët parashikues të pavarur të vdekshmërisë ishin fraksioni i ejeksionit (EF) ≤40%, arteriopatia periferike dhe malinjiteti. EF i ulët ishte gjithashtu një faktor parashikues i pavarur i ngjarjeve të padëshiruara madhore. Endpointi sekondar ndodhi në 3.3% të rasteve. Faktori i vetëm parashikues i ristenoze intrastente ishte teknika “mini crush”.

Konkluzioni: Trajtimi i semundjes se trungut komun me angioplastike perkutane eshte nje alternativë efektive e arsyeshme me një incidencë të ulët të ngjarjeve madhore të pafavorshme gjatë ndjekjes 1 vjeçare.

HYRJE

Ne grupin e pacienteve me semundje te arterieve koronare, stenoza kritike e trungut komun perben rreth 6% te tyre [1] dhe, per shkak te eventualitetit potencial per komplikacione madhore paraqet nje sfide te rendesishme persa i perket trajtimit. Tradicionalisht, rruga standarte ka qene revaskularizimi kirurgjikal me bypass aorto-koronar. Ne vitet e fundit, fale avancimit

teknologjik, trajtimit farmakologjik dhe perfeksionimit te vazhdueshem te teknikave te trajtimit dhe rritjes se ekspertizes, studime te shumta kane treguar se revaskularizimi me angioplastike perkutane ofron nje alternative te arsyeshme dhe efektive. Ne ndermorem nje studim prospektiv observues mbi ecurine 12 mujore ne trajtimin e semundjes se trungut komun me angioplastike perkutane ne qendren tone spitalore.

METODA

Pershkrimi i studimit

Ky është një studim observues, prospektiv, unicentrik që përfshin pacientë me sëmundje të trunkut komun trajtuar me angioplastikë koronare perkutane me stent në shërbimin e Kardiologjisë II në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tiranë.

Popullata ne studim

Ne studim u përfshinë një total prej 92 pacientesh konsekuative me sëmundje të trunkut komun të trajtuar me angioplastike perkutane në periudhën maj 2019-janar 2022. Vendimi për zgjedhjen e angioplastikes perkutane si mënyrë e trajtimit, u mor nga mjeku operator në varësi të të dhënave klinike dhe hemodinamike të pacientit dhe kompleksitetit anatomik të arterieve koronare. U përjashtuan nga studimi pacientet që kanë kryer më parë PCI të trunkut ose CABG. Të gjithë të sëmurët ju mor konsent i informuar para përfshirjes në studim. Të dhënat në lidhje me prezantimin klinik dhe procedurën u morën nëpërmjet anamnezës së pacientit, kartelës klinike, dhe koronarografisë. Koronarografia u analizua nga i njëjti operator dhe u llogarit syntax score duke përdorur kalkulator online <http://syntaxscore.org/>. Të gjithë pacientët u planifikuan për të kryer koronarografi kontrolli pas të paktën 6 muajsh. Vlerësimi i ecurisë klinike të pacientëve u realizua nëpërmjet komunikimit telefonik me të ose familjarët e tyre.

Endpointet

Endpointi primar: Ndodhia e një ngjarje më të pafavorshme (kompoziti i vdekjes, aksidenti cerebrovaskular, infarkti i miokardit jo fatal, revaskularizim i lezionit target) 1 muaj, 6 muaj dhe 1 vit pas procedurës së revaskularizimit perkutan të trunkut komun.

Endpointi sekondar: Incidenca e ristenozës angiografike në koronarografinë e rikontrollit në regionin e trunkut komun.

Perkufizimet

Pekufizimet u kryen sipas “Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document,” [2]. Infarkti akut i miokardit u perkufizua sipas “Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction,” [4].

Analiza statistikore.

Të dhënat nga kartelat u hodhën në database SPSS. Në analizën statistikore të të dhënave të përfthuara u përfshinë disa variabla të cilët u perkufizuan si mëposhtë:

Mosha në analizën e të dhënave u konsiderua si variabël sasiore i vazhdueshëm, variablat e vazhdueshëm janë testuar nga Wald 2 test.

Gjinia, në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël binar (femër/mashkull)

Diagnoza në analizën e të dhënave u konsiderua si një variabël diskret, nominal. Paraqitja e të dhënave u krye më anë të tabelave dhe figurave të shoqëruara me shpjegimin përkatës.

U krye analiza deksriptive: Mesatarja, frekuenca, dhe përqindja është dhënë për çdo të dhënë. U realizua korrelacioni për të parë lidhjen midis variablave. Chi-Square test dhe Fisher exact test janë përdorur për të krahasuar proporcionin si dhe për testuar lidhjen e variablave sociodemografik dhe faktorëve të riskut dhe diganozën. Krahasimet ndërmjet variablave të vazhdueshëm janë analizuar duke përdorur testet jo-parametrike (Mann-Whitney, t-test).

Regresioni logjistik binar u përdor për vlerësimin e lidhjes (shoqërimit) mes grupeve të studimit dhe karakteristikave apo faktorëve të rrezikut. Fillimisht u llogaritën vlerat bruto (të pa axhustuara) të raportit të gjasave (OR), intervalet e besimit 95% (95% CI) dhe vlerat përkatëse të sinjifikancës (përfillshmërisë) statistikore.

Më pas, u llogaritën vlerat e axhustuara të raportit të gjasave sipas modeleve të regresionit logjistik multivariat. Testi Hosmer-Lemesho u përdor për të verifikuar supozimet e të gjitha modeleve të regresionit logjistik multivariat.

Vlerat më të vogla se 0.05 janë konsideruara statistikiisht sinjifikative. Paketa statistikore SPSS version 20.0 u përdor për analizimin e të dhënave të marra.

REZULTATET

Te dhenat demografike.

Te dhenat demografike të pacientëve paraqiten në Table 1.

Në studim u përfshinë një total prej 92 pacientesh. Mosha mesatare ishte 66.83 ± 9.64 . Meshkuj ishin 78 (84.8%) dhe femra 14 (15.2%). 27.2% (25/92) e pacientëve kishin

reduktim sever të fraksionit të ejsionit të ventrikulit të majtë (EF VM \leq 40%), 29.3% (27/92) e pacientëve kishin reduktim mesatar të fraksionit të ejsionit me rang të EF VM 41-49%, ndërsa 43,5 % (40/92) kishin fraksion të ruajtur të ejsionit në vlerat EF VM \geq 50. Angina pectoris e qëndrueshme (APQ) u has në 32.6% (30/92) të pacientëve, angina pectoris e paqëndrueshme (APP) u has në 14.1% (13/92), infarkti i miokardi me rritje të ST (STEMI) u has në 27.2% (25/92) të pacientëve dhe infarkti i miokardi pa rritje të ST (NSTEMI) u has në 26.1% (24/92) të pacientëve

Përsa i përket Syntax score, mesatarja rezultoi 28.31 \pm 8.35 me interval 11- 47,5. Pacientët të cilët Syntax score rezultoi $<$ 33 përbënin numrin më të lartë të rasteve 68.5% (63/92), ndërsa ata me Syntax \geq 33 rezultuan 31.5% (29/92) e pacientëve.

Tabela 1 - Te dhenat demografike

Karakteristikat basale (n=92)	
Mosha	66.83 \pm 9.64
Mashkull	78 (84.8 %)
Femer	14 (15.2 %)
DM	30 (32.6%)
HTA	79 (85.9%)
Fumator aktiv	60 (65.2%)
STROKE i kaluar	5 (5.4%)
Arteriopati periferike	7 (7.6%)
SPOK	2 (2.2%)
SRK	11 (12%)
LVEF (%)	48.63 \pm 9
SYNTAX	28.31 \pm 8.35
Semundje malinje	1 (1.1%)
Prezantimi klinik (n=92)	
APQ	30 (32.6%)
APP	13 (14.1%)
NSTEMI	24 (26.1%)
STEMI	25 (27.2%)

Te dhenat angiografike dhe procedurale

Te dhenat angiografike dhe procedurale paraqiten ne Table 2.

Pjesa me e madhe e te semureve prej 50% (46/92) ishin TK+SAK 3- vazal. TK i izoluar u has vetëm në një rast (1.1%). PCI multivazale u realizua ne 71 paciente (77.2%). 66.3% (61/92) te pacienteve kishin lezion distal kurse 33.7% (31/92) lezion ostial/trup. Te gjithë pacientet u trajtuan me DES.

Mesatarja e gjatësisë totale të segmentit të stentuar rezultoi 56.24 \pm 31.41mm. Diametri mesatar i stentit në TK rezultoi 3.8 \pm 0.54 mm. Strategjia me një stent, teknika provisional është përdorur në 83.8% të pacientëve me lezion distal.

Atak ishemik tranzitor, nefropati kontrasti dhe hematomë

retroperitoneale me rezultoi ne 1.1% të pacientëve për secilën prej tyre.

Tabela 2 - Te dhenat angiografike dhe procedurale (n=92)

Shtrirja e semundjes	
TK i izoluar	1 (1.1 %)
TK + 1-vazal	10 (10.9 %)
TK + 2-vazal	31 (33.7%)
TK + 3-vazal	46 (50.0%)
Vendi i lezjonit	
Ostial/trup	31 (33.7%)
Distal	61 (66.3%)
MEDINA (nr=61)	
1-1-1	27 (44.3%)
1-0-1	6 (9.8%)
1-0-0	9 (14.8%)
1-1-0	19 (31.1%)
Syntax score	
\geq 33	29 (31.5%)
$<$ 33	63 (68.5%)
Numuri i stenteve	
Tek stent	19 (20.7%)
\geq 2 stent	73 (79.3%)
Lloji i stentit	
SES	61 (66.3%)
ZES	28(30.4%)
EES	3 (3.3%)
Gjatesia e segmentit te stentuar	56.24 \pm 31.41 mm
Diametri i stentit ne TK	3.8 \pm 0.54 mm
Teknika e stentimit ne lezjon distal (nr=61)	
Provisional	51 (83.3%)
KBI (nr=51)	8 (15.4)
Strategji me 2 stente	
KBI (nr=10)	4 (40%)
Komplikacionet procedurale (nr=92)	
Atak ishemik tranzitor	1 (1.1%)
Nefropati nga kontrasti	1 (1.1%)
Hematoma retroperitoneale	1 (1.1%)
Infarkt periprocedural	0
Perforacion i arteries koronare	0
Disekacion i arteries koronare	0
Vendi i aksesit (nr=92)	
Femoral	92 (100%)
Radial	0 (0%)

Ecuria klinike

Ndjekja spitalore dhe pas 1 muaji ishte 100% (92/92) të pacientëve, pas 6 muajsh 91.3% (84/92) të pacientëve dhe pas 1 viti 84% (77/92) të pacientëve. Ndjekja u ndërpre në ngjarjen e parë të pafavorshme. Ecuria spitalore dhe ajo 1 mujore rezultoi pa asnje ngjarje madhore te pafavorshme. Gjatë ndjekjes 6 mujore 2 pacientë u komplikuan me ngjarje madhore të pafavorshme, perkatesisht 1 vdekje kardiale dhe 1 infarkt miokardi jo fatal. Nuk u raportua asnjë aksident cerebrovaskular dhe revaskularizim të lezionit target gjatë ndjekjes 6 mujore.

Gjatë ndjekjes 1 vjeçare incidenca e vdekjes nga çdo shkak

ishte 5.2 % që përfshin 2 vdekje të papritura të cilat u cilësuan kardiale dhe 2 vdekje pas infektimit me COVID 19 dhe komplikimit me pneumoni. Gjatë vitit të parë rezultuan 2 revaskularizime të lezionit target ose 2.5 % të pacientëve që u trajtuan përkatësisht një me PCI dhe një me CABG. Nuk u raportua asnjë event cerebrovaskular. Incidenca kumulative e ngjarjeve madhore të pafavorshme në 6 muaj dhe 1 vit ishte përkatësisht 2.3% dhe 7.7%.

Tabela 4 - Ngjarje madhore te pafavorshme					
MACCE	Vdekje nga cdo shkak		Infarkt miokardi jo-fatal	AVC	Revaskularizim i lezionit target.
	Vdekje jo-kardiovaskulare	Vdekje kardiovaskulare			
MACCE spitalor	0	0	0	0	0
MACCE 1 mujor	0	0	0	0	0
MACCE 6 mujor	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0
MACCE 12 mujor	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
Total	5 (5.4%)		1 (1.1%)	0	2 (2.5%)

Parashikimi i mortalitetit.

Parametrat sociodemografik, klinik dhe angiografik u analizuan me anë të analizës së regresionit logjistik në lidhje me vdekjen nga çdo shkak. Asnjë faktorët sociodemografik nuk rezultoi sinjifikant në parashikimin e mortalitetit pas angioplastikës koronare perkutane me stent në trunk komun. Faktorët klinikë sinjifikantë, por jo të pavarur parashikues të mortalitetit pas angioplastikës koronare me stent në trunk komun rezultuan: EF VM \leq 40%, arteriopatia periferike, sëmundja renale kronike dhe malinjiteti. Faktorët angiografikë sinjifikantë por jo të pavarur parashikues të mortalitetit pas angioplastikës koronare perkutane me stent në trunk komun rezultuan: diametri i stentit në trunk komun dhe trajtimi me tipin e stentit DES/SES. Për faktorët e tjerë nuk u vu re një lidhje sinjifikante me parashikimin e mortalitetit pas angioplastikës koronare me vendosje stenti. Pacientët me Syntax \geq 33 kanë një risk mortaliteti 3.5 herë më të lartë se pacientët me Syntax $<$ 33 por pa ndryshim sinjifikant midis tyre. Pacientët me diabet mellitus kanë risk një risk mortaliteti 3.3 herë më të lartë se ato pa diabet mellitus por pa ndryshim sinjifikant midis tyre.

Variablat	HR (95% CI)	p value
EF VM \leq 40%	4.330-18.761	0.002
Arteriopati periferike	1.474-81.118	0.005
SRK	0.849-39.317	0.047
Malinjitet	0.875-3.526	$<$ 0.001
DES/SES	0.194-17.137	0.003
Diametri i stentit në TK	0.346-2.187	0.015

Ndërsa në analizen multivariate pasi u kontrollua për konfunduesit e mundshëm me ndihmën e parametrave adjusted R dhe Beta faktorët sinjifikantë dhe të pavarur për parashikimin e mortalitetit rezultuan: EF \leq 40%, arteriopatia periferike dhe malinjiteti.

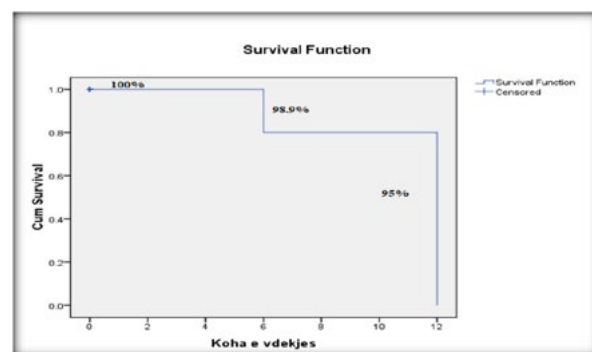
Vlera e EF \leq 40% parashikuan në mënyrë sinjifikante mortalitetin me sipërfaqen nën kurbë AUC=0.769, sensitivitet 80.00 % [28.4-99.5] dhe specificitet 75.86% [65.5-84.4] vlera e p = 0.03.

Vlerat e diametrit të stentit në trunk komun parashikuan në mënyrë sinjifikante mortalitetin me sipërfaqen nën kurbë AUC=0.871 dhe cut-off \leq 3.5mm CI 95%, sensitivitet 99.00% dhe specificitet 74.48% vlera e p $<$ 0.001.

Parashikimi i ngjarjeve madhore te pafavorshme

Në analizën univariate faktorët sinjifikantë por jo të pavarur parashikues të ngjarjeve madhore te pafavorshme rezultuan: diametri i stentit në trunk komun (p=0.0011) gjatësia totale e segmentit të stentuar (p=0.0155), EF \leq 40% (p= 0.0305) dhe malinjitet (p=0.0358). Nuk u vu re lidhje statistikisht sinjifikante me ngjarjet madhore të pafavorshme dhe variablat e tjerë. Në analizën multivariate faktor sinjifikant dhe i pavarur në parashikimin e ngjarjeve madhore të pafavorshme rezultoi: EF VM \leq 40%.

Variablat	univariate		multivariate
	HR (95% CI)	P value	P value
Diametri i stentit në TK	0.9851 to 8.8431	0.0011	
Gjatesia totale e segmentit të stentuar	0.5237 to 8.4871	0.0155	
EF VM \leq 40%	1.1701 to 24.3095	0.0305	0.0305
Malinjitet	1.2634 to 90.2372	P = 0.0358	



Grafiku 12 Analiza e mbijetesës për periudhën 1 vjeçare sipas Kaplan-Meier

Mbijetesa e subgrupeve.

Në analizën e mbijetesës së pacientëve në lidhje me faktorët syntax <33 dhe ≥33; diabet mellitus dhe jo diabet mellitus; tipi i lezionit (lezion distal kundrejt lezion ostial) dhe strategjia me një stent kundrejt strategjisë me dy stente për periudhën 1 vjeçare nuk u vu re ndryshim sinjifikant, p value rezultoi >0.05.

Ristenoza angiografike.

Të gjithë pacientët u planifikuan për koronarografi rikontrrolli të paktën pas 6 muajsh. Afërsisht 65.2% (60/92) e pacientëve e realizuan. Mesatarja e kohës së kryerjes së koronarografisë së rikontrroll rezultoi 10.93 ±5.27 muaj. Vetëm në një pacient koronarografia e rikontrrollit u realizua pas 3 muajsh për shkak të paraqitjes në spital për dhimbje gjoksi. Në koronarografinë e rikontrrollit rezultoi që 96.7% (58/60) të pacientëve kanë një ecuri të mirë të stentit në trunk komun, ndërsa në 3.3% (2/60) të tyre u konstatua ristenoza intrastent. Gjithashtu, në 15% (9/60) të pacientëve u realizua PCI në enë të tjera. Në analizat univariate dhe multivariate nuk u gjet lidhje statistikisht e rëndësishme midis faktorëve sociodemografikë dhe klinikë në restenozën intrastent. Për secilën nga faktorët p value rezultoi më e madhe se 0.05. U gjet një lidhje sinjifikante ndërmjet teknikës së stentimit "Mini Crush" me vlerë të p value=0.002. Për karakteristikat e tjera angiografike me ngjarjet të re stenoza intrastent nuk u gjetën lidhje sinjifikante.

DISKUTIME

Në këtë studim ne analizuam ecurinë klinike dhe angiografike të pacientëve me sëmundje të trunkut komun trajtuar me angioplastikë koronare perkutane me stent. Analiza u bë nëpërmjet matjes së endpointeve klinike dhe angiografike (vdekja nga çdo shkak, infarkti i miokardit jo fatal, aksidenti cerebrovaskular, revaskularizim i lezionit target dhe ristenoza angiografike). Vendimarrja për të zgjedhur PCI si rrugë revaskularizimi u la në dorë të operatorit, bazuar në të dhenat klinike dhe angiografike të pacientit si dhe duke marrë konsentin e pacientit. Gjetja kryesore e këtij studimi ishte fakti se trajtimi me PCI në stenoza kritike të trunkut komun është një alternativë efektive me shkallë të ulët të eventeve të mëdha të padëshiruara.

Moshë mesatare e pacientëve të perfshirë në studim ishte 66.6 vjeç, me dominancë të gjinisë mashkullore me 84.8% të pacientëve. Prezantimi klinik më i shpeshtë ishte sëmundja ishemi kronike me 32.6% ndjekur

nga STEMI dhe NSTEMI me 27.2% dhe 26% përkatësisht. Vlera mesatare e fraksionit të ejectionit të ventrikulit të majtë ishte 48.6% me pjesën më të madhe të pacientëve me EF >50 %. Pjesa më e madhe e pacientëve ishin TK + SAK 3 vazal (50%) dhe 77.2% të pacientëve realizuan PCI multivazale. Syntax score mesatar ishte 28.31.

Pjesa më e madhe e pacientëve kishin syntax score <33 (68.5%) krahasuar me 31.5 % me syntax

score >33. Komplikacionet më të mëdha periprocedurale ishin të rralla me një rast të atakut ishemi tranzitor, një rast të hematoma retroperitoneale dhe një rast të nefropatise nga kontrasti. Gjatë ndjekjes 1 mujore nuk u konstatua asnjë ngjarje më të mëdha e pafavorshme.

Incidenca e ngjarjeve më të mëdha të pafavorshme gjatë ndjekjes 6 dhe 12 mujore ishte përkatësisht 2.3 % dhe 7.7%. Incidenca e vdekjes nga çdo shkak gjatë 6 muajve ishte 1.1 % ndërsa gjatë 12 muajve 5.2%. Incidenca e infarkt të miokardit jo fatal gjatë 6 muajve ishte 1.1%. Incidenca e revaskularizimit të lezionit target gjatë 12 muajve ishte 2.5%. Incidenca e ristenoza intrastent në koronarografinë e rikontrrollit rezultoi 3.3 %.

Në analizën e regresionit logjistik univariat u pa se parashikues sinjifikantë por jo të pavarur të mortalitetit ishin EF VM≤40%, sëmundja renale kronike, arteriopatia periferike, diametri i stentit në trunk komun, malinjiteti dhe tipi i stentit DES/SES. Ndërsa faktorë sinjifikantë dhe të pavarur të mortalitetit ishin EF VM≤40%, arteriopatia periferike dhe malinjiteti.

Në analizën e regresionit logjistik univariat për parashikimin e ngjarjeve më të mëdha të pafavorshme (vdekje nga çdo shkak, infarkt miokardi, revaskularizim i lezionit target) u vu re që faktorë sinjifikantë por jo të pavarur ishin: EF VM≤40%, arteriopatia periferike, diametri i stentit në trunk komun, gjatësia totale e segmentit të stentuar, malinjiteti dhe hemoglobina. Faktorë sinjifikantë dhe të pavarur parashikues të ngjarjeve më të mëdha të pafavorshme rezultoi vetëm EF VM≤40%. Përsa i përket ristenoza angiografike faktor sinjifikant dhe i pavarur në analizën multivariate rezultoi teknika mini crush.

Rezultate të krahasueshme janë të parë dhe në studime të ndryshme. Në studimin Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization[6] numri i vdekjeve dhe i ngjarjeve më të mëdha të pafavorshme ishte më i vogël në grupin PCI kundrejt grupit CABG në ecurinë 1 mujore. Në studimin Paclitaxel versus Sirolimus Eluting Stents

for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease[7] me 602 pacientë, mortaliteti 1 vjeçar ishte 5% në grupin e paclitaxel dhe 6.6 % në grupin sirolimusi i krahasueshëm me mortalitetin 1 vjeçar në studimin tonë që ishte 5.2%. Ndërsa incidenca e ngjarjeve madhore të pafavorshme ishte 13.6 % në grupin paclitaxel vs 15.8% në grupin e sirolimus ndryshe nga studimi jonë ku incidence e ngjarjeve madhore të pafavorshme 1 vjeçare ishte më e ulët 7.7%. Në studimin Very long term outcomes following drug eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: A single center experience[8], incidenca e vdekjes nga çdo shkak ishte 4%, rezultat i krahasueshëm me studimin tonë.

Incidenca 1 vjeçare e revaskularizimit të lezionit target në studimin tonë rezultoi 2.5 % në

ndryshim nga studimet e tjera. Në një studim të viti 2016 Angiographic and Clinical Outcomes

after Everolimus Eluting Stenting for Unprotected Left Main Disease and High Anatomic

Coronary Complexity [9] ku u përfshinë 393 pacientë, incidence 1 vjeçare e TLR rezultoi nga 1.6 % në 9.3% në varësi të subgrupeve, perkundrejt 2.5 % qe rezultoi ne studimin tone. Ky ndryshim mund të vijë pasi revaskularizimi i lezionit target gjatë studimit tonë u krye në

pacientë asimptomatike, gjatë koronarografisë së rikontrollit dhe nuk ishte i drejtuar nga ishemia. Gjithashtu në ndryshim nga studimet e lartpërmenduar që përfshijnë një numër të madh pacientësh dhe mbi 90% të pacientëve iu nënshtruan koronarografisë së rikontrollit, në studimin tone vetëm 65 % të pacientëve kryen koronarografi rikontrolli duke reduktuar kështu potencialisht nivelin e revaskularizimit të lezionit target. Rezultate të ngjashme me studimin tone u evidentuan dhe në kohortin 10 vjeçar Long term clinical outcome of unprotected left main percutaneous coronary intervention: A large single center experience [10]. Në analizën multivariate rezultoi që faktorët e vetëm të pavarur të mortalitetit ishin EF VM<40% dhe mosha. Pavarësisht se në studimin tonë parashikues i ristenozës intrastent rezultoi teknika mini crush, ky rezultat nuk mund të përgjithësohet për shkak të numrit të vogël të pacientëve që bënë ristenozë intrastent. Studime të tjera në të ardhmen duhen zhvilluar mbi ecurinë e teknikave të stentimit në lezionit e bifurkimit të trunkut komun.

LIMITET E STUDIMIT

Ky ishte një studim observacional, jo i randomizuar. Numri i pacientëve të përfshirë në studim ishte shumë i vogël. Ky studim përfshiu vetëm pacientët e trajtuar me angioplastikë koronare perkutane me stent në trunk komun, prandaj ecuria afatgjatë midis PCI dhe bypassit aorto-koronar nuk mund të vlerësohet. Gjatë këtij studimi vlerësimi i severitetit të lezionit të arterieve koronare është realizuar nëpërmjet vlerësimit vizual të koronarografisë, nuk u përdor imazheria intrakoronare si IVUS, FFR.

PERFUNDIMI

Bazuar ne kete studim ne arritem ne konkluzionin se trajtimi i semundjes se trungut komun me angioplastike perkutane eshte një alternativë efektive e arsyeshme me një incidencë të ulët të ngjarjeve madhore të pafavorshme gjatë ndjekjes 1 vjeçare.

REFERENCAT

1. Stone GW, Moses JW, Leon MB. Left main drug-eluting stents: natural progression or a bridge too far. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:498-500.
2. Hector M. Garcia-Garcia et al "Standardized End Point Definitions for Coronary
3. Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document," *Circulation.* 2018, vol. 137, pp. 2635-2650, 2018
4. Gregg W. Stone, "Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary
5. Disease," *N Engl J Med*, vol. 381, pp. 1820-1830, 2019.
6. Kristian Thygesen, "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction," *European*
7. *Heart Journal*, , vol. 40, no. 3, pp. 237-269, 2019.
8. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344-2351.
9. S. Pawel, E. Buszman et al "Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in
10. comparison with surgery revascularization," *Journal of the American Collage of Cardiology*, pp. 533-545, 2008.
11. Adnan Kastrati, Julinda Mehilli, "Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for
12. Unprotected Left Main Coronary Artery Disease," *Journal of the American Collage of Cardiology*, pp. 1760-1768,

2009.

13. Alfonso Ielasi, Azeem Latib. Very long-term outcomes following drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: a single center experience, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013 Jan;66(1):24-33.
14. Angela Migliorini MD, Renato Valenti MD et al “Angiographical and clinical outcomes after everolimus eluting stenting for unprotected left main disease and high anatomic coronary complexity,” *JACC: Cardiovascular Interventions*, pp. 1001-1007, 2016.
16. Lijian Gao et al, “Long-Term Clinical Outcomes of Unprotected Left Main Percutaneous
17. Coronary Intervention: A Large Single-Centre Experience,” *Journal of Interventional Cardiology* 2021.

COMPARISON OF MINERALS CONTENT BETWEEN TEETH WITH CIRCULAR CARIES TREATED AND UNTREATED WITH LOCAL FLUORIDE TREATMENT

Olga R. Kokoceva -Ivanovska¹, Aneta Lazarova², Gordana Todorovska²

¹Department for Pediatric and Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, University "Sts. Cyril and Methodius", Skopje, Republic of North Macedonia

²Health Centre Skopje, Republic of North Macedonia

*Corresponding Author: Olga Kokoceva-Ivanovska

Department for Pediatric and Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, University "Sts. Cyril and Methodius", Skopje, North Macedonia

Address: Str. Mother Tereza No43, Republic of North Macedonia

e-mail: olga.kokoceva@gmail.com

mob: 078 36 29 65

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 295-301

ABSTRACT

Circular caries appearance in early childhood (1-1.5 year), immediately after the eruption of primary teeth .

The aim of this research examined the mineral content in primary teeth with circular caries at starting stage-initial lesion, with and without topical fluoride treatment.

For laboratory trials realisation, the primary incisors were extracted during their physiological change and are formed three groups of teeth samples: I group - the testing group of ten teeth, extracted untreated maxillary incisors with initial lesion, II group - a control group of twenty teeth, extracted healthy mandibular incisors and group III - studied group of ten teeth, extracted maxillary incisors with initial lesion treated with local fluoride treatment. The laboratory examinations were completed within the Institute of Medical Diagnostics and Research in the Biomedical and Natural Sciences, at the Faculty of Medicine in Nis, Serbia, with Energy Dispersed Spectrometer (EDS). In this trial we conducted changes of minerals (Ca, P, relationship Ca / P, Na, K, Mg), in three groups of teeth. EDS- the overall analysis in individual groups of samples, noted a significant effect on local fluoride treatment by increasing the values of calcium and phosphate in the enamel of the tooth, indicating significant remineralisation process in the initial lesion.

We concluded that the timely detection the circular caries at the stage of initial lesion and its treatment with a local fluoride treatment at that time, can mean completely compensate mineral loss with a complete reparation of the initial lesion.

Keywords: Early Childhood Caries, enamel, initial lesion, remineralization, fluoride.

INTRODUCTION

In the latest professional terminology “Early childhood caries” 16 referred to circular caries is a specific type of caries found in the primary teeth, which can be detected. In the everyday dental practice, due to an unbalanced diet and the lack of oral hygiene in the early childhood, we are often faced with the problem of diagnosing of the advanced forms of early childhood caries 1,2.

Early Childhood Caries is a dynamic group of complex physical and chemical processes in the

primary teeth. The alternating periods of demineralization and remineralization as well as

numerous interreaction processes 3 of deciduous teeth surface lead to imbalance and mineral loss. During this process, calcium and phosphate ions from hydroxyl apatite crystal pass into the plaque and saliva. In fact, the carious lesion occurs in two separate stages: the early stage (initial lesion) is known as macula alba, or white spot, which is reversible 4. At this stage the caries has not completely penetrated the enamel border. At the moment when caries penetrates, it spreads along border and then cavitation occurs, i.e. caries, due to cracking of the enamel surface. Beneath the surface of the initial carious lesion or white spot 5,6, there is a section of lost minerals just below the intact surface of the enamel. That surface with fewer minerals is capable of a reversible remineralization process. As acknowledge, it is possible for calcium and phosphate ions to diffuse into the initial lesion to restore the lost apatite in a process referred to as remineralization.7 Remineralization is described as a process of deposition of mineral ions, primarily calcium and phosphates, in the initial carious lesion,4,7,8 which during the demineralization process passed from the surface layers of the enamel to the plaque and saliva. With remineralization, hydroxyl apatite increase and if fluoride is present in the medium, fluorapatite will be formed.9,10 Thus, fluoride is the most common remineralization agent.11,12 Remineralization treatment for active initial unvaccinated carious lesion, allows process reversibility or at least stopping progression to cavitation.13 How successful remineralization will be depends on the predominant, protective, or pathogenic factors 13,14,15.

The initial carious lesion occurs very early in deciduous teeth, immediately after their eruption in early childhood (1-2.5 years). It is a specific type of caries that only affects the deciduous teeth. In the latest professional

terminology “Early childhood caries” 16 is of interest for many epidemiological, clinical studies, laboratory tests, etc., all over the world in order to prevent its occurrence and reduce high prevalence 7,16,17

In the initial lesion stage, with the removal of caries and the causative agent (dental plaque) on the one hand, and taking maximum preventive measures on the other hand such as: proper nutrition of the young child, normal pH and saliva composition, adequate mechanical and chemical control of dental plaque, maintaining proper oral hygiene and applying local fluoride preparations in various forms, conditions are created for the predominance of remineralization processes in relation to demineralization¹⁸, which compensates for the insufficiency of minerals and may lead to the disappearance of the initial lesion-restitution ad integrum 14.

Considering the fact that the enamel surface of the newly erupted enamel is not yet fully mineralized, and the teeth are most sensitive to cariogenic nicks in the first few months of eruption, local treatment should begin at around two years of age,^{11,12,13} when most of the child's primary teeth are already sprouted. Considering the fact that early detection and treatment the early childhood caries is a key to its complete elimination, and you are on completely eliminating its objective of our research to refine the examination of changes in the mineral content of the enamel in the initial stadium- initial caries lesion (macula alba), with and without local application of fluoride prepare.

- Microanalysis of minerals Ca, P and their ratio (Ca / P), Na, K and Mg in the enamel of primary teeth with initial lesion and comparative analysis of healthy primary teeth.

- Microanalysis of minerals Ca, P and their ratio (Ca / P), Na, K and Mg in the enamel of primary teeth with initial lesion treated with a local fluoride treatment and comparative analysis with untreated.

MATERIALS AND METHODS

Diagnosing of the initial lesion

For this examination, at the Department for Pediatric and Preventive Dentistry in Skopje, we have made selection 117 children, with a fully formed primary denture, in which by standard clinical examination and diagnosed early childhood caries (circular caries) in the early stage: initial lesion-white spot (macula alba).

The diagnosis of the initial lesion - macula alba, is done in the following way:

- Professional removal of soft deposits
- Intensive drying of the vestibular surfaces of the maxillary primary incisions with a 15-second booster

The slight change in the transparency of the enamel in the form of a white spot, without the present cavitation, was diagnosed by inspection as an initial lesion (macula Alba).

Laboratory research

The research is made on the group of children with a fully formed deciduous tooth, and it is formed two basic groups:

- 60 children treated with topical fluoride treatment
- 57 children followed, but did not undergo fluoride treatment

From all of these, 31 children were diagnosed with an initial lesion of the maxillary deciduous incisors. Out of the same 57 children, after we ascertained the advanced physiological resorption in the observed teeth, we selected 10 of them with initial lesions of circular caries (ECC), in which we extracted one maxillary incisor. For comparison, in the same children, we extracted one control, mandibular incisor, in the phase of the physiological change of the teeth.

Thus, in order to carry out further laboratory tests, we formed untreated samples:

I. Examined group of teeth

- 10 extracted maxillary incisors with initial lesion-white spot (macula alba), and

II. Control group

- 20 extracted healthy mandibular incisors

The above 60 children, covered with local fluoride treatment with p-p amino fluoride, were selected with equal attendance at initial stages of circular caries, i.e.:

- 30 children with initial white spot lesion (macula alba) of circular caries

Local (topical) fluoride treatment was performed as follows:

- Professional removal of soft deposits from the tooth surfaces of the maxillary incisions
- Coating with organic fluoride preparation (p-p of amino fluoride), for a period of two minutes, with mandatory use of a dryer so that the liquid is not

swallowed.

- Excess fluid leakage by the patient (about 30 seconds)
- It is recommended that the patient not take food or liquid for the next 30 minutes.

We performed this procedure once a week for a period of six months. When we ascertain the advanced physiological resorption in observations teeth, we selected 10 children with initial lesions of circular caries in whom we extracted one maxillary incisor. In further laboratory tests, we included extracted samples, and it is formed a group of treated samples:

III. Examined group of treated samples

- 10 extracted maxillary incisions with initial lesion-white spot (macula alba), white spot.

The laboratory examinations were completed within the Institute of Medical Diagnostics and Research in the Biomedical and Natural Sciences, at the Faculty of Medicine in Nis, Serbia, with Energy Dispersed Spectrometer (EDS). In this trial we conducted microanalysis of macro and micro minerals changes (Ca, P, (Ca / P), Na, K, Mg) in three groups of teeth.

The laboratory examination of the primary teeth were done by energy dispersed spectrometer EDS - based on the measurement and the determination of the characteristic X - ray which generates during the interaction between the primary pencil of electrons and the given sample. In the EDS System analysis, all the teeth samples (the untreated one and the one treated with the topical fluoride treatment) underwent the examination of the minerals in the composition of the enamel (Ca, P, in correlation to Ca/P), Na, K and Mg in the following: an initial lesion (macula alba, white spot) and a healthy part of the enamel.

After analyzing these minerals in these two studied levels in all samples with initial lesion teeth, untreated and treated with a topical fluoride treatment, then we did a comparative analysis between both groups and the control group. Their representation is further processed percentage with minerals microanalysis and the results were shown in percent (%).

Statistical methods: The obtained data was analyzed with a computer statistical program with the basic statistical methods: Student t-test, Analysis of variance (ANOVA), Tukey HSD-test.

RESULTS

The results from the overall EDS - analysis and the statistically processed data are presented in the six tables.

Table 1. The average Ca (%) values in the enamel and significant differences between untreated and treated teeth

Localization of the probe	Untreated teeth		Treated teeth		Student - t - test
	Average	SD	Average	SD	p
In the part of the enamel with an initial lesion	24.020	1.073	26.885	1.522	0.00012*
The healthy part - the surrounding enamel with an initial lesion	29.778	0.914	31.109	1.568	0.03245*
Healthy mandibular incisors (KG)	31.722	1.410	*Significant differences		

Table 2. The average P (%) values in the enamel and significant differences between untreated and treated teeth

Localization of the probe	Untreated teeth		Treated teeth		Student - t - test
	Average	SD	Average	SD	P
In the part of the enamel with an initial lesion	14.188	0.523	15.573	0.853	0.00036*
The healthy part - the surrounding enamel with an initial lesion	15.400	0.452	15.916	1.052	0.1717
The healthy mandibular incisors (KG)	16.110	0,936	*Significant differences		

Table 3. The average Ca / P values in the enamel and significance of differences between untreated and treated teeth

Localization of the probe	Untreated teeth		Treated teeth		Student - t - test
	Average	SD	Average	SD	P
In the part of the enamel with an initial lesion	1.692	0.025	1.726	0.027	0.01016*
The healthy part - the surrounding enamel with an initial lesion	1.933	0.040	1.958	0.092	0.45434
Healthy mandibular incisors (KG)	1.970	0.045	*Significant differences		

Table 4. The average Na (%) values in the enamel and significance of differences between untreated and treated teeth

Localization of the probe	Untreated teeth		Treated teeth		Student - t - test
	Average	SD	Average	SD	P
In the part of the enamel with an initial lesion	0.617	0.021	0.606	0.038	0.4490
The healthy part - the surrounding enamel with an initial lesion	0.591	0.027	0.579	0.054	0.5563
Healthy mandibular incisors (KG)	0.577	0.048	*Significant differences		

Table 5. The average K (%) values in the enamel and significance of differences between untreated and treated teeth

Localization of the probe	Untreated teeth		Treated teeth		Student - t - test
	Average	SD	Average	SD	P
In the part of the enamel with an initial lesion	0.098	0.011	0.095	0.009	0.6181
The healthy part - the surrounding enamel with an initial lesion	0.088	0.009	0.087	0.007	1.0
Healthy mandibular incisors (KG)	0.082	0.006	*Significant differences		

Table 6. The average Mg (%) values in the enamel and significance of differences between untreated and treated teeth

Localization of the probe	Untreated teeth		Treated teeth		Student - t - test
	Average	SD	Average	SD	P
In the part of the enamel with an initial lesion	0.211	0.012	0.246	0.034	0.00735*
The healthy part - the surrounding enamel with an initial lesion	0.302	0.029	0.321	0.033	0.1893
Healthy mandibular incisors (KG)	0.333	0.030	*Significant differences		

DISCUSSION

In the Table 1. the analysis of a variance (ANOVA) confirmed the statistically important differences of the average Ca (%) values between the untreated teeth and the healthy mandibular incisors ($F=84,999$; $p=00001$). The treated teeth and the healthy mandibular incisors ($F=31,054$; $p=0,00015$). The analysis by Tukey HSD test confirmed that there was no significant difference only between the treated teeth with an initial lesion in the healthy surrounding enamel and the control group of teeth.

In the Table 2. the analysis of a variance (ANOVA) confirmed the statistically important differences of the average P(%) values between the untreated teeth and the healthy mandibular incisors ($F=14,836$; $p= 0,000049$). The treated teeth and the healthy mandibular incisors ($F=1,393$; $p=0, 2567$). According to the Tukey HSD Test there were statistically important differences only at the untreated samples with an initial lesion between the part with the lesion and the healthy surrounding enamel, and the part with the initial lesion and the control group.

In the Table 3. analysis of a variance (ANOVA) confirmed the statistically important differences of the average Ca / P (%) values between the untreated teeth and the healthy mandibular incisors ($F= 129,366$ $p=0, 00001$), and he treated teeth and the healthy mandibular incisors ($F=49,610$ $p=0, 00019$). The Tukey HSD Test confirmed that there were no statistically important differences only between the healthy surrounding enamel of the initial lesion and the control group.

In the Table 4. analysis of variance (ANOVA) showed that there are statistically significant differences in compared to the average values of Na (%), only between: untreated teeth and control group ($F = 3,722$; $p = 0,0459$). Analysis with Tukey HSD-test showed significant statistical difference only between: untreated teeth with initial lesion and control group teeth. In the Table 5. analysis of variance (ANOVA) showed that there are statistically significant differences in compared to the average values of K (%) between: untreated teeth and control group ($F = 7,927$; $p = 0,000229$), treated teeth and control group ($F = 5,702$; $p = 0,00209$). According Tukey HSD - test statistically significant differences between: the initial lesion and control group; the initial lesion and healthy surrounding enamel; untreated and treated teeth in the part with initial lesion.

In the Ttable 6. analysis of variance (ANOVA) and Tukey HSD - test, showed that there are statistically significant differences in compared to the average values of Mg (%) between: untreated teeth and control group ($F = 48,727$; $p = 0,000013$); treated teeth and control group ($F = 17,068$; $p = 0,00062$).

Examinations carried out by EDS system, the percentage presence of certain minerals in the mineral composition of the control group (healthy mandibular incisors), get an average following: Ca (31.72%), P (16.11%), Na (0.57%), K (0.08%), Mg (0.33%).

The results for the mineral content of the enamel of

healthy primary teeth, which we also used as a control group, according to surveys Nina Sabel and associates¹⁹ by the method XRMA (x-ray micro analyses), i.e micro analysis with x - rays, the presence of minerals in healthy primary teeth have received the following average values: Ca (33.82%), P (17%), Na (0.83%), K (0.08%) and Mg (0.22%), given that operating principle for determining the mineral content in our method is based on microanalysis with X - rays, the most appropriate afford to make this comparison of the respective minerals in the same sample of examined teeth.

Lakomma and Rytomma²⁰ in their study giving mineral content of the enamel, compared with healthy primary and permanent teeth. Moreover received average percentage values are higher among permanent in terms of primary teeth. These values for primary teeth amount: Ca (34%), P (18.5%), Na (0.63%), Mg (0.31%), K (0.027%). Compared to our research, these results are consistent, that the values of Ca and P are somewhat higher, Na and Mg are roughly the same, and K is lower. In tests mineral content of the enamel in healthy permanent teeth, Lakomma and Rytomma 20 received representation of Ca (35%), P (18.6%), Na (0.69%), Mg (0.28%), K (0.02). They give a comparison of the mineral content of the enamel in healthy permanent teeth with studies Derise et al ²¹, where values of Ca ranges from (36.2-38%), P (18.2-19.2%), Na (0.68 -0.71%), Mg (0.27-0.43%), K (0.026-0.046%).

The results of the above studies on the mineral content of the enamel in permanent teeth, confirmed that primary teeth are less mineralized than permanent teeth or mineral values are lower. The same was confirmed by our study.

In tests with samples of teeth with an initial form of circular caries (ECC), we noticed a change in the mineral composition in the control group of teeth (healthy).

Percentage representation of minerals (Ca, P and Ca / P) in children with initial lesions that are not treated with a local fluoride treatment, significantly lower than the proportion of these minerals in healthy teeth than the control group and are within the following limits:

- Calcium Ca (%) of 24.020% in the part of the enamel of the initial lesion, to 29,778% in the common section - surrounding enamel with initial lesion.
- Phosphorus P (%) of 14 188 (%) in terms of enamel with initial lesion, to 15.400 (%) in common share - surrounding enamel with initial lesion.
- Quotient Ca / P (%) is the lowest in the area of enamel

with initial lesion, whose average value is 1.692.

The analysis of the mineral composition of the surrounding healthy enamel of the initial lesion, we obtained higher values in percentages of the minerals. This prompts the conclusion that the effect of topical fluoride treatment in children with initial lesion (macula alba) is significant, and in some of the samples had a complete repair or mineral composition approximately the same as the mineral composition of the control group of healthy teeth.¹⁰

The results we conclude that the presence of minerals (Ca, P and Ca / P) in subjects with initial lesions that are not treated with a topical fluoride treatment, significantly lower than the proportion of these minerals in healthy teeth.

EDS- the overall analysis of mineral content in individual groups of samples teeth, noted a significant effect on topical fluoride treatment on improving the presence of minerals obtained by EDS- qualitative microanalysis and increase their percentage values in the tooth enamel, confirmed by EDS-quantitative microanalysis⁷. This indicates a significant process of remineralization in the initial lesion as one of benefits the application of fluoride in dentistry. In some cases reached mineral composition of the enamel, similar to healthy teeth ^{22,23 ,24}.

So, in case of the early childhood caries, its timely detection in its initial stage known as initial lesion (macula alba) and its treatment with a topical fluoride treatment at that time, mean a complete reparation.^{13,14,15} It is crucial for us pedodontics early diagnosis of the initial stage of the disease, initial lesion (macula alba) and timely prevention with fluoride treatment, together with the application of other preventive measures that provide maximum benefits ^{2,5,11,12}.

CONCLUSION

- Values of Ca, P, Na, K, Mg are significantly lower in samples with initial lesion teeth of circular caries (ECC), compared to healthy teeth samples (control group).
- In samples of teeth with initial lesion treated with a topical fluoride treatment, the values of Ca, P, Na, K, Mg, were statistically significantly higher in comparison to the values in untreated samples of teeth.
- Early detection (diagnosis) of the circular caries

(Early Childhood Caries) in the initial phase and early prevention with topical fluoride treatment, can result in remineralization of initial lesions and extinction of white spot, with reparation of mineral loss i.e restitio ad integrum.

REFERENCES

1. Atanasov N., Markova N. Early Childhood Caries (ECC)- Our point of view. *Balk J Stom* 2001; 5(2):83-7
2. Tinanoff, N., Baez, R. J., Diaz Guillory, C., Donly, K. J., Feldens, C. A., McGrath, C., & Twetman, S. (2019). Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *International journal of paediatric dentistry*, 29(3), 238-248.
3. Caltabiano C et al. Carious and noncarious lesions of the hard dental tissues. Ultrastructural(SEM) and microanalytical (EDS) analyses of teeth from the 3rd century B.C. *Minerva Stomatol.* 1996 May;45(5):197-204
4. Hoyer I., Gaengler P., Bimberg R. In vivo remineralization of human enamel and dental calculus formation. *J Dent Res* 1984 September; 63(9):1136-1139
5. Kokoceva O. Early childhood caries: Following of the early developing stages and possibilities for its prevention (Кариес на раната детска возраст: Следење на почетните развојни етапи и можност за негова превенција) Ph.D. Thesis, 2011: 137-159 Faculty of Dental Medicine, University "Ss Cyril & Methodius", Skopje.
6. Carčev M. Preventive stomatology, Скопје, 2006
7. Kokoceva - Ivanovska Olga¹, Mijoska Aneta, and Gligorova Dragica. EDS - Quantitative Microanalysis Of Calcium And Phosphate In The Initial Lesion Of A Circular Caries Before And After The Topical Fluoride Treatment. *Journal of International Dental and Medical Research.* 10 (1), 2017:36-41.
8. Tiffany T.Y.H et al. Characterization of enamel white spot lesions using x-ray micro-tomography. *Journal of Dentistry* 2007; 10: 1-7
9. Linton LJ. Quantitative measurements of remineralization of incipient caries. *Am J of Orthod Dentofac Orthop* 1996; 110: 590-7.
10. Hoyer I., Gaengler P., Bimberg R. In vivo remineralization of human enamel and dental calculus formation. *J Dent Res* 1984 September; 63(9):1136-1139
11. Richards A. Fluoride. IV Congress of the Balkan Stomatological Society (Abstracts) Istanbul: Balkan.

- Stomatological Society, 1999: 27
12. Weintraub JA, Ramos-Gomez F et al. Fluoride varnish application prevents caries in preschool children. *J Evid Base Dent Pract* 2007;7:23-24
 13. Louloudiadis, K., 2001. Prevention of early childhood caries. *Balk. J. Stom.* 5(2), 77-82. Available at: <https://www.e-bass.org/journal/2014v18/BJDM-18-1.pdf>
 14. Vulovic M. Beloica D., Gajic M., Stefanovic R. Preventive stomatology, Beograd: 2002
 15. American Academy of Paedodontics and the American Academy of Paediatrics. Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. Reference manual Vol 37 / NO 6 15 / 16 .
 16. Markova N. Early Childhood Caries, Sofia: 2003 (juli)
 17. Kokoceva-Ivanovska Olga & Ambarkova Vesna; *SAR J Dent Oral Surg Med*; Vol-3, Iss- 3 (May-Jun, 2022): 15-21
 18. Neves A.A., Castro R.A., Coutinho E.T., Primo L.G. Microstructural analysis of demineralized primary enamel after in vitro tooth brushing. *PesquiOdontol Bras* 2002;16(2):137-1
 19. Sabel N et al. Elemental composition of normal primary tooth enamel analyzed with XRMA and
 20. SIMS. *Swed Dent J* 2009;33:75-83
 21. Lacoma E L., Rytomaa I. Mineral composition of enamel and dentin of primary and permanent teeth in Finland. *Scand J Dent Res* 1997 Jan- Feb; 85(2):89-95
 22. Derise, N. L., Ritchey, S. J. Mineral composition of normal human enamel and dentine and the relation of composition to dental caries: I I Microminerals. *J. Dent. Res.* 1974: 53: 853-858
 23. Joseph I., Goldstein et al. Scanning Elektron Microscopy and x-Ray Microanalysis. Plenum Press, New York, 1992.
 24. Yumico Hosya, Eiko Watanabe , Katsumi Tadokero. Effect of ammonium hexafluorosilicate application on demineralised enamel and dentin of primary teeth. *Journal of Oral Science*, 54(3):267-272;2012.
 25. Braskar Das, M Mutim, J. M. Farzan. Comparison of the chemical composition from exfoliated primary teeth and teeth with early childhood caries: in vitro study. *Int J Pediatric Dent* 2016 Jan.

GLYCATED HEMOGLOBIN LEVELS AND SYNTAX SCORE IN DIABETIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY IN CLINICAL HOSPITAL IN TETOVO

Atilla Rexhepi¹, Valon Asani¹, Vegim Zhaku², Rron Elezi¹, Vlora Ibrahimimi²

¹Faculty of Medicine, University of Tetovo-Tetovo, R.N. Macedonia

²Clinical Hospital Tetovo-Tetovo, R.N. Macedonia

Corresponding author:

Atilla Rexhepi, Faculty of Medicine, UT, Tetovo-R.N. Macedonia

email: atilla.rexhepi@unite.edu.mk

cell: +389 70209156

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 302-307

ABSTRACT

Background: HbA1c (glycated hemoglobin) is often used to monitor blood sugar levels as it is stable and reflects the average sugar level over the previous 3 months. Many studies have proven the correlation between HbA1c and the risk of micro and macrovascular complications. This study aims to assess the possible correlations of HbA1c with the severity of coronary artery disease (CAD) among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: The study included 30 consecutive patients with type T2DM underwent coronary angiography for the evaluation of suspected coronary disease. The participants were divided into two groups according to the level of HbA1c: HbA1c \leq 7% group I and HbA1c $>$ 7% group II.

The CAD severity was quantified by the SYNTAX score algorithm to tertiles: Tertile I, Tertile II and Tertile III (SYNTAX score \leq 8, $>8 - \geq 16$ and > 16 , respectively).

Results: The mean of SYNTAX score value was higher in HbA1c $>7\%$ group in comparison with HbA1c $\leq 7\%$ group (19.56 ± 5.876 and 13.71 ± 7.356), ($p=0.044$). There were no statistically significant differences between two groups of HbA1c and mean values of total cholesterol (TC), triglycerides (TR), LDL cholesterol (LDL) and HDL cholesterol (HDL), ($p=0.12, 0.44, 0.19$ and 0.78 respectively). Also there were no statistically significant differences between two groups of HbA1c in relation to gender, smoking, and hypertension. Whereas there were significant positive correlation between HbA1c groups and Syntax score tertiles ($p=0.035$)

Conclusion: This study showed that the level of HbA1c in patients with T2DM is significantly associated with the extent and severity of coronary lesions quantified by SYNTAX score.

Keywords: HbA1c, SYNTAX score, CAD.

INTRODUCTION

It has been proven that the level of sugar is positively related to the occurrence and progression of atherosclerotic plaques in the coronary vessels of the heart[1]. As such, blood sugar level may serve as a method to assess the spread of atherosclerosis throughout the coronary arteries and help determine strategies to improve prognosis, particularly in relation to acute coronary syndrome. Since blood sugar levels fluctuate and is affected by many factors, HbA1c (glycosylated hemoglobin) is often used to monitor blood sugar levels as it is stable and reflects the average sugar level over the previous 3 months[2]. The use of HbA1c as a diagnostic criterion also offers other advantages, namely there is no need for a fasting period before evaluation and it is not affected by other factors such as stress or infections of any kind.

Many studies have proven the correlation between HbA1c and the risk of micro and macro vascular complications[3,4]. A study by Hietala et al. confirmed that HbA1c variability was associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in subjects with type 1 diabetes[5]. It has also been established that higher HbA1c is associated with greater atherosclerotic involvement in the peripheral vessels[6]. When it comes to coronary vessels, it has been proven that higher HbA1c is associated with higher coronary atherosclerotic involvement in non-diabetic patients, and a higher HbA1c is associated with a greater number of comorbidities in patients who undergo coronary angiography[7]. However, few studies have explored the relationship between HbA1c level and the extent of coronary atherosclerosis in diabetic patients undergoing coronary angiography for diagnostic purposes[8].

The aim of this study was to examine the correlation between the level of HbA1c and the extent and severity of coronary atherosclerotic lesions in patients with T2DM undergoing elective coronary angiography at the clinical hospital in Tetovo, using the SYNTAX A tool for determining the extent and severity of coronary lesions.

METHODS

In our retrospective study, we included 30 consecutive patients with type 2 diabetes mellitus who underwent coronary angiography for the evaluation of suspected coronary disease in Tetovo Clinical Hospital, during the period August - September 2022.

The blood sample was taken before coronary angiography, after overnight fasting. Laboratory assessment included values for blood glucose, HbA1c, lipid profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and serum triglycerides), creatinine, thyroid hormones and liver enzymes AST and ALT. Clinical data as well as personal and family history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, arterial hypertension and related diseases were obtained by interview and medical examination by a member of the research team.

Patients with chronic disorders of kidney, liver and thyroid function were excluded from the study. Finally, the participants were divided into two groups according to the level of HbA1c: HbA1c \leq 7% group I and HbA1c $>$ 7% group II.

All patients underwent coronary angiography by trans radial route using standard percutaneous techniques. The CAD severity was quantified with the SYNTAX score algorithm. The 16-segment method of the coronary artery tree was used to score the lesions with a diameter \geq 1,5mm and a stenosis degree \geq 50%. The details of score calculation are described at Syntax Study [9]. Measures were stratified with calculated SYNTAX score to tertiles: Tertile I (Syntax score \leq 8), Tertile II (Syntax score $>$ 8 - \geq 16) and Tertile III (Syntax score $>$ 16).

Statistical analysis

The data were analyzed using the Statistical Software SPSS version 26.0. Continuous variables were presented by mean and standard deviation. The categorical variables were expressed as count or percentage. To assess the relationship between HbA1c (glycated hemoglobin) group and the studied variables, means were compared using the ANOVA test. Pearson's chi-square test is used to evaluate a relationship between categorical variables.

RESULTS

Demographic and clinical data of the studied subjects are presented in Table 1. The average age of the study participants was 64.6 ± 7.9 years and 50 % of them were females. Hypertension had 83 %, while smokers were 63% of the total number of patients. Lipid profile analysis showed that the mean value of TC was 3.69 ± 0.91 mmol/L, TG 1.39 ± 0.76 mmol/L, LDL 1.86 ± 0.74 mmol/L and HDL 1.16 ± 0.21 mmol/L. The mean value for Syntax score of all patients was 15.47 ± 7.36 . As Tertile I SYNTAX score were classified 5 patients, as Tertile II SYNTAX score 13 patients and 12 patients as Tertile III SYNTAX score. Mean

glucose level was 7.44 ± 3.5 mmol/L, whereas mean HbA1c (glycated hemoglobin) was 7.0 ± 1.81 . HbA1c $\leq 7\%$ had 21(30%) patients and HbA1c $>7\%$ had 9(30%) of patients.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population

Variable	
Age (years), (min-max)	64.6 \pm 7.9, (51-81)
Female, n (%)	15 (50)
Hypertension, n (%)	25 (83.3)
Smoking, n (%)	19 (63)
Glucose (mmol/L)	7.44 \pm 3.5
Total cholesterol (TC) (mmol/L)	3.693 \pm 0.91
Low density lipoprotein (LDL) (mmol/L)	1.86 \pm .74
Triglycerides (TG) (mmol/L)	1.39 \pm .76
High density lipoprotein (HDL) (mmol/L)	1.16 \pm .21
Syntax score	15.47 \pm 7.366
Tertile I ≤ 8 n (%)	5 (16.7)
Tertile II, $>8-\leq 16$ n (%)	13 (43.3)
Tertile III >16 n (%)	12 (40.0)
HbA1c (glycated hemoglobin) (%)	7.0 \pm 1.81
HbA1c ≤ 7 (%)	21(70)
HbA1c >7 (%)	9(30)

One-way analysis of variance (ANOVA), showed that the mean of Syntax score value was higher in HbA1c $>7\%$ group in comparison with HbA1c $\leq 7\%$ group (19.56 ± 5.876 and 13.71 ± 7.356). The difference was statistically significant ($p=0.044$). The difference between mean values of TC, TG, LDL, HDL and the two HbA1c groups were not statistically significant ($p=0.12, 0.44, 0.19$ and 0.78 respectively). Corresponding mean lipid levels and Syntax score values classified according HbA1c groups are presented in Table 2.

Table 2: HbA1c groups values classified according Syntax score and mean lipid levels

Parameters	HbA1c $\leq 7\%$ (n =21)	HbA1c $> 7\%$ (n = 9)	F	p
Age (years)	66.38 \pm 8.303	60.33 \pm 4.770	4.133	0.052
Fasting blood glucose(mmol/L)	6.18 \pm 1.48	10.38 \pm 5.0	12.754	0.001*
Syntax score	13.71 \pm 7.356	19.56 \pm 5.876	4.430	0.044*
TG (mmol/L)	1.46 \pm 0.80	1.23 \pm 0.68	0.58	0.44
TC (mmol/L)	3.86 \pm 0.9718	3.30 \pm 0.6727	2.47	0.12
LDL-C (mmol/L)	1.97 \pm 0.79	1.58 \pm 0.53	1.77	0.19
HDL-C (mmol/L)	1.17 \pm 0.22	1.14 \pm 0.20	0.07	0.78

One-way analysis of variance (ANOVA), TG: triglyceride; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol. * $p<0.05$

Pearson Chi-Square Tests for categorical variables shows that there is no statistically significant association between HbA1c groups in relation to gender, smoking, and hypertension. Whereas there were significant association between HbA1c groups and Syntax score tertiles ($p=0.035$). The data are presented in the Table 3.

Table 3. HbA1c association with gender, smoking, hypertension and Syntax score tertiles

		HbA1c		p-value
		HbA1c ≤ 7	HbA1c >7	
Gender	Female	11	4	0.5
	Male	10	5	
Smoking	Smoker	14	5	0.42
	Non Smoker	7	4	
Hypertension	Hypertensive	17	8	0.52
	Non-hypertensive	4	1	
SYNTAX score	≤ 8	5	0	0.035*
	$>8-\leq 16$	6	7	
	>16	10	2	

Pearson Chi-Square Tests. * $p<0.05$

Figure 1 presents Pearson's correlation test between HbA1c and SYNTAX score. There is a weak but statistically significant positive correlation as HbA1c increased and SYNTAX score increased (P -value <0.05). (Figure 1).

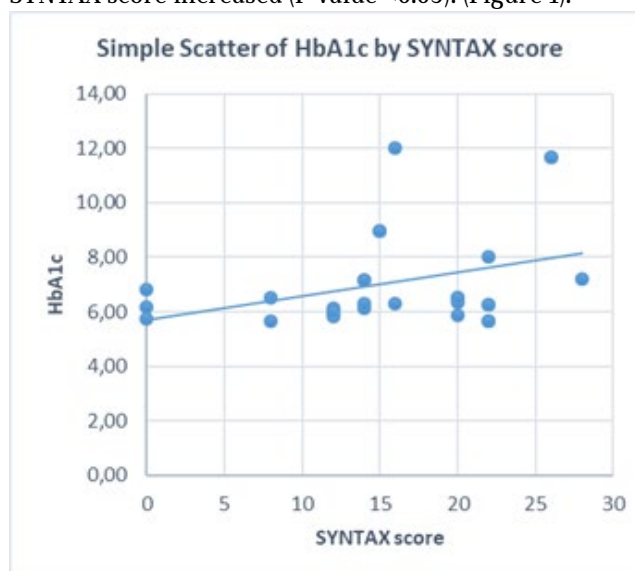


Figure 1. Correlation test between HbA1c and SYNTAX score

DISCUSSION

Glycated hemoglobin (HbA1c) is the product of the binding of hemoglobin and blood sugar in red blood cells in human blood. HbA1c depends on the interaction between blood glucose concentration and erythrocyte lifespan.[10] Since the average lifespan of erythrocytes is approximately 120 days, HbA1c acts as a surrogate marker of glucose concentration during the previous 8-12 weeks[11].

HbA1c in diabetics is strongly related to microvascular complications such as nephropathy and retinopathy as well as macrovascular complications such as peripheral blood vessel diseases, brain vascular diseases and coronary heart disease. [12]. In many studies, the association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with diabetes has been proven(13). The measurement of HbA1c is considered a predictor of cardiovascular events even in people without diabetes. Higher HbA1c level is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in nondiabetic patients [14,15].

The increased level of HbA1c as a product of hemoglobin glycosylation damages the endothelium of blood vessels by stimulating the agglutination of platelets, the inhibition of fibrinolysis, the increase of plasminogen, the deposition of the extracellular matrix and a series of changes that lead to the dysfunction of the endothelium and acceleration of the atherosclerotic process. [16,17].

In this study, we analyzed the relationship between HbA1c values and the severity of coronary disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Our results showed that the level of HbA1c was correlated with the severity of the coronary lesion in patients with T2DM. The severity and extent of the coronary lesion in our study was determined by SYNTAX score, the tool used during coronary angiography introduced to quantify the extent and severity of coronary artery lesions[18].

The findings of our work are in agreement with several works that have reported on the association of the level of HbA1c and the spread of coronary lesions. Such is the work of Ravipati et al. in which a positive correlation was reported between the level of HbA1c and coronary lesions in diabetic patients who underwent coronary angiography [19]. The same conclusion has been reached for patients with acute coronary syndromes [20]. However, the quantification of the lesion in these studies was done only through the number of arteries involved and not the extent and the severity of the lesion of the

arteries including bifurcations, chronic total occlusions, thrombus, calcification, and small diffuse disease which the SYNTAX score takes into account. In another study by Saleem et al. a significant correlation was also found between HbA1c and the severity of the coronary lesion, but, quantified according to the Gensini score [21].

In our study, in addition to the correlation between the SYNTAX score, an association of HbA1c was also observed with the fasting glucose level, while no significant association was observed in relation to the lipid fractions. Also, we did not observe any significant difference in HbA1c values between hypertensives and non-hypertensives, smokers and non-smokers, as well as differences between men and women. Results similar to our findings were also reported in the study of Ghaffari et al [22]. In contrast to our study, in the study of Hong et al. patients with the higher HbA1c levels were more likely to be older, female, and hypertensive but there was no difference regarding smoking as well as the level of total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol [23]. The different results for these parameters should be attributed to the criteria for sample selection and the methodology used, however, even in these studies, a significant positive correlation was reported between HbA1c levels and the severity of coronary lesions.

CONCLUSION

In conclusion, our study showed that the level of HbA1c in CAD patients with T2DM is significantly associated with the SYNTAX score which present the extent and severity of coronary lesions. That means that patients with a higher level of HbA1c had more severe the coronary atherosclerotic lesion with higher SYNTAX score.

STUDY LIMITATION

Our study has several limitations. It has a relatively small number of the studied sample and was carried out only in one center. The lack of some anamnestic data for past illness, data on the duration of diabetes as well as the type of medications used were the limitations for the study. Further studies for a larger number of patients and research on additional influencing factors are recommended.

Due to the nature of the retrospective study and anonymous data, there was no need for consent from the study participants.

REFERENCES

1. Aronson, D., Rayfield, E.J. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 1, 1 (2002).
2. Higgins PJ, Bunn HF. Kinetic analysis of the nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1981;256:5204-8.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
4. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258-268. doi: 10.2337/diacare.18.2.258.
5. Hietala, K., Wadén, J., Forsblom, C. et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia* 56, 737-745 (2013).
6. Shipra Arya, Zachary O. Binney, Anjali Khakharia, Chandler A. Long, Luke P. Brewster, Peter W. Wilson, William D. Jordan, Yazan Duwayri, High hemoglobin A1c associated with increased adverse limb events in peripheral arterial disease patients undergoing revascularization, *Journal of Vascular Surgery*, Volume 67, Issue 1, 2018, Pages 217-228.
7. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, Cluzel P, Redheuil A, Bruckert E, Rosenbaum D. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016 Dec;255:102-108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27870948.
8. Xu S, Zhou B, Zhou B, Zheng J, Xu Q, Wang B, Fu M, Meng Y. The Level of HbA1c Evaluates the Extent of Coronary Atherosclerosis Lesions and the Prognosis in Diabetes with Acute Coronary Syndrome. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jul 22;2022:7796809. doi: 10.1155/2022/7796809. PMID: 35912151; PMCID: PMC9337927.
9. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-56. doi:10.4244/eijv5i1a9.
10. Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99(2):75-84. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.007
11. Little RR, Sacks DB. HbA1c: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(2):113-18. doi: 10.1097/MED.0b013e328327728d.
12. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther*. 2008;88:1322-35.
13. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, Patel A, Neal B, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):636-43. doi: 10.1007/s00125-011-2404-1. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22186981.
14. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A(1c) levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: A meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia*. 2011;54:1327-34.
15. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, Cluzel P, Redheuil A, Bruckert E, Rosenbaum D. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016 Dec;255:102-108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27870948.
16. S. Costantino, F. Paneni, R. Battista et al., "Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels," *Diabetes*, vol. 66, no. 9, pp. 2472-2482, 2017.
17. L. C. Engel, U. Landmesser, A. Goehler et al., "Noninvasive Imaging of Endothelial Damage in Patients With Different HbA1c Levels: A Proof-of-Concept Study," *Diabetes*, vol. 68, no. 2, pp. 387-394, 2019.
18. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219-27.
19. G. Ravipati, W. S. Aronow, C. Ahn, K. Sujata, L. N. Saulle, and M. B. Weiss, "Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus," *The American Journal of Cardiology*, vol. 97, no. 7, pp. 968-969, 2006.
20. Khan FR, Ali J, Ullah R, Hassan Z, Khattak S, Lakhta G, Gul N. Relationship Between High Glycated Hemo-

globin and Severity of Coronary Artery Disease in Type II Diabetic Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. 2021 Mar 6;13(3):e13734. doi: 10.7759/cureus.13734. PMID: 33842112; PMCID: PMC8021276

21. Saleem T, Mohammad KH, Abdel-Fattah MM, Abbasi AH (2008) Association of glycosylated haemoglobin level and diabetes mellitus duration with the severity of coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res* 5: 184-189.
22. Ghaffari S, Niafar F, Separham A, Niafar M, Pourafkari L, Nader ND. Association between HbA1c levels with severity of coronary artery disease and short-term outcomes of acute ST-elevation myocardial infarction in nondiabetic patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;9(5):305-13. doi: 10.1177/1753944715585500. Epub 2015 May 14. PMID: 25976908.
23. Hong LF, Li XL, Guo YL, Luo SH, Zhu CG, Qing P, Xu RX, Wu NQ, Li JJ. Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. *Lipids Health Dis*. 2014 May 29;13:89. doi: 10.1186/1476-511X-13-89. PMID: 24884794; PMCID: PMC4070346.

СОЦИОМЕДИЦИНСКИ АСПЕКТ НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС-СОСТОЈБА ВО Р.СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА И ВО СВЕТОТ, СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА СОСТОЈБАТА СО ДИЈАБЕТ ВО РЕГИОН ТЕТОВО, ВО ПЕРИОДОТ 2012-2020 ГОДИНА

Видоеска Катарина¹, Спасовски Моме², Исмаили Беким³, Санева Оливера⁴, Велкова Павлина⁵

¹ЈЗУ Центар за јавно здравје-Тетово

²УКИМ-Медицински факултет-Скопје

³ПЗУ др.Беким-И

⁴ЈЗУ Здравствен дом Веница

⁵ЈЗУ Центар за јавно здравје-Велес

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 308-316

РЕЗИМЕ

Дијабетесот е една од водечките причини за смрт во светот и е многу подмолен (мултипликатор) на заболувања. Посебен проблем се пациентите со компликации од дијабетот кои се лекуваат долготрајно, што е многу скапо и претставува финансиски товар на државата. Во светот, 537 милиони возрасни (20-79 години) живеат со дијабетес, а се предвидува дека овој број ќе се зголеми на 643 милиони до 2030 година. Според Националниот регистар за шеќерна болест на РСМ во 2020г., во РС Македонија се регистрирани 103 833 болни од дијабетес, додека во регионот Тетово во 2020 година има 9131 болни.

Цел на трудот: Направен е увид во состојбата со дијабетот во светот и во РСМ во 2020г., со посебен осврт на состојбите во регион Тетово во период 2012-2020 година.

Метод и материјали: Редовни извештаи од ИЈЗ Скопје, ЦЈЗ Тетово и од Министерство за здравство на РСМ. Податоци од NFA-Data base-податоци од СЗО; IDF diabetes atlas-податоци од Интернационалната федерација на дијабетот и друга стручна литература. Користен е аналитичко-дескриптивен метод.

Резултати: Инциденцата за дијабетес мелитус во РСМ во 2020г. покажува 7432 новозаболени или стапка од 357,88 на 100 000 жители. Преваленцата во 2020г е вкупно заболени 133 803 или стапка од 6433,08 на 100 000 жители. Според полот, повеќе заболени се жени, а според возраста најголем број заболени има во возрасната група од 65-69г. По региони, најголем број заболени има во Скопскиот Регион (35 439), потоа следи Пелагониски Регион (20 586), а најмалку заболени има во Источен Регион (10 231). Инциденца во Регионот Тетово во 2020г. -вкупно новозаболени од дијабет се 863 или стапка од 426,5 на 100 000 жители. Преваленца- вкупно заболени се 9131 или стапка од 4512,2 на 100 000 жители. Најголема инциденца и преваленца од дијабетес во Регион Тетово има во Општина Тетово. Втора по големина инциденца има во Општина Теарце, а втора по големина преваленца има во Општина Јегуновце. Најмала инциденца и преваленца во регионот од дијабетес има Општина Брвеница. Стапката на АПМ од дијабет во Регион Тетово покажува тренд на зголемување од 645,5 (12 786) во 2012г., на 2232,3 (20 748) во 2020г. Гледано според пол, има пораст на заболени и кај двата пола. Гледано според возраст, најголем процент на заболени од дијабет се во возрасната група од 35 до 64 години. Стапката на болнички морбидитет од дијабет во Регион Тетово покажува намалување од 15,4% или 298 болнички случаи (2012 г.) на 4,2% или 105 случаи (2020г.). Бројот на умрените од дијабет во РСМ бележи зголемување, односно од 850 лица во 2012 г. се зголеми на 1365 во 2020г., со зголемување на морталитет на стапка на 100 000 жители од 41.2% во 2012г. на 65,9% во 2020г. Според половата структура, од дијабет во анализираниот период умираат повеќе жени од мажи, и тоа најмногу починати има во возрасната група над 75 години.

Заклучок: Од пообемната анализа на состојбата со дијабет во РСМ и во Регион Тетово и со добиените податоци е утврдено дека има пораст на заболените и на бројот на починати. Што се однесува до амбулантно-поликлиничкиот морбидитет во Регион Тетово, во споредба со 2012 година, во 2020 година се забележува пораст од 62,3%. Наспроти тоа, болничкиот морбидитет покажува намалување на стапката на лекувани од дијабет и тоа: во 2012 година била 15,4 на 10 000 жители, а во 2020 година се намалила на 4,5. Сепак, во анализираниот период 2012/2020г. во РСМ има пораст на бројот на смртни случаи од дијабет. Потребно е и спроведување на програми и превенција на локално ниво, по општините, со поголемо активно вклучување на лекарите од примарно и од секундарно ниво во борба против дијабетот и подобра едукација на населението за здрав начин на живот.

Клучни зборови Дијабет, инциденца, преваленца, амбулантно-поликлинички и болнички морбидитет, морталитет

ВОВЕД

Растечкиот тренд на ова заболување во светот, со оглед на високата инциденца и преваленца, како и последиците од трајните оштетувања, честото и долготрајно отсуство од работа, појавата на инвалидитет и прераната смрт се загрижувачки. Податоците алармираат дека треба да се подигне свеста кај населението за навремено откривање и за лечење на ова заболување. Постојат 600 милиони луѓе кои немаат соодветна грижа заради неможност за пристап или достапност до соодветна здравствена заштита. Оваа болест е тесно поврзана со социјалните услови во кои луѓето живеат и работат, а многу земји во светот немаат национална здравствена политика усмерена на рано откривање, превенција и лечење на дијабетес мелитус.

Според Националниот регистар за шеќерна болест на РСМ во 2020г, во РС Македонија се регистрирани 103 833 болни од дијабетес, од вкупно 2 072 531 жители. Со пообемната анализа на состојбата со дијабет во Регион Тетово и со добиените податоци од Регистарот за шеќерна болест се потврдува дека во 2020г. на ова подрачје има 9 131 болни од дијабетес. На 202 361 жители во овој регион, преваленцата од дијабет во 2020г. е 4,5%. Што се однесува до

амбулантно-поликлиничкиот морбидитет во регион Тетово, во споредба со 2012 година, во 2020 година се забележува пораст од 62,3%. Наспроти тоа болничкиот морбидитет покажува намалување на стапката на лекувани од дијабет од 15,4 на 10 000 жители во 2012г. на 4,5 во 2020г.

Демографските податоци покажуваат дека регионот Тетово има 6 општини од кој во 2020г. најголема

општина е Општина Тетово со 92 918 жители. Гледано според половата структура, во овој регион во 2020г. има 102 373 мажи и 99 988 жени.

Во многу земји, па и кај нас, има воведена национална политика и стратегија за хронични незаразни болести, вклучувајќи го и дијабетот. Како во многу развиени земји, така и кај нас, преку интегрираниот информациски систем „Мој термин“ е воведен регистар за дијабет во кој се прибираат сите податоци во врска со заболените од дијабет. Потребно е и спроведување на програми и превенција на локално ниво, по општините, со поголемо активно вклучување на лекарите од примарно и од секундарно ниво. Потребна е и постојана едукација на населението за превенција на дијабетот и за водење здрав стил на живот.

Според Меѓународната федерација на дијабетес, во светот:

-Приближно 537 милиони возрасни (20-79 години) живеат со дијабетес.

-Вкупниот број на луѓе кои живеат со дијабетес се предвидува да се зголеми на 643 милиони до 2030 година и на 783 милиони до 2045 година.

-3 од 4 возрасни лица со дијабетес живеат во земји со низок и со среден приход.

-Скоро 1 од 2 (240 милиони) возрасни лица не се дијагностицирани.

-Дијабетесот предизвика 6,7 милиони смртни случаи, или секои 5 секунди умира по едно лице од дијабет.

-Дијабетесот предизвика најмалку 966 милијарди долари здравствени трошоци што претставува 9% од

вкупните трошоци за возрасни.

-Повеќе од 1,2 милиони деца и адолесценти (0-19 години) живеат со дијабетес тип 1.

-1 од 6 живородени деца (21 милион) се погодени од дијабетес за време на бременоста.

-541 милион возрасни луѓе се изложени на зголемен ризик од развој на дијабетес тип 2.

Во Европа

Во Европа, 1 од 11 возрасни (61 милион) живеат со дијабетес. Бројот на возрасни со дијабетес се очекува да достигне 67 милиони до 2030 година и 69 милиони до 2045 година. Над 1 од 3 (36%) возрасни кои живеат со дијабетес не се дијагностицирани. Потрошени се 189 милијарди за дијабетес во 2021 година. Во 2021 година 1,1 милион смртни случаи се поради дијабетес.

ЦЕЛ

Целта на студијата е да се направи увид во состојбата со шеќерната болест во светот и во РС Македонија во 2020 година, со посебен осврт на состојбите во Регион Тетово во период 2012-2020г. Исто така, анализирани се и ризик-факторите кои доведуваат до овие заболувања, како и мерките што треба да се преземат за превенција и за контрола на дијабетот.

МЕТОД И МАТЕРИЈАЛИ

Методот за работа користен во овој труд е аналитичко-дескриптивен метод, со обработка и со анализа на достапните податоци, а користена е литература и материјали наведени во референците. Користени податоци: Редовни извештаи од амбулантно-поликлиничка и болничка дејност во РС Македонија; Морталитетна статистика-од податоци добиени од Државен завод за статистика на РСМ, а обработени во ИЈЗ-Скопје; HFA-Data base-податоци од СЗО; IDF diabetes atlas- податоци од Интернационалната федерација на дијабетот; Стручна литература за изготвување на препораки со предлог- мерки за превенција, благовремено откривање, лекување и рехабилитација на дијабетот.

РЕЗУЛТАТИ

Постојат три типови на дијабес и тоа се: Тип 1 дијабетес, Тип 2 дијабетес, Гестациски дијабет. Предијабетес е состојба во која лицата имаат покачен

шеќер во крвта, но сепак не можат да се вбројат во класата на дијабетичари. Овие луѓе имаат зголемен ризик за појава на дијабет тип 2, срцеви заболувања и мозочен удар. Во комбинација со намален проток на крвта, предизвикува појава на улцери на стапалата; дисфункција на бубрезите;

дијабетична ретинопатија, која е една од водечките причини за појава на слепило; неуропатија; парадонтопатија.

Ризик-фактори за појава на дијабетот се генетските фактори, инфекции, лоша исхрана на новороденчињата, прекумерно користење лекови, конзумирање алкохол, дрога, пушење, лош социоекономски статус, лоша исхрана, стрес, слаба физичка активност и дебелината.

Се проценува дека дијабетот во индустријализираните земји може да биде поврзан со прекумерната тежина или дебелина. Поединци со дебелина имаат зголемен ризик од дијабет (83%) во споредба со лица со здрава тежина.

Исто така, знаеме дека секоја акутна болест може да ја влоши регулацијата на шеќерот во крвта. Негативното влијание на дијабетесот врз КОВИД-19 можеби не е (или не е само) поврзано со хипергликемијата сама по себе, туку со коморбидитетите кои често се поврзуваат со него. Коронавирусот може да предизвика потешки симптоми и компликации кај луѓето кои имаат дијабет. Според истражувањето на британската Национална здравствена служба (НХС), речиси една третина од смртните случаи од Ковид-19 во Англија се поврзани со дијабетес. Досега, за време на пандемијата во Англија починале 7 466 лица со дијабетес тип 2 и 365 лица со дијабетес тип 1, а во РС Македонија од вкупниот број на досега умрените од КОВИД-19, 2 427 биле заболени од дијабетес.

Инциденца и Преваленца во РС Македонија за дијабет, 2020г

Според податоците кои ги обработува ИЈЗ на РС Македонија, состојбата со новозаболени од дијабет (инциденца) во 2020г е следна: вкупно новозаболени се 7 432 или стапка 357,88 на 100 000 жители. Инциденца од дијабет во 2020г во РСМ, гледано според пол и возраст, покажува дека од вкупно новозаболени 7 432 лица, малку повеќе новозаболени се жени- 3975 од мажи- 3457. А гледано според возраст, најголем број новозаболени има во возрасната група од 60-64г. (1190) или стапка од 927,2 на 100 000 жители.

Преваленцата во 2020г е следна: вкупно заболени се 133 803 или стапка од 6433,08 на 100 000 жители. Од вкупниот број болни, 132 672 боледуваат од дијабет од типот 2, 1 020 од тип 1, а 111 од останатите типови. Преваленцата од дијабет во 2020г во РСМ гледано според категорија пол и возраст покажува дека од вкупно заболениите 133 803 лица, повеќе заболени се жени, односно 74 660 од мажи- 59 143. Гледано според возраст, најголем број заболени има во возрасната група од 65 до 69 години (12 778) или стапка од 22095,0 на 100 000 жители.

Графикон бр.1



Извор ИЈЗ Скопје

Инциденцата за дијабетес мелитус во 2020 година по региони покажува дека најголем број новозаболени има во Скопскиот Регион (2 233), потоа следи Полошки Регион (1 440), а најмалку новозаболени има во Источен Регион (344).

Преваленцата за дијабетес мелитус по региони покажува дека најголем број заболени има во Скопскиот Регион (35 439), потоа следи Пелагониски Регион (20 586), а најмалку заболени има во Источен Регион (10231).

Од сликата бр.1, и од направената споредба е евидентно дека најголема преваленца има во Чешка со 9,8%, потоа следи Хрватска со 7,6%, па Финска со 6,6%. Најмала преваленца има Бугарија со 1,7%. Во РС Македонија, преваленцата во 2020 година е 6,5 %.

Слика бр.1- Преваленца во % во неколку европски земји, последни податоци

Prevalence of diabetes mellitus (%), All
Unit: %

Country	Latest data available
Albania	2.5
Andorra	-
Armenia	3.1
Austria	5
Azerbaijan	2.5
Belarus	4
Belgium	6.3
Bosnia and Herzegovina	3.9
Bulgaria	1.7
Croatia	7.6
Cyprus	-
Czechia	9.8
Denmark	4.6
Estonia	4.6
Finland	6.6
France	4.9
Georgia	2.3
Germany	5.6

HFA data-WHO

Инциденца и Преваленца во регион Тетово за дијабет, 2020г

Според податоците кои ги обработува ИЈЗ на РС Македонија, а кои се добиени од ЦЈЗ Тетово, состојбата во Регион Тетово со новозаболени од дијабет (инциденца) во 2020г. е следна: вкупно новозаболени се 863 или стапка од 426,5 на 100 000 жители, од кој повеќе во град 510 ,а помалку во село 353. Од вкупно новозаболени, 852 се со тип 2 дијабет, 7 со тип 1, а 4 се заболени со останати типови.

Според податоците кои ги обработува ИЈЗ на РС Македонија, а кои се добиени од ЦЈЗ Тетово, состојбата во Регион Тетово со вкупен број на регистрирани од дијабет (преваленца) во 2020г. е следна: вкупно заболени се 9131 или стапка 4512,2 на 100 000 жители, од кој повеќе во град 5156, а помалку во село 3975.

Инциденцата од дијабет во 2020г во регион Тетово гледано според пол покажува дека од вкупно новозаболени 863 лица, малку повеќе новозаболени се жени 515 од мажи 348.

Преваленцата од дијабет во 2020г во регион Тетово гледано според пол и возраст покажува дека од вкупно заболениите 9131 лица, повеќе заболени се жени-5445 од мажи-3668. А гледано според возраста, најголем број заболени има во возрасната група од 65 до 69г (1 142).

Инциденца и преваленца за регион Тетово во 2020г., гледано по општини

Графикон бр.3



Извор ИЈЗ Скопје

Од графикон бр.3 се гледа дека најголема инциденца и преваленца од дијабетес во Регион Тетово има во Општина Тетово. Втора по големина инциденца има во Општина Теарце, а втора по големина преваленца има во Општина Јегуновце. Најмала инциденца и преваленца во регионот од дијабетес има Општина Брвеница.

Амбулантно-поликлинички морбидитет на дијабет во Регион Тетово, 2012-2020г

Вкупниот амбулантно-поликлинички морбидитет во 2020г. во Регион Тетово е 294 973. Учеството на заболени од дијабетес мелитус во 2020г. во вкупниот амбулантно-поликлинички морбидитет во примарната здравствена заштита е (7%) 20748 .

Дијаграм бр.5



Извор ЦЈЗ Тетово

Од дијаграм бр.5 се воочува дека стапката на амбулантно-поликлинички морбидитет од дијабетес мелитус во Регион Тетово покажува тренд на зголемување од 645,5 (12 786) во 2012г. на 2232,3 (20 748) во 2020г.

Во споредба со 2012 година, во 2020г. се забележува пораст од 62,3%.

Дијаграм бр.6



Извор ЦЈЗ Тетово

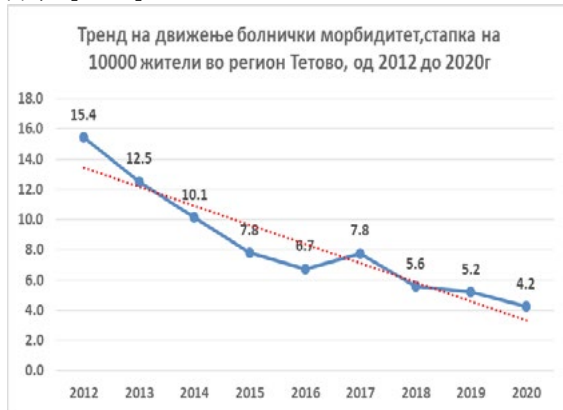
Од дијаграмот бр.6 се гледа дека во АПМ (стапка на 10 000 жители) во регионот Тетово, за период од 2012г до 2020 г, гледано според пол, има пораст на заболени и кај двата пола. Кај мажите има пораст на стапка од 518 (2012г) на 889 (во 2020г), а кај жените има пораст од 775,6 (2012г) на 1164,8 (во 2020г). Но воочливо е дека во Регион Тетово, во сите анализирани години, повеќе жени заболувале од дијабетес мелитус од мажи.

Во АПМ во Регион Тетово, направената споредба на 2012г и 2020г укажува дека најголем процент на заболени од дијабет се во возрастната група од 35 до 64 години, и тоа во 2012г- 44% (6 485) од вкупно заболените, а во 2020г се 57% (11 714) од вкупно заболените од дијабетес се во оваа старосна група. Втора возрастна група по застапеност во вкупниот број заболени од оваа болест е возрастната група над 65 години.

Болнички морбидитет од Дијабетес мелитус 2012-2020г, во регион Тетово

Број на заболени (случаи) од дијабетес мелитус во Тетово (болнички морбидитет) на 10 000 жители и број на болнички денови класифицирано според пол-мажи, жени и вкупно (од 2012г до 2021 г).

Дијаграм бр.9



Извор ЦЈЗ Тетово

Стапката на болнички морбидитет од дијабетес мелитус во Регион Тетово покажува намалување од 15,4% или 298 болнички случаи (2012) на 4,2% или 105 случаи (2020). Тоа укажува дека состојбата е подобрена т.е има поголема грижа и свесност кај населението дека оваа болест е опасна и дека може да доведе до тешки компликации. Затоа, жителите сè почесто прават контроли кај матичните лекари и во специјалистичките амбуланти за дијабет, при што се избегнуваат влошувања на болеста. Инаку, од табелата се гледа дека со опаѓањето на бројот на болни лекувани од дијабетес, има и значително опаѓање и на болничките денови. Гледано според половата структура од дијабетес мелитус во регион Тетово во сите анализирани години на болничко лекување повеќе биле жени од мажи. Но воочливо е дека има опаѓање на стапката на болнички морбидитет. и тоа кај жени од 17,6 во 2012 година на 6,1 во 2020 година. Кај мажите од 12,5 во 2012г. на 4,3 во 2020г. Во БМ во регион Тетово, направената споредба во 2012г и во 2020г, укажува дека во 2012г најголем процент на заболени од дијабет се во возрастна група над 65г (381), а во 2020г најголем број од болнички лекувани се во возрастната група од 35-64г (58).

Во регионот Тетово има доволно матични лекари, па дури и во руралните средини. Освен редовните прегледи во овие амбуланти редовно се спроведуваат и превентивни цели за откривање и за следење на дијабетот кај пациентите, кои редовно ги наложува и ги контролира ФЗОМ. Што се однесува за пристап до секундарна здравствена заштита во Клиничката болница во Тетово има центар за дијабет во кој има три субспецијалисти ендокринолози. Во тој поглед има доволно субспецијалисти во овој регион.

МОРТАЛИТЕТНА СТАТИСТИКА ОД ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

Според податоците за вкупниот морталитет во РСМ, добиени од ДЗС-Скопје, а обработени од ИЈЗ- Скопје, се забележува зголемување од 27,9% на бројот на умрените, и тоа од 20 134 умрени лица во 2012г. на 25 755 во 2020г и зголемување на морталитетна стапка на 100 000 жители од 976,9 во 2012г на 1242,7 во 2020г. Мора да напоменеме дека зголемување на смртноста во 2020г придонесува пандемијата со Ковид 19, која однесе многу жртви.

Морталитет на 100 000 жители и процентуално учество на болни од дијабет во вкупно умрените во РСМ, 2012-2020 г.

Табела бр.17

Година	2012	2014	2016	2018	2020
Вкупно умрени во РСМ	20134	19718	20421	19727	25755
Мг на 100000	976,9	953,7	985,3	950,1	1242,7
Умрени од дијабетес мелитус E10-E14	850	825	1108	921	1365
% од вкупно умрени	4,2	4,2	5,4	4,7	5,3
Стапка на морталитет (E10-E14) на 100000 жители	41.2	39.9	53.5	44.4	65.9

Извор ДЗС-Скопје

Бројот на умрените од дијабет бележи зголемување и тоа, од 850 лица во 2012г. на 1365 во 2020г, со зголемување на морталитетната стапка на 100 000 жители од 41,2% во 2012г. на 65,9% во 2020г.

Дијаграм бр.12



Бројот на умрените од дијабетес мелитус се зголемил од 761 и од стапка 41,2% во 2012 година на 1355 умрени, односно со стапка од 65,9% во 2020г. Од дијабетес

мелитус, гледајќи според пол, умираат повеќе жени од мажи во анализираниот период. Морталитетот од дијабетес мелитус споредбено 2012/2020г според возраста е во возрастната група над 75 години. Во Регион Тетово има податоци само по субтотали од E10-E90, и бројот на умрени во 2020г е 111. А најголем број умрени има во Општина Тетово.

Смртност од дијабет според Интернационалната федерација за дијабет, по региони, 2011/2021г.

Слика бр.2

Country/Territory	2000	2011	2021
Africa	N/A	344,500	416,263
Europe	N/A	600,000	1,111,201
Middle East and North Africa	N/A	276,400	796,362
North America and Caribbean	N/A	280,800	930,692
South and Central America	N/A	227,200	410,206
South-East Asia	N/A	1,156,000	747,367
Western Pacific	N/A	1,708,300	2,281,732

Diabetesatlas.org

Според оваа федерација, во 2021 година најголем број смртни случаи поврзани со дијабет има во Западен Пацифик- 2 281 732, а на второ место е Европскиот Регион со 1 111 201 смртен случај.

Здравствена заштита на лицата со дијабет во РСМ- здравствени установи и кадар

Во РС Македонија организацијата на здравствената заштита на болните од дијабет се одвива на три нивоа: примарна, секундарна и терцијарна здравствена заштита.

Владата на РСМ и Министерството за здравство секоја година носат програма за обезбедување инсулин, глукагон, инсулински игли, ленти за мерење шеќер и едукација за третман и за контрола на дијабетесот. Во програмата за 2020 година се одобрени финансиски средства кои се потребни за обезбедување на инсулин, глукагон, инсулински игли, ленти за мерење на шеќерот во крвта, потрошен материјал за инсулински пумпи во износ од 749.655.000,00 денари.

Состојбата со медицински кадар (лекари) во РСМ во 2020 година, во секундарна и терцијарна здравствена заштита кој е на располагање на болните од шеќерна болест е следна: од вкупно 6 258 лекари, 478 се

лекари интернисти, а само 13 се субспецијалисти – ендокринолози, од кои 8 мажи и 5 жени.

Во регионот Тетово во 2020 година, во склоп на примарната здравствена заштита работат 131 лекари во ординациите како матични лекари. Болните од дијабет ја добиваат секундарната здравствена заштита од специјалисти- интернисти (вкупно 27), кои работат во склоп на приватни специјалистички интернистички ординации и во ЈЗУ „Клиничка болница Тетово“. Во склоп на ЈЗУ „КБ Тетово“ има центар за дијабет во кој работат три субспецијалисти (ендокринолози). Во Регион Тетово, единствено во тој центар болните од дијабет, кои се инсулинозависни, можат да подигнат рецепт за инсулинска терапија.

ЗАКЛУЧОК

Дијабетес мелитус претставува сериозен здравствен и социјално медицински проблем со оглед на високата инциденца и преваленца, скапото и долготрајно лекување, негативните економски ефекти поради големите трошоци за лекување, честото и долготрајно отсуство од работа, појавата на инвалидитет и прерана смрт. Со истражувањата се предвидува дека 643 милиони возрасни луѓе во светот ќе живеат со дијабетес до 2030 година. Речиси едно до две возрасни лица кои живеат со дијабетес не се дијагностицирани.

Инциденцата и преваленцата за дијабетес мелитус во РСМ во 2020 година покажуваат 7 432 новозаболени или стапка од 357,88 на 100 000 жители. Според пол, малку повеќе новозаболени се жени, а според возраста, најголем број новозаболени има во возрастната група од 60-64г. По региони, најголем број новозаболени има во Скопскиот Регион (2 233), потоа следи Полошки Регион (1440), а најмалку новозаболени има во источен регион, односно 344. Преваленцата во 2020г. е следна: вкупно заболени се 133 803 или стапка 6433,08 на 100 000 жители. Според пол, повеќе заболени се жени, а според возраст најголем број заболени има во возрастната група од 65 до 69 години. По региони, најголем број заболени има во Скопскиот Регион (35 439), потоа следи Пелагониски Регион (20 586), а најмалку заболени има во Источен Регион (10 231).

Состојбата со инциденцата и со преваленцата во Регионот Тетово за дијабетес мелитус во 2020 година е следна:

Инциденца - вкупно новозаболени се 863 или стапка 426,5 на 100 000 жители. Преваленца- вкупно заболени

се 9 131 или стапка 4512,2 на 100 000 жители. Најголема инциденца и преваленца од дијабетес во регион Тетово има во Општина Тетово. Втора по големина инциденца има во Општина Теарце, а трета по големина преваленца има во Општина Јегуновце. Најмала инциденца и преваленца во регионот од дијабетес има Општина Брвеница.

Амбулантно-поликлинички морбидитет на дијабетес мелитус во Регион Тетово , 2012-2020г.

Стапката на АПМ од дијабет во Регион Тетово на 10 000 жители покажува тренд на зголемување од 645,5 (12 786) во 2012 година, на 2232,3 (20748) во 2020 година. Во споредба со 2012 година, во 2020г. се забележува пораст од 62,3%. Гледано според половата структура, има пораст на заболени и кај двата пола. Гледано според возрастната структура, направената споредба во 2012г. и во 2020 година укажува дека најголем процент на заболени од дијабет се во возрастната група од 35 до 64 години.

Болнички морбидитет од Дијабетес мелитус 2012-2020г. во Регион Тетово.

Стапката на болнички морбидитет од дијабетес мелитус во регион Тетово на 100 000 жители покажува намалување од 15,4% или 298 болнички случаи (2012г.) на 4,2% или 105 случаи (2020г.). Тоа укажува дека состојбата е подобрена. Според половата структура, во Регион Тетово, во сите анализирани години на болничко лекување. повеќе заболени од дијабетес мелитус биле жени од мажи. Стапката на БМ во Регион Тетово, од аспект на возраст, укажува дека во 2012г. најголем процент на заболени од дијабет се во возрастната група над 65г (381), а во 2020г. најголем број од болнички лекувани се во возрастната група од 35 до 64 години(58). Има значително намалување и на времетраењето на болничките денови. Во 2020г. во Клиничка Болница Тетово, од вкупно лекувани 8 309 лица, од дијабетес, биле лекувани само 105 лица или 1% од сите лекувани болни. Од анализата на соодносот на бројот на лекуваните од дијабетес во болничката и во амбулантно-поликлиничката дејност се забележува дека бројот на регистрирани болни во АПМ е екстремно поголем, што зборува за потребата од чести посети во амбулантно-поликлиничка дејност заради проблемите и долготрајноста на симптомите од овие болести.

Морталитетна статистика од дијабетес мелитус

Бројот на умрените од дијабет бележи зголемување од 850 лица во 2012г на 1365 во 2020г, со зголемување на

морталитетна стапка на 100000 жители од 41.2% во 2012г на 65,9% во 2020г. Фактот на којшто треба да се обрне внимание е дека смртноста од компликациите кои ги предизвикува дијабетот е многу поголема, а самата евиденција е несоодветна и не ја прикажува реалната состојба. Од болести на дијабет, гледајќи според половата структура, умираат повеќе жени од мажи во анализираниот период. Со анализата на морталитетот од дијабетес мелитус, споредбено за период 2012-2020г. според возраста, покажува дека во 2012 година и во 2020 година најголем број умрени има во возрастната група над 75 години. Во Регион Тетово има податоци само по субтотали од Е10-Е90, и бројот на умрени во 2020г. е 111. Најголем број умрени има во Општина Тетово.

Во РС Македонија, организацијата на здравствената заштита на болните од дијабет се одвива на 3 нивоа: примарна, секундарна и терцијарна здравствена заштита. Во основа, главната превенција, контрола и лекување одат примарно преку матичните лекари. Што се однесува на кадарот, во секундарно и терцијарно ниво има на располагање 478 интернисти од кој само 13 ендокринолози. Во Регион Тетово, т.е во Клиничката Болница Тетово, има 1 Кабинет за дијабет, во кој работат тројца ендокринолози.

ПРЕПОРАКИ

Тие вклучуваат политики и практики за целата популација и во одредени услови (училиште, дом, работно место) кои придонесуваат за добро здравје за секого, без разлика дали имаат дијабетес, како што се редовно вежбање, здрава исхрана, избегнување пушење и контрола на крвниот притисок и липиди. Почетната точка за добро живеење со дијабетес е раната дијагноза. Лесен пристап до основната дијагностика, како што е тестот за гликоза во крвта, треба да биде достапен во примарната здравствена заштита. На пациентите ќе им треба периодична специјалистичка проценка или третман за компликации и редовен скрининг за оштетување на очите, бубрезите и стапалата, за да се олесни раниот третман.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дончо Донеv, Елена Косевска, Моме Спасовски, Фимка Тозија и сор.Социјална медицина. Универзитет „Св.Кирил и Методиј“. Медицински факултет, Скопје, 2013

2. ЈЗУ Институт за Јавно здравје-Скопје: Извештаи (амбулантно- поликлинички морбидитет) од службите за општа медицина, медицина на трудот, здравствена заштита на деца 0-6 години, здравствена заштита на училишни деца и младина, здравствена заштита на жени во РС Македонија, 2012-2020
3. ЈЗУ ИЈЗ-Скопје : Извештај-Болнички морбидитет во РС. Македонија, 2012-2020г.
4. Државен завод за статистика-Скопје, податоци за умрени лица од болести на дијабетес мелитус во РСМ, 2012-2020г
5. IDF Diabetes Atlas 10th Edition, <https://diabetesatlas.org/> пристапено на 11.2.2020 година
6. Center for Disease Control and Prevention. Достапно на <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/coexisting-conditions-complications.html> пристапено на 20.2.2022
7. Институт за Јавно Здравје. Здравје и здравствената заштита на населението на Република Македонија. Институт за Јавно Здравје, Скопје, 2010
8. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016
9. World Health Organization. Diabetes Country Profiles, WHO,2020 Достапно на: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/data/diabetes-profiles> пристапено на 18.2.2022г
10. МКБ 10, Австралиска модификација: Табеларна листа на болести, јули 2006. Достапно на: http://www.mohhsmp.gov.mk/fileadmin/user_upload/publikacii/ICD-10-AM_Tabular_list_of_diseases_MK.pdf, пристапено на 20.2.2022 година
11. Center for Disease Control and Prevention. Diseases and Conditions: Smoking and Diabetes. Достапно на: <https://www.cdc.gov>, пристапено на 20.2.2022 година.
12. Државен завод за статистика. Публикации. Скопје, 2020 година
13. ИЈЗ на Република Македонија. Регистар за шеќерна болест. Центар за статистичка обработка на здравствени податоци, публицистика и едукација; ИЈЗ, Скопје, 2020 година
14. Министерство за здравство на РСМ. Упатство за практикување на медицина заснована на докази: Ендокринологија.Скопје, 2004, достапно на <http://www.fzo.org.mk/WBStorage/Files/Endokrinologija.pdf>, пристапено на 15.2.2022 година
15. The global diabetes community: Diabetes history, достапно на <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-history.html>, пристапено на 12.2.2022 година
16. ЈЗУ Центар за Јавно здравје-Тетово: Извештаи (амбулантно-поликлинички морбидитет) од службите за општа медицина, медицина на трудот, здравствена заштита на деца 0-6 години, здравствена заштита на училишни деца и младина, здравствена заштита на жени во Тетово, 2012-2020 година.
17. Институт за Јавно Здравје. Извештај за кадар во здравствени установи во РС Македонија за 2020г, Скопје, 2021година
18. ФЗОМ-Инфо-билтен фзо 24/2012 достапно на <https://fzo.org.mk/WBStorage/Files/info%20bilten%2024-2012.pdf> пристапено на 05.3.2022 г.
19. Министерство за здравство- ПРОГРАМА за обезбедување инсулин, глукагон, инсулински игли, ленти за мерење шеќер и едукација за третман и контрола на дијабетесот за 2020 година, Влада на РСМ, 2019г, достапно на <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2020/10/Programa-insulin-2020-19.10.2020.pdf> пристапено на 07.3. 2022 г.
20. US National institute of health, Published online 2020 Aug 31 Is diabetes mellitus a risk factor for CoronaVirus Disease 19 (COVID-19), пристапено на 09.3.2022 година. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456750/>, <https://www.nhs.uk/>

ФУНКЦИОНАЛНА АМБЛИОПИЈА И ЦИТИКОЛИН

Ѓошевска Даштевска Е^{1,2}, Петрушевска А^{1,2}, Трпевска Шекеринов Н^{1,2}

1Универзитетска Клиника за очни болести, Скопје

2Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје РС Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 317-320

АПСТРАКТ

Вовед: Амблиопија е најчестата причина за превентабилно намалување на видот кај детската популација. Преваленцата се движи од 1-5%.

Цел: Да се прикаже ефектот на цитиколин во третманот на функционална амблиопија заедно со оклузија.

Материјал и методи: На ЈЗУ УКлиника за очни болести во Скопје во периодот од ноември 2021 година, до јули 2022 години беа иследувани вкупно 60 испитаници со функционална амблиопија, на средна возраст од 8,5 години. Испитуваната група ја сочинуваа 30 испитаници, а исто толку испитаници имаше и во контролната група. Од вкупниот број испитаници во секоја група 17 (57%) беа со лесна амблиопија, а 13 (43%) со средно тешка амблиопија.

По направените ортоптички иследувања, скијаскопија и препишана соодветна корекција, на испитаниците од испитуваната група им е даден совет за оклузија и орална администрација на цитиколин, а на испитаниците во контролната група им е даден совет само за оклузија на доминантното око. Контролни испитувања се вршени на 3, 4 и 6 месеци.

Резултати: После 6 месеци кај 16 (94%) испитаници од испитуваната група со лесна амблиопија имаше подобрување на видната острината за 1, 2 и 3 реда на Snellen-ов опготип, а кај еден испитаник, после испитуваниот период видната острината беше идентична како пред третманот. Кај 85% од испитаниците со средно тешка амблиопија имаше подобрување на видната острината за 1, 2, 3 и 4 реда, додека кај два испитаника (15%) видната острината остана иста како пред отпочнување на третманот.

Во контролната група кај 14 (82%) испитаници со лесна амблиопија имаше подобрување на видната острината за 1 и 2 реда на Snellen-ов опготип, додека кај 3 испитаници немаше подобрување на видната острината. Кај 69%, односно 9 испитаници во контролната група со средно тешка амблиопија имаше подобрување на видната острината за 1, 2 и 3 реда, додека пак кај 4 испитаници немаше подобрување на видната острината после спроведениот третман.

Заклучок: Цитиколинот заедно со оклузија, се покажа поефикасен и резултираше со клинички и статистички значајно подобрување на видната острината.

Клучни зборови: амблиопија, цитиколин, оклузија, детска популација

ВОВЕД

Амблиопијата е главна причина за превентивбилно намалување на видот кај детската популација. Претставува намалување или губење на видот, поради несоодветна стимулација во рано детство. Преваленцата се движи од 1-5 %. (1,2)

По дефиниција, функционална амблиопија се однесува на еднострано или, поретко, билатерално намалување на најдобро корегирана видна острината, која не е директно препишана на структурна абнормалност на окото или видните патишта. Најчести примарни причини се страбизам, анизометропија или билатерална висока рефрактивна грешка. (1)

Амблиопијата може да се лекува доколку се дијагностицира навремено. Колку порано се јават нарушувањата во развојот на бинокуларниот вид, а истите подоцна се откријат и се започне со нивно отстранување, последиците се потешки. Успешноста на третманот се намалува со зголемување на возраста, заради поголемата пластичност на ЦНС во раното детство. (3,4)

Целта на третманот е постигнување на нормална видна острина на секое око поединечно, нормален бинокуларен вид, добра фузија и стереоскопски вид.

Постојат неколку модалитети на третман, кои се користат поединечно или како комбинација, а главен модалитет на третманот сеуште е оклузијата на водечкото око.

Понов модалитет на третман е употребата на цитиколинот. (5)

Цитиколинот (цитидин 5-дифосфохолин) е интермедиерен нус-производ вклучен во биосинтезата на фосфолипидите на клеточната мембрана. По системска администрација, се деградира во неговите составни делови, цитидин и холин. Откако ќе се апсорбира, ја преминува крвно-мозочната бариера и се вградува во фосфолипидите во клеточната мембрана. Го зголемува нивото на норепинефрин и допамин во ЦНС, а со тоа допринесува во неврозаштита при хипоксични и исхемични состојби. (5,6)

ЦЕЛ

Да се прикаже ефектот на цитиколин во третманот на функционална амблиопија заедно со оклузија.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

На ЈЗУ УКлиника за очни болести во Скопје во периодот од ноември 2021 година, до јули 2022 години беа иследувани вкупно 60 испитаници со функционална амблиопија, на средна возраст од 8,5 години. Испитуваната група ја сочинуваа 30 испитаници, а исто толку испитаници имаше и во контролната група. Од вкупниот број испитаници во секоја група 17 (57%) беа со лесна амблиопија, а 13 (43%) со средно тешка амблиопија. (табела 1)

По направените ортоптички иследувања, скијаскопија и препишана соодветна корекција на испитаниците од испитуваната група им е даден совет за оклузија и орална администрација на цитиколин, а на

испитаниците во контролната група им е даден совет само за оклузија. Контролни испитувања се вршени на 3, 4 и 6 месеци.

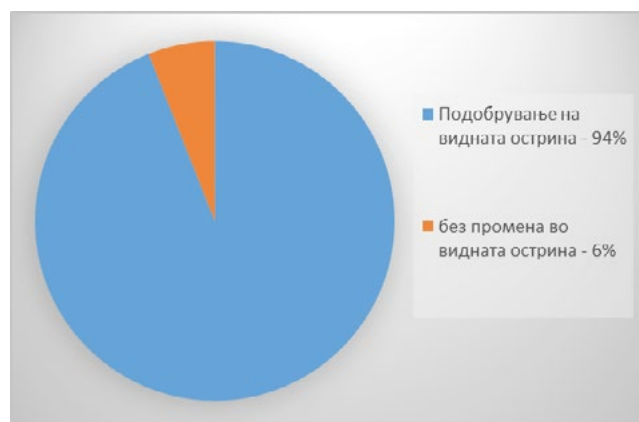
РЕЗУЛТАТИ

После 6 месеци кај 16 (94%) испитаници од испитуваната група со лесна амблиопија имаше подобрување на видната острина за 1, 2 и 3 реда на Snellen-ов оптотип, а кај еден испитаник, после испитуваниот период видната острина беше идентична како пред третманот. (Графикон 1) Кај 85% од испитаниците со средно тешка амблиопија имаше подобрување на видната острина за 1, 2, 3 и 4 реда, додека кај два испитаника (15%) видната острина остана иста, како пред отпочнување на третманот. (Графикон 2)

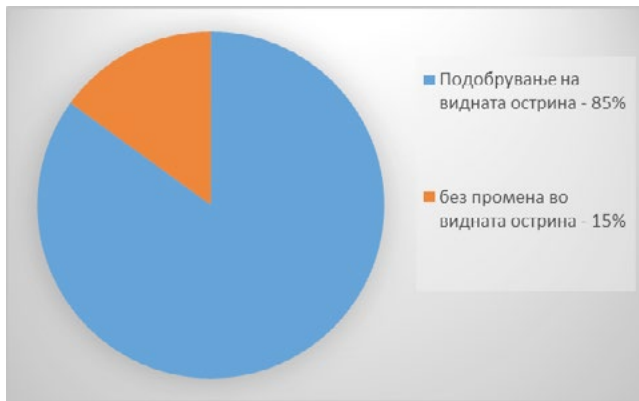
Во контролната група кај 14 (82%) испитаници со лесна амблиопија имаше подобрување на видната острина за 1 и 2 реда на Snellen-ов оптотип, додека кај 3 испитаници немаше подобрување на видната острина. (Графикон 3) Кај 77%, односно 10 испитаници во контролната група со средно тешка амблиопија имаше подобрување на видната острина за 1, 2 и 3 реда, додека пак кај 3 испитаници немаше подобрување на видната острина после спроведениот третман. (Графикон 4)

Испитувана група		Контролна група	
30 (100%)		30 (100%)	
лесна амблиопија	средно тешка амблиопија	лесна амблиопија	средно тешка амблиопија
17 (56,7%)	13 (43,3 %)	17 (56,7%)	13 (43,3 %)

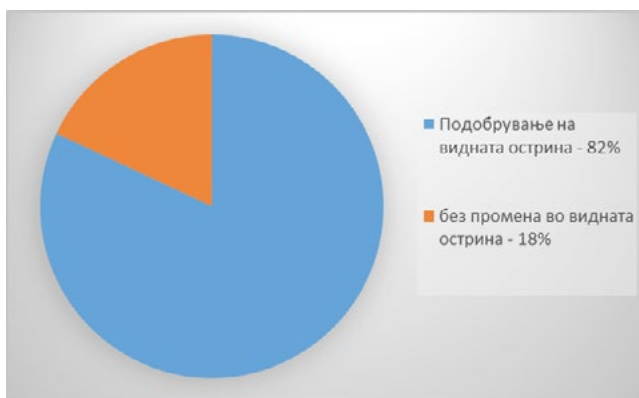
Табела 1. Приказ на испитувана и контролна група на испитаниците



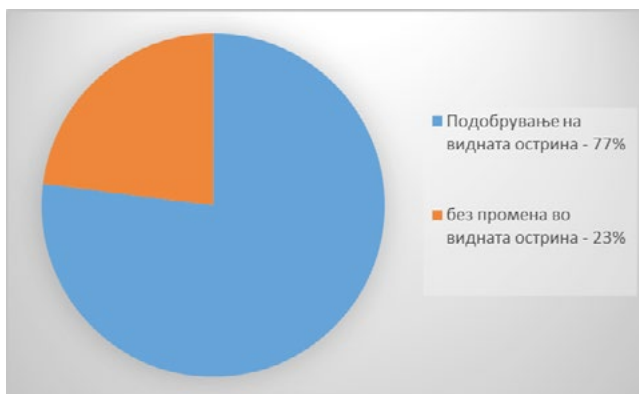
Графикон 1. Приказ на резултати кај испитувана група со лесна амблиопија



Графикон 2. Приказ на резултати кај испитувана група со средно тешка амблиопија



Графикон 3. Приказ на резултати кај контролна група со лесна амблиопија



Графикон 4. Приказ на резултати кај испитувана група со средно тешка амблиопија

ДИСКУСИЈА

Цитиколин (цитидин 5-дифосфохолин) го стимулира допаминергичниот систем во мозокот и мрежницата, со што се зголемува нивото на ретиналниот невротрансмитер (допамин). Тој ја активира биосинтезата на структурните фосфолипиди во невралните клеточни мембрани, што резултира со

покачени нивоа на невротрансмитери, а со тоа има и невропротективно дејство. (7)

Цитиколинот ја стимулира синтезата на глутатион и го олеснува зачувувањето на сфингомиелин, со што се промовира трансдукција на сигнал во нервните клетки на мрежницата. Го намалува оштетувањето на слојот на ретиналните нервни влакна (RNFL) со намалување на нивото на азотен оксид синтаза и ја ослабува функцијата на азотен оксид во невроните на мрежницата и рбетниот мозок. (7)

Досегашните истражувања укажуваат дека благодарение на овие фармаколошки механизми, цитиколин има невропротективно дејство во хипоксични и исхемични состојби и ги подобрува перформансите на учење и меморија кај животински модели на стареење на мозокот. Се покажало и дека ја инхибира апоптозата кај невродегенеративни модели, со што ја зајакнува невропластичноста. (8)

Врз основа на овие невромодулаторни својства, се покажал како корисен во очни состојби, како што се амблиопија и глауком.

Loebis и сор. во својата студија вклучиле вкупно 34 очи кај деца на 5 и 6 години со лесна, умерена и тешка амблиопија, при што докажале дека цитиколинот бил ефикасен кај лесна и умерена амблиопија во времетраење од 3 и 6 месеци. (9)

Употребата на цитиколин кај амблиопија е започната многу одамна, па така една отворена студија уште од 1991 на Campos и сор. во која била вклучени 50 пациенти со амблиопија третирани со цитиколин (1000 mg i.m. дневно во тек на 15 дена), кај возрасна група надвор од пластичниот период на визуелниот систем. Од оваа студија е заклучено дека постои статистички значајно подобрување на видната остринa на двете очи кај 46 од 50 пациенти (92%) и подобрувањето останало стабилно најмалку 4 месеци. (10)

Pawar и сор. во својата студија ја испитувале ефективностa на цитиколин кај деца со амблиопија од 4-13 години, кои биле поделени во две групи. Едната група на третман само со оклузија, а другата група со оклузија и цитиколин. После 5, односно 12 месеци поголемо подобрување на видната остринa имало кај децата кои освен оклузија користеле и цитиколин. (11)

Како Pawar и сор., така и Sabetti и сор. во своите спроведени студии заклучиле дека ефектите на подобрување на видната остринa биле поголеми кај

децата кои освен Бангертерова фолија користеле и орално цитиколин. (12)

И во нашата студија кај испитуваната група и со лесна и со средно тешка амблиопија имаше значително подобрување на видната острина, за разлика од контролната група кај која беа испитаниците на третман само со оклузија без администрација на цитиколин.

Истражувања покажуваат дека цитиколинот ги подобрува видните перформанси кај амблиопија, односно доведува до зголемена видна острина, подобра чувствителност на контраст, а ефектите се манифестни и на ВЕП. (13)

Ефектот на цитиколин кај амблиопија се припишува на модификација на невронските механизми во *corpus geniculatum laterale* и видниот кортекс, каде што се случуваат функционални и морфолошки промени кај амблиопија. (14)

Долготрајниот третман со цитиколин е добротолериран, безбеден и ефикасен во подобрување на ендогени механизми на неврогенеза и неврорепаирација. (15)

ЗАКЛУЧОК

Цитиколинот заедно со оклузија, се покажа поефикасен и резултираше со клинички и статистички значајно подобрување на видната острина. Добиените резултати во студијата укажуваат дека употребата на цитиколинот во третманот на функционална амблиопија се оправдани.

ЛИТЕРАТУРА

- DeSantis D. Amblyopia. *Pediatr Clin North Am.* 2014 Jun;61(3):505-18.
- Rogers GL. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and effects of L-dopa on visual function in normal and amblyopic subjects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003;101:401-15.
- Patwardhan NA. Is age relevant for the success of treatment of anisometropic amblyopia? *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(6):469-70.
- Patwardhan NA. Is age relevant for the success of treatment of anisometropic amblyopia? *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(6):469-70.
- Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006;28:1-56.
- Singh A, Nagpal R, Mittal SK, Bahuguna C, Kumar P. Pharmacological therapy for amblyopia. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(2):62-69.
- Mao J, Liu S, Fu C. Citicoline retards myopia progression following form deprivation in guinea pigs. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016 Jun;241(11):1258-63.
- Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013;3(3):1395-414.
- Loebis R, Zulkarnain BS, Siswanto FA. Effectiveness of citicoline in pediatric patients with refractive amblyopia in Surabaya, East Java, Indonesia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021 Jun 25;32(4):657-661.
- Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995 May;233(5):307-12.
- Pawar PV, Mumbare SS, Patil MS, Ramakrishnan S. Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: a randomized controlled trial. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Feb;62(2):124-9.
- Sabetti L, Masedu F, Tresca C, Bianchi F, Valenti M. The use of choline in association with the Bangerter filters for the treatment of amblyopia. *Int J Ophthalmol.* 2017 Nov 18;10(11):1777-1778.
- Porciatti V, Schiavi C, Benedetti P, Baldi A, Campos EC. Cytidine-5'- diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually - evoked potentials of amblyopic subjects. *Curr Eye Res.* 1998;17:141-8.
- Mendola DJ, Conner I, Roa A, Roy A, Chan ST, Schwartz LT, Odom V, Kwong KK. Voxel based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Human Brain Mapping.* 2005;25:222-36.
- Gjosevska Dashtevska Emilija, Ivanova Cekov Maja. Effects of citicoline on amblyopia. *Acta Morphol.* 2021;Vol.18(2):85-90.

ARTROPLASTIKA TOTALE E ARTIKULACIONEVE: DALLIMET SIPAS GJINISË DHE TIPIT TË PROCEDURËS SË PËRDORUR

Serdi Memini¹, Erjona Abazaj², Ela Ali²

¹Qendra Universitare e Traumës, Tiranë, Albania

²Instituti Shëndëtit Publik, Tiranë, Albania

Corresponding author: erjonaabazaj@gmail.com

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 321-327

ABSTRACT

Hyrje: Ndërhyrjet kirurgjikale me qëllim artroplastikën totale të artikulacionit kokso-femoral dhe artikulacionit të gjurit (THA ose TKA) janë konsideruar si procedura të suksesshme në praktikën kirurgjikale (1), Ato ndihmojnë për të rifituar lëvizshmërinë dhe për të rivendosur funksionin e artikulacionit kokso-femoral në pacientët që vuajnë nga patologji të rënda ose trauma të këtyre artikulacioneve (2, 3). Qëllimi kryesor i këtij studimi është të përcaktojë nëse gjinia e pacientit dhe lloji i procedurës ndikuan ndjeshëm në rezultatet e artroplastikës.

Metodat: Në këtë studim observues, janë përfshirë të dhëna për pacientët mbi 50 vjeç që ju nënshtruan artroplastikës të artikulacionit kokso-femoral (42.4%) ose artroplastikës së gjurit (n = 57.6%) në Qendrën Spitalore Universitare të Traumës nga janari i 2019 deri në maj 2020. Një vlerë $p < 0.05$ u konsiderua si sinjifikante.

Rezultatet: Nga 158 pacientë të përfshirë, në pjesën më të madhe të tyre moshën mbizotëruese ishte mbi 60 vjeç. Nga analiza e të dhënave u vu re se gratë kishin më shumë gjasa të ishin më të moshuara dhe të kishin sëmundje bashkëshoqëruese si hipertension, anemi dhe sëmundje renale në krahasim me burrat ($P < 0.02$). Pavarësisht nga procedura, femrat kishin gjithashtu gjasa të kishin kohë më të shkurtër operatore si për THA ashtu edhe për TKA ($P < 0.01$). Artroplastika totale përmirësoi ndjeshëm funksionin dhe cilësinë e jetës dhe reduktoi dhimbjen në 89.2% të pacientëve.

Përfundime: Gjetjet e këtij studimi tregojnë një lidhje të rëndësishme ndërmjet komponentit gjini, moshave dhe rezultateve në varësi të llojit të procedurës. Artroplastika totale e përdorur në praktikën tonë kirurgjikale, aplikohet katër herë më shumë tek femrat sesa tek meshkujt. Ne rekomandojmë studime të mëtejshme në të ardhmen për të sqaruar shkaqet themelore të dallimeve gjinore në artroplastikën e totale.

Fjalë kyçe: Artroplastikë, dallim gjinor, procedurë

HYRJE

Artroplastika, quajtur ndryshe protezim i artikulacioneve, është një ndërhyrje kirurgjikale që bën zëvendësimin e komponentit të dëmtuar të artikulacionit me një protezë artificiale (metalike, qeramike apo plastike) (1). Kirurgët ortopedë zakonisht bëjnë zëvendësimin e të gjithë komponentëve (zëvendësimi total i artikulacionit), dhe më rrallë e zëvendësojnë pjesërisht pjesën e dëmtuar (2,3). Në këto dy dekadat e fundit, zhvillimet e mëdha që janë bërë në fushën e kirurgjisë përsa i përket artroplastikës totale të artikulacionit (Total Joint Arthroplasty TJA) me një

protezë, kanë përmirësuar dukshëm rezultatet e shumë prej ndërhyrjeve kirurgjikale ortopedike kudo në botë. Numri i dëmtimeve të artikulacioneve kokso-femoral në Shtetet e Bashkuara pritet të arrijë në 840 000 individw deri në vitin 2040 (4). Sipas Braithwaite & Wong, rreth 86% e dëmtimeve të artikulacionit kokso-femoral ndodhin në individë të moshës 65 vjeç e lart (5). Nga ana tjetër po parashikohet që popullata e 65 vjeçarëve do të dyfishohet deri në vitin 2050. Është përlogartur që numri i të moshuarve nga 39 milionë në vitin 2009, të arrijë në 89 milionë në 2050 (6). Kjo plakje me ritme të

shpejta të popullatës ka sjellë dhe një kërkesë në rritje të nderhyrjeve kirurgjikale për zëvendësim të artikulacionit koksofemoral.

Chami dhe bashkëpunëtorët e tij, kanë vlerësuar se 1 në 3 gra dhe 1 në 12 burra do të pësojnë një dëmtim të artikulacioneve gjatë jetës së tyre (7). Ndërsa Schnell dhe bashkëpunëtorët e tij kanë vlerësuar se përafërsisht një e katërta e pacientëve që pësojnë një dëmtim të artikulacioneve kokso-femorale janë meshkuj. Në këtë vlerësim ata shkojnë akoma më larg duke raportuar se meshkujt kanë sëmundshmëri dhe vdekshmëri më të lartë të lidhur me protezimin e artikulacioneve krahasuar me gratë e të njëjtës moshë (4). Megjithatë, disa autorë kanë raportuar se kur merren parasysh gjendja shëndetsore para operacionit, meshkujt nuk paraqesin rritje të vdekshmërisë së parakohshme pas dëmtimeve të artikulacioneve kokso-femorale (8). Dëmtimet e artikulacioneve shoqërohen me sëmundshmëri, vdekshmëri, humbje të pavarësisë dhe barrë financiare (9).

Në shumë studime janë raportuar ndryshime përsa i përket gjinisë dhe nw disa nga rezultatet e artoplastikës (10-14). Mannion dhe bashkëpunëtorët e saj, panë se si gjinia mund të jetë një faktor i rëndësishëm në artoplastikë, sidomos kur shqyrtohen indikacionet për kirurgji, p.sh ndryshimet në ndjeshmërinë ndaj dhimbjes tw cilat mund të ndikojnë në “pragun e pranuar për kirurgji” në lidhje me dhimbjen dhe paaftësinë, si edhe në interpretimin e rezultateve të vlerësuara nga pacientët kur gjykohet suksesi i operacionit (15). Shumë studime kanë treguar se gratë kanë nivele perceptimi tw dhimbjes më të larta dhe funksion më të pwrkeqwsuar kur paraqiten për trajtim kirurgjikal. Nga ana tjetër nuk dihet mirë se si roli i faktorëve bazë si moshë, statusi i shëndetit mendor, komorbiditetet, indeksi i masës trupore (BMI) dhe pritshmëritë e pacientit kanw lidhje me shpjegimin e dallimeve gjinore dhe rezultatet e pritshme nga artoplastika totale (15-17). Qëllimi kryesor i këtij studimi është të përcaktojë nëse gjinia e pacientit dhe lloji i procedurës ndikuan ndjeshëm në rezultatet e pritshme të artoplastikës.

METODA

Në këtë studim observues, ne kemi përpunuar të dhënat e pacientëve me moshë mbi 50 vjeç, të cilët janë hospitalizuar në Qendrën Spitalore Universitare të Traumës nga janari i 2019 deri në maj të 2020, për të kryer ndërhyrje kirurgjikale, zëvendësim të komponentit

të artikulacionit të dëmtuar me një protezë artificiale. Në studim janë analizuar të dhënat e 158 pacientëve, prej të cilëve, (74,68%) i janë nënshtruar artroplastikës të artikulacionit kokso-femoral dhe (25,32%) artroplastikës së gjurit. Në bazën e të dhënave u përfshinë si të dhënat sociodemografike (si p.sh, moshë, gjinia, vendbanimin, sëmundjet bashkëshoqëruese sipas ASA score (American Society of Anesthesiologists score), lëvizshmëria, lloji i dëmtimit, ashtu edhe të dhënat klinike dhe ato perioperative dhe postoperative (si p.sh, të dhënat në lidhje me procesin, llojin e protezës së përdorur, rezultatit e përfutur pas ndërhyrjes, ditë qëndrimin në spital, dhe komplikacionet që janë hasur lëvizshmërinë në 120 ditë dhe vdekshmërinë).

Mbledhja e të dhënave u bë me anë të një pyetësori të përgatitur më parë. Të dhënat e përfutura u hodhën në programin EXEL dhe më pas u analizuan me programin statistikor SPSS (Inc, Chicago, Illinois), version 20.0. Të dhënat u paraqitën në frekuencë, përqindje, si mesatare dhe devijim standard. Karakteristikat demografike të pacientëve si p.sh. variablat e vazhdueshme u analizuan duke përdorur statistika përshkruese të ndjekura nga testi i pavarur Student's t-tests, dhe chi-squared (2) test ndërsa testi ekzakt i Fisher u përdor për të analizuar variablat kategorike duke krahasuar ndryshimet e variablave dhe rezultatet e marra nga ndërhyrja. Për të krahasuar të dhënat e përfutura ku gjinia është marrë si variabël i pavarur, kemi përdorur analizën e thelluar të regresionit logjistik. Është bërë vlerësimi i raporteve të gjasave (OR) dhe intervaleve të besimit 95% (95% CI), dhe një vlerë prej $p < 0.05$ u konsiderua statistikisht e rëndësishme.

REZULTATET

Në këtë studim, nga 158 pacientë që ju nënshtruan protezimit të komponentit të dëmtuar të artikulacionit, femrat kishin një predominancë kundrejt meshkujve me 73.4% dhe 26.6% respektivisht. Përsa i përket mesatares moshore të pacientëve, meshkujt kishin një mesatare më të ulët 65 ± 4.1 St.D kundrejt femrave 68 ± 3.7 St.D. U vu re një lidhje e fortë sinjifikante ndërmjet mesatares moshore tw femrave kundrejt meshkujve, për vlerë të $2=1.8$ CI 95% [0.6-2.7], vlera e $p=0.01$.

Moshë me numrin më të lartë të rasteve që i janë nënshtruar trajtimit kirurgjikal, i përkisnin grupmoshave mbi 60 vjeç për të dyja gjinitë. Kështu, në grupmoshën 50-55 vjeç rezultuan 2.4% për meshkujt dhe 6% për femrat. Në grupmoshën 56-60 vjeç rezultuan 7.1% e meshkujve

dhe 8.6% e femrave. Në grupmoshën 61-65 vjeç rezultuan 16.7% e meshkujve dhe 13.8% e femrave. Në grupmoshën 66-70 vjeç rezultuan 26.2% e meshkujve dhe 25.9% e femrave. Në grupmoshën 71-75 vjeç rezultuan 33.3% e meshkujve dhe 31% e femrave, ndërsa në grupmoshën mbi 75 vjeç rezultuan 14.3% e meshkujve dhe 14.6% e femrave. Në ndarjen sipas gjinisë dhe grupmoshave u vu re një lidhje sinjifikante për $\chi^2=1.6$ CI 95% [0.4-2.3], vlera e $p=0.01$.

Përsa i përket vendbanimit, pjesa më e madhe e pacientëve jetonin në zonat urbane me 57.2% tek meshkujt dhe 55.2% tek femrat, krahasuar me vendbanimin me zonën rurale. Një lidhje e fortë sinjifikante u vu re përsa i përket vendbanimit të pacientëve dhe ndarjes gjinore $\chi^2=1.2$ CI 95% [0.7-1.8], vlera e $p=0.03$.

Në lidhje me statusin martesor, pjesa më predominuese e pacientëve si meshkujt ashtu edhe femrat që ju nënshtruan protezimit ishin të martuar. Kështu nga 42 pacientë meshkuj që kryen ndërhyrjen 71.4% ishin të martuar ndërsa nga 116 femra 87.1% ishin të martuar. Edhe në këtë rast u vu re një lidhje e fortë sinjifikante ndërmjet statusit martesor dhe ndarjes sipas gjinisë, vlera e $p=0.02$.

Indeksi i masës trupore në kategoritë mbipeshë dhe obezë shihet si një faktor rrisht për shumë probleme shëndetësore. Pacientët i kemi kategorizuar në dy grupe, në grupin e parë kemi përfshirë të gjithë pacientët që karakterizohen nga një BMI nën peshë dhe në peshë normale, dhe në grupin e dytë të gjithë ata pacientë që karakterizohen nga një BMI mbipeshë dhe obezë. Si për meshkujt ashtu edhe për femrat, mbipeshë ishte karakteristikë mbizotëruese. Tek meshkujt rezultuan 40.5% e pacientëve, ndërsa tek femrat 59.5% e pacientëve me ndryshim statistikor, vlerë e $p=0.001$.

Niveli i arsimit sipas gjinisë rezultoi me një numër shumë të lartë si për femrat ashtu edhe për meshkujt në nivelin arsimi mesëm me 57.2% tek meshkujt dhe 79.35% tek femrat. Nivelet e tjera arsimore kanë një numër më të vogël të rasteve. Nuk u vunë re ndryshime statistikore ndërmjet nivelit arsimor dhe ndarjes sipas gjinisë, vlera e $p=0.8$.

Në këtë studim janë përfshirë kryesisht moshat madhore mbi 50 vjeç, gjë që përkthehet që një pjesë e konsiderueshme e pacientëve tanë ishin pensionist ose të papunë. Përsa i përket statusit të punësimit, në të dyja gjinitë, vetëm 14.3% e meshkujve ishin në mardhënie pune, ndërsa tek femrat ishin 9.5%. Të papunë dhe/ose

pensionistw ishin 69% e meshkujve dhe 83.6% e femrave. Invalid ishin 16.7% e meshkujve dhe 6.9% e femrave. Edhe në këtë rast nuk u vu re një lidhje sinjifikante, vlera e $p=0.4$.

Tabela 1 paraqet karakteristikat e përgjithshme dhe të dhënat klinike të popullatës së marrë në studim duke bërë dhe krahasim ndërmjet gjinisë (femra/meshkuj).

Tabela 1. Karakteristikat e përgjithshme dhe të dhënat klinike të popullatës të marrë në studim

Variablat	Meshkuj	Femra	P value
Nr i pacientëve (N/%)	42 (26.6%)	116 (73.4%)	
Mesatarja e moshës (St.D)	65±4.1	68±3.7	0.01
Grupmoshat			0.01
50-55 vjeç	1 (2.4%)	7 (6%)	
56-60 vjeç	3 (7.1%)	10 (8.6%)	
61-65 vjeç	7 (16.7%)	16 (13.8%)	
66-70 vjeç	11 (26.2%)	30 (25.9%)	
71-75 vjeç	14 (33.3%)	36 (31%)	
≥ 76	6 (14.3%)	17 (14.6%)	
Vendbanimi			0.03
Fshat	18 (42.8%)	52 (44.8%)	
Qytet	24 (57.2%)	64 (55.2%)	
Statusi martesor			0.02
Beqar, I/E ve, I/E divorcuar	12 (28.6%)	15 (12.9%)	
I/E martuar	30 (71.4%)	101 (87.1%)	
Indeksi i masës trupore (BMI)			0.001
Nën peshë dhe/se peshë normale	25 (59.5%)	47 (40.5%)	
Mbi peshë dhe /ose obezë	17 (40.5%)	69 (59.5%)	
Niveli i shkollimit			0.8
Më pak ose 9 vite shkollimi	8 (19%)	4 (3.4%)	
Shkolla e mesme	24 (57.2%)	92 (79.35%)	
Universitet	10 (23.8%)	20 (17.25%)	
Statusi i punësimit			
I punësuar me kohë të plotë/të pjesshme	6 (14.3%)	11 (9.5%)	0.4
I papunë/Pension	29 (69%)	97 (83.6%)	
Invalid	7 (16.7%)	8 (6.9%)	
Pikëzimi ASA (ASA score)			0.04
Kategoria I	4 (9.5%)	2 (1.7%)	
Kategoria II & III	25 (59.5%)	88 (75.9%)	
Kategoria IV	13 (31%)	26 (22.4%)	
Tipi i procedurës			<0.0001
Arthroplastikë total K-F (THA)	16 (38.1%)	51 (44%)	
Arthroplastikë total e gjurit (TKA)	26 (61.9%)	65 (46%)	
Artikulationi kontrolateral K-F			0.023
E përfshirë por e pa operuar	13 (31%)	33 (28.4%)	
E përfshirë dhe e operuar	10 (24%)	34 (29.3%)	
E pa përfshirë	19 (45%)	49 (42.2%)	

Në lidhje me statusin fizik dhe sëmundjet bashkëshoqëruese, të dhënat e përfutuara janë përshtatur

sipas sistemit të klasifikimit të statusit fizik ASA. Ky sistem klasifikimi i Shoqatës Amerikane të Anestezilogëve (ASA) është një mjet që përdoret në përgatitjen e pacientëve në kirurgji. Ajo ndihmon në parashikimin e rreziqeve për një pacient të caktuar. Sistemi përdor një shkallë të bazuar në historinë mjekësore të pacientit, ashpërsinë e kushteve të njohura mjekësore dhe gjendjen aktuale fizike për të ndihmuar në parashikimin nëse ata mund të tolerojnë anestezinë dhe kushtet e operacionit. Ky sistem përdor një shkallë nga I në VI, ku me I klasifikohen pacientët e shëndetshëm dhe/ose me rreziqe minimale, dhe arrin deri në VI që janë pacientët në gjendje kome cerebrale (decerebruar).

Bazuar në këtë klasifikim, 9.5% e meshkujve dhe 1.7% e femrave rezultuan në pikëzimin ASA I. në pikëzimin ASA II dhe III rezultuan 59.5% e meshkujve dhe 75.9% e femrave, ndërsa në pikëzimin IV rezultuan 31% e meshkujve dhe 22.4% e femrave. Një lidhje sinjifikante u vu re ndërmjet pikëzimit ASA dhe ndarjes sipas gjinisë, vlera e $p=0.04$.

Afërsisht 38.1% e meshkujve dhe 44% e femrave i'u nënshtruan THA, ndërsa 61.9% e meshkujve dhe 46% e femrave i'u nënshtruan TKA. Edhe në këtë rast u vu re një lidhje e fortë sinjifikante, vlera e $p<0.0001$. Për artikulationin kontrolateral K-F, 31% e meshkujve dhe 28.4% e femrave e kishin të përfshirë por nuk u operuan, 24% e meshkujve dhe 29.3% e femrave e kishin të përfshirë dhe u operuan, ndërsa 45% e meshkujve dhe 42.2% e femrave e kishin të pa përfshirë. Vlera e p në këtë rast rezultoi 0.023.

Në tabelën 2 kemi paraqitur regresionin logjistik të të dhënave post operatore dhe komplikacionet e pacientëve sipas tipit të procedurës bazuar sipas ndarjes gjinore meshkuj/femra. Në këtë analizë meshkujt janë marrë si referencë (meshkujt =1). Pas kontrollit për të gjitha dallimet ndërmjet meshkujt dhe femrat, modeli i regresionit logjistik me shumë variacione tregon rezultate të ndryshueshme ndërmjet meshkujve dhe femrave kur analizohet tipi i procedurës (TKA ose THA). Gjithashtu, ajo që bie në sy nga tabela e mëposhtme, është që në tipin e procedurës THA, raporti i gjasave për shumë nga variablat e analizuar është relativisht mbi 1 duke na dhënë një vlerë të konsiderueshme sinjifikante me ndarjen gjinore femra.

Tabela 2. Regresioni logjistik i të dhënave post operatore dhe komplikacionet në pacientët që i janë nënshtruar THA dhe TKA bazuan në ndarjen gjinore

Variablat	Raporti të gjasave për TKA			Raporti të gjasave për THA		
	OR	CI 95%	p-value	OR	CI 95%	p-value
Ditë qëndrimi në spital						
< 5 ditë	0.9	0.2-1.6	0.7	1.1	0.2-1.6	0.7
≥ 5 ditë	1.4	0.97-2.30	0.04	1.6	0.97-2.30	0.04
Eventet apo ngjarjet e pa dëshiruara						
Rishtrim	1.1	0.5-1.9	0.002	1.5	0.8-2.7	0.0001
Ri-operim	1.2	0.7-2.2	0.002	1.4	0.9-2.5	0.0007
Komplikacionet post-operative						
Infeksion	1.3	0.7-1.9	0.007	1.6	1.02-2.49	0.0001
Embolizëm pulmonar	0.92	0.34-1.80	0.045	1.2	0.46-1.91	0.02
Dislokacion	1.0	0.4-1.7	0.05	1.1	0.6-2.1	0.03
Ndryshim në gjatësi	1.3	0.6-2.2	0.001	1.5	0.7-2.4	0.001
Dobësi të muskujve	1.7	1.03-2.42	<0.0001	2.1	1.21-3.18	<0.0001
Hemorragji	0.8	0.04-1.61	0.74	1.0	0.3-2.02	0.04

DISKUTIME

Në këtë studim, ne analizuam ndryshimet gjinore në protezimin e artikulacioneve, me anë të ndërhyrjeve kirurgjikale ortopedike, në të cilën është bërë zëvendësim i komponentit të dëmtuar të artikulationit me një protezë artificiale. Studimi u bazua në analizën e gjetjeve të ndryshimit në demografinë, kategorive të moshës, diagnozën dhe komorbiditetin, sipas gjinisë. Gjithashtu ne kryem një analizë më të thelluar lidhur me tipet e proceseve të përdorura në TJA bazuar në ndarjen gjinore, ku meshkujt janë marrë si referencë. Nga 158 pacientë të cilët i janë nënshtruar TJA, protezimi i THA u vu re në 42.4% të pacientëve në të dy gjinitë, ndërsa protezimi i TKA u vu re 57.6% të pacientëve.

Shumë studime kanë raportuar ndryshime gjinore në shumë nga ndërhyrjet e artroplastikës totale të artikulacioneve ose ndërhyrjet në kokso-femoral apo të gjurit. Sipas këtyre studimeve, faktorë që ndikojnë në ndryshimet gjinore mund të jetë një përqindje më e lartë e osteoporozës tek femrat, niveli hormonal, ose shtyrja në

kohë e ndërhyrjes nga ana e femrave, duke u paraqitur në një stad më të avancuar të dëmtimit (18-22). Në studimin tonë, u vu re numri më i lartë i pacientëve që kanë bërë një protezim të artikulacioneve i përkasin gjinisë femër 73.4% me një lidhje statistikore kundrejt meshkujve. Kjo gjetje është e njëjta me studimet e përmendura më sipër (18-22).

Shumë studime, referojnë se ndërhyrjet me zëvendësim të komponentëve të dëmtuar të artikulacioneve ndodh kryesisht në moshat mbi 50 vjeç, dhe më së shumti në moshën e tretë. Siç tregohet në studimet e fundit të NIS (23) në SHBA, kjo grupmoshë është gjithashtu grupi me rritje më të shpejtë për t'iu nënshtruar ndërhyrjes TKA me kalimin e kohës midis të gjitha grupmoshave të tjera (21, 23,24).

Lidhur me mesataren e moshës së pacientëve tanë bazuar në gjininë e tyre, u vu re që mesatare më të lartë moshore e kishin femrat 68 ± 3.7 St.D kundrejt mesatares moshore të meshkujve 65 ± 4.1 St.D. Pjesa më e madhe e pacientëve të cilët i janë nënshtruar si THA ashtu dhe TKA i përkasin moshës mbi 60 vjeç për të dyja gjinitë duke arritur përqindje më të lartë në grupmoshën ≥ 71 vjeç. Kjo gjetje nuk ishte e njëjtë me një studim të kryer nga Novicoff dhe bashkëpunëtorët e tij. Ata kanë refruar se të paktën 1/3 e të gjitha TJA janë kryher tek pacientët më të rinj se 65 vjeç (25), ndërkohë që në studimin tonë vetëm 6.9% e pacientëve i përkasin grupmoshës nën 65 vjeç.

Sipas Martinez-Cano pacientët me BMI më të madh se 30 kërkonin artroplastikë primare të gjurit në një moshë më të re (mesatarisht: 3.5 vjeç), krahasuar me pacientët me BMI më të ulët. Rreth 54.4% e pacientëve (meshkuj dhe femra) tanë të cilët kanë kryer portezim të TKA ose THA kanë qenë obez. Për më tepër, obeziteti në këtë studim rezultoi me lidhje sinjifikante me TJA duke u shfaqur si një rrezik i pavarur për kirurgjinë në afat të shkurtër dhe afatmesëm (26).

Incidenca e artroplastikës totale të artikulacioneve (THA/TKA) po rritet çdo vit. Edhe pse këto procedura janë efektive në përmirësimin e dhimbjes dhe funksionit, ekziston rreziku i komplikimeve (27).

Tashmë dihet që gjatë ndërhyrje kirurgjikale mund të hasim në komplikime apo dhe ngjarje e pa dëshiruara si për protezim të THA ashtu dhe TKA. Të gjitha këto ngjarje mund të komprometojnë rezultatet e pritshme të ndërhyrjeve, që nga ana tjetër do të rrisin ripranimet në spital, ulin pritshmëritë apo ndjesitë positive të pacientit dhe të rrisin koston e kujdesit shëndetësor (28-30). Nga

ana tjetër raportimi i komplikimeve dhe ngjarjeve të pa dëshiruara për TJA nuk është e standardizuar. Në shumë studime raportuar komplikime të ndryshme me përkufizime të ndryshme. Për më tepër, të gjitha komplikimet e TJA nuk janë të barabarta (31-33). Nisur nga këto raportime, ne kemi kryer analizën e thelluar me anë të regresionit logjistik për ngjarjet e padëshiruara të hasuar në pacientët tanë duke nisur me ditëqëndrimin, ri hospitalizimin dhe më pas me komplikimet. Në këtë analizë të të dhënave post operative dhe të komplikacioneve të artroplastikës në 158 pacientë, kemi gjetur norma të ulta të komplikacioneve minore dhe madhore postoperatore me 2.4% për THA dhe 5.5% për TKA. Në ditët e para ndërlikimet që përjetuan pacientët ishin minore. Infeksionet, dislokacioni, ndryshimet në gjatësi të gjymtyrës dhe dobësia muskulare ishin komplikacionet më të hasura në mesin e pacientëve tanë.

PËRFUNDIME

Gjetjet e këtij studimi tregojnë një lidhje të rëndësishme ndërmjet efektit gjinor, moshave dhe rezultateve në varësi të llojit të procedurës. Artroplastika totale e përdorur në praktikën tonë kirurgjikale, është katër herë më e madhe tek femrat sesa tek meshkujt. Artroplastika totale e artikulacioneve ka përmirësuar ndjeshëm cilësinë e jetës në terma afatshkurtër dhe afatmesëm, të pacientëve tanë. Pavarësisht suksesit klinik të TJA, komplikimet qoftë dhe ato minore mund të priten pavarësisht kujdesit dhe sigurisë që stafi mjekësor ofron. Ne rekomandojmë studime të mëtejshme në të ardhmen për të sqaruar shkaqet themelore të dallimeve gjinore dhe ngjarjet e padëshiruara në artroplastikën totale të artikulacioneve.

REFERENCAT

1. Vanrusselt J, Vansevenant M, Vanderschueren G, Vanhoenacker F. Postoperative radiograph of the hip arthroplasty: what the radiologist should know. *Insights Imaging*. 2015;6(6):591-600. doi:10.1007/s13244-015-0438-5.
2. Patel AP, Gronbeck C, Chambers M, Harrington MA, Halawi MJ. Gender and Total Joint Arthroplasty: Variable Outcomes by Procedure Type. *Arthroplast Today*. 2020;6(3):517-520. Published 2020 Jul 22. doi:10.1016/j.artd.2020.06.012.
3. Sanders TL, Maradit Kremers H, Schleck CD, Larson DR, Berry DJ. Subsequent Total Joint Arthroplasty After Primary Total Knee or Hip Arthroplasty: A 40-Year Population-Based Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(5):396-

401. doi:10.2106/JBJS.16.00499.
4. Schnell S, Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. The 1-year mortality of patients treated in a hip fracture program for elders. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2010;1(1):6-14. doi:10.1177/2151458510378105
 5. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):364-370.
 6. Edwards T. Census Bureau reports: world's older population projected to triple by 2050. 2009;(1).http://www.census.gov/Press-Release/www/releases/archives/international_population/013882.html
 7. Chami G, Jeys L, Freudmann M, Connor L, Siddiqi M. Are osteoporotic fractures being adequately investigated? A questionnaire of GP & orthopaedic surgeons. *BMC Fam Pract.* 2006;7:7.
 8. Holt G, Smith R, Duncan K, Hutchison JD, Gregori A. Gender differences in epidemiology and outcome after hip fracture evidence from the scottish hip fracture audit. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90-B:480-3.
 9. Holt G, Smith R, Duncan K, Hutchison JD, Gregori A. Outcome after surgery for the treatment of hip fracture in the extremely elderly. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1899-1905.
 10. Rapp K, Becker C, Lamb SE, Icks A, Klenk J. Hip fractures in institutionalized elderly people: incidence rates and excess mortality. *J Bone Miner Res.* 2008;23(11):1825-1831.
 11. Bentler SE, Liu L, Obrizan M, et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol.* 2009;170(10):1290-1299.
 12. Haentjens P, Autier P, Barette M, Venken K, Vanderschueren D, Boonen S. Survival and functional outcome according to hip fracture type: a one-year prospective cohort study in elderly women with an intertrochanteric or femoral neck fracture. *Bone.* 2007;41(6):958-964.
 13. Berry SD, Samelson EJ, Bordes M, Broe K, Kiel DP. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(7):771-777.
 14. von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. *J Bone Miner Res.* 2008;23(11):1832-1841.
 15. Anne F. Mannion, Franco M. Impellizzeri, Florian D. Naal, Michael Leunig. Women Demonstrate More Pain and Worse Function Before THA but Comparable Results 12 Months After Surgery. *Clin Orthop Relat Res* (2015) 473:3849-3857. DOI 10.1007/s11999-015-4479-3.
 16. Quintana JM, Escobar A, Arostegui I, Bilbao A, Azkarate J, Goenaga JI, Arenaza JC. Health-related quality of life and appropriateness of knee or hip joint replacement. *Arch Intern Med.* 2006;166:220-226. 35.
 17. Quintana JM, Escobar A, Azkarate J, Goenaga JI, Bilbao A. Appropriateness of total hip joint replacement. *Int J Qual Health Care.* 2005;17:315-321.
 18. Amaranto DJ, Abbas F, Krantz S, Pearce WH, Wang E, Kibbe MR. An evaluation of gender and racial disparity in the decision to treat surgically arterial disease. *J Vasc Surg.* 2009;50:1340-1347. doi: 10.1016/j.jvs.2009.07.089.
 19. Borkhoff CM, Hawker GA, Kreder HJ, Glazier RH, Mahomed NN, Wright JG. The effect of patients' sex on physicians' recommendations for total knee arthroplasty. *CMAJ.* 2008;178:681-687.
 20. Boyer KA, Beaupre GS, Andriacchi TP. Gender differences exist in the hip joint moments of healthy older walkers. *J Biomech.* 2008;41:3360-3365. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.09.030.
 21. Cho HJ, Chang CB, Yoo JH, Kim SJ, Kim TK. Gender differences in the correlation between symptom and radiographic severity in patients with knee osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:1749-1758. doi: 10.1007/s11999-010-1282-z.
 22. Debi R, Mor A, Segal O, Segal G, Debbi E, Agar G, Halperin N, Haim A, Elbaz A. Differences in gait patterns, function and quality of life between males and females with knee osteoarthritis: a clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:127-137. doi: 10.1186/1471-2474-10-127.
 23. Dunlop DD, Manheim LM, Song J, Sohn MW, Feinglass JM, Chang HJ, Chang RW. Age and racial/ethnic disparities in arthritis-related hip and knee surgeries. *Med Care.* 2008;46:200-208. doi: 10.1097/MLR.0b013e318155cecd8.
 24. Chang HJ, Mehta PS, Rosenberg A, Scrimshaw SC. Concerns of patients actively contemplating total knee replacement: differences by race and gender. *Arthritis Rheum.* 2004;51:117-123. doi: 10.1002/art.20073.
 25. Novicoff WM, Saleh KJ. Examining sex and gender disparities in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(7):1824-1828. doi:10.1007/s11999-010-1765-y.
 26. Martinez-Cano JP, Zamudio-Castilla L, Chica J, Martinez-Arboleda JJ, Sanchez-Vergel A, Martinez-Rondanelli A. Body mass index and knee arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(Suppl 5):S711-S716. doi:10.1016/j.jcot.2020.06.015

27. Bozic KJ, Grosso LM, Lin Z, Parzynski CS, Suter LG, Krumholz HM, Lieberman JR, Berry DJ, Bucholz R, Han L, Rapp MT, Bernheim S, Drye EE. Variation in hospital-level risk-standardized complication rates following elective primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:640-647.
28. Goldhahn S, Sawaguchi T, Audije L, Mund R, Hanson B, Bahandari M, Goldhahn J. Complication reporting in orthopedic trials: a systematic review of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1847-1853.
29. Learmonth I. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet.* 2007;370:1508-1519.
30. Robertsson O, Dunbar MJ. Patient satisfaction compared with general health and disease-specific questionnaires in knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2001;16:476-482.
31. Healy WL, DellaValle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, Lonner JH. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of The Knee Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:215-220.
32. Iorio R, DellaValle CJ, Healy WL, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, Lonner JH. Stratification of standardized TKA complications and adverse events: a brief communication. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:194-205.
33. Sink EL, Leunig M, Zaltz I, Gilbert JC, Clohisy J. Reliability of a complication classification system for orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:2220-2226.

MACROSOMIA RISK FACTORS AND PERINATAL OUTCOMES: (ONE-YEAR COHORT STUDY)

Dr. Merita Isaku¹, Dr. Enxhi Vrapit², Dr. Ina Cala³, Dr. Tedi Bimbashi⁴

¹Obs-Gyn, UHOG “Koco Gliozheni”

²Obst Gyn UHOG “Koco Gliozheni”

³Fellowship in Obst-Gyn

⁴Fellowship in Radiology, Tirana Medical University

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 328-332

ABSTRACT

Aim. This study aims to identify possible risk factors and concurrently investigates how macrosomic impacts mothers and neonates outcome.

Study Design: The study is a retrospective cohort of data obtained in a large tertiary obstetrics and neonatal unit, UHOG “Koco Gliozheni” Tirana for one year, from 1 January 2019 to 31 December 2019.

Data of all deliveries conducted during this period of time were accessed. Inclusion criteria of the study were singleton pregnant women that gave birth after 37 weeks gestation at the UHOG. Multiple pregnancies, premature births, stillbirths, non-vertex presentations and fetal abnormalities served as exclusion criteria.

A database of the cases was constructed, and data regarding maternal constitutional parameters (BMI, age, parity, gestational weight gain), mode of delivery, shoulder dystocia, gestational diabetes, perineal trauma, and postpartum hemorrhage were collected. Furthermore, pregnancies were divided accordingly into two groups: macrosomic fetuses (≥ 4000 grams) and non-macrosomic fetuses (<4000 grams).

The two groups were compared to assess for possible macrosomia risk factors, and maternal-neonatal outcomes.

Statistical analysis is done using the Mann-Whitney-U and chi-square tests. Significance was set as $p < 0.05$.

Results. A total of 3408 deliveries met the inclusion criteria of the study. The macrosomia rate is 10.3%. The mean age (30.1 +/- 5.17 years vs. 28.9 +/- 8.4 years, $p < 0.05$) and BMI (29.2 +/- 3.54 vs. 26.1 +/- 2.78, $p < 0.05$) were significantly higher in the macrosomia group. Women that gained more than 12.5 kg have nearly twice the odds of delivering a big baby (OR 1.86, CI 1.47 - 2.36, $p < 0.001$). No statistically significant differences were noted regarding cases of gestational diabetes ($p = 0.56$). Cesarean sections were preferred to vaginal deliveries in the macrosomic group (39.3% vs 29.7%, OR 1.53, CI 1.2 - 1.9, $p = 0.001$). The risk of undergoing an emergency procedure is 6-fold higher in pregnancies with macrosomic newborns (20.5% vs. 13.6%, OR 6.1, CI 4.45 - 8.36, $p < 0.001$). Both episiotomy rate (40.45% vs. 31.9%, OR 1.44, CI 1.15 - 1.81, $p = 0.001$) and lacerations (3.13 % vs. 1.44%, OR 2.21, CI 1.13 - 4.33, $p = 0.02$) were higher in the macrosomic group.

Conclusion: Parity, high BMI, age, and excessive weight gain were found to significantly increase the risk of macrosomia, which is associated with an increase in maternal and neonatal adverse outcomes.

Key Words: macrosomia, cesarean section, shoulder dystocia, BMI

BACKGROUND

By American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) the term of “macrosomia” implies growth beyond an absolute birth weight, historically 4000 or 4500 grams, regardless of gestational age (1). The Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG) use the same definition.

Macrosomia promotes a range of adverse maternal and neonatal outcomes.^{1,2} While its early recognition at term can dictate the best mode of delivery, identifying early risks of macrosomia would be of fundamental importance in preventing a range of complications.

International studies report an increase in macrosomic deliveries, now accounting for 9.4% worldwide. (1,2,3).

AIM

Aim of this study is to identify possible risk factors, and concurrently investigates how macrosomia impacts mothers and neonates.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective cohort study conducted in a large tertiary hospital. The data were obtained from the charts of pregnant of women that delivered at the Obstetrics and Neonatal Unit in UHOG “Koco Gliozheni” starting from January 1st, 2019 until December 31st, 2019. Data of all deliveries conducted during this period of time were accessed. Inclusion criteria of the study were singleton pregnant women that gave birth after 37 weeks gestation at the UHOG “Koco Gliozheni”. Multiple pregnancies, premature births, stillbirths, non-vertex presentations and fetal abnormalities served as exclusion criteria.

In cases of pregnant women that had a regular follow-up during pregnancy and fetal macrosomia was suspected before birth, a sonographic estimation a fetal weight was done by certified obstetrician in fetal scanning. Ultrasound machine Voluson E6 was used. Hadlock’s three-parameter formula (HC, AC and FL) was use to estimate the fetal weight prior to delivery. This formula applies better to our Indo-European population.

A database of the cases was constructed, and data regarding maternal constitutional parameters, such as age, parity, body mass index (BMI), and weight gain, were collected. Body mass index was calculated based on the weight of the women at delivery. Weight gain evaluation was based on the following factors: pre-pregnancy weight as stated by the patient, and weight during delivery

measured upon hospital admittance. Other retrieved data included data regarding mode of delivery, shoulder dystocia, gestational diabetes, perineal trauma, use of forceps, and postpartum hemorrhage (PPH, defined as blood loss of 500 ml or more in vaginal deliveries or 1000 cc in CS).

Further on, neonates were divided accordingly into two groups:

≥ 4000 grams

< 4000 grams

The two groups were compared to assess for possible macrosomia risk factors, as well as differences in maternal-neonatal outcomes.

Statistical analysis was done using the Mann-Whitney-U and chi-square tests for continuous and cardinal variables, respectively. Significance was set as p <0.05.

The institutional board approved this study.

RESULTS

During the study period 4022 pregnant women gave birth, from which 3408 deliveries met the inclusion criteria of the study.

The macrosomia rate was 10.3%, with 351 newborns weighing more than 4000 grams. The baseline characteristics of the study subjects are presented in table 1.

The mean age was significantly higher in the macrosomia group (30.1 +/- 5.17 years vs 28.9 +/- 8.4 years, p<0.05).

Characteristics	Macrosomia n=351	Normal birth weight n=3058	p
Age (years)	30.1 +/- 5.17	28.9 +/- 8.4	<0.05
BMI	29.2 +/- 3.54	26.1 +/- 2.78	<0.05
Weight gain > 12.5 kg	240 (68.37%)	1642 (53.7%)	<0.001
Primiparous	136 (38.74%)	1403 (45.9%)	0.01
Gestational diabetes	9 (2.56%)	64 (2.1%)	0.56
Gestational age at delivery	40.4 +/- 2.17	39.5 +/- 2.23	< 0.05

Table 1. Baseline characteristics among the macrosomia and normal birth weight groups. Significance was set as p<0.05.

Women presenting with higher BMI had higher odds of delivering a macrosomic baby (29.2 +/- 3.54 vs. 26.1 +/- 2.78, p<0.05).

Characteristics	Macrosomia n=351	Normal birth weight n=3058	P
Vaginal Birth	213 (60.7%)	2149 (70.3%)	0.002
Cesarean Section	138 (39.3%)	909 (29.7%)	
Elective CS	66 (18.8%)	785 (25.67%)	<0.001
Emergency CS	72 (20.5%)	124 (13.6%)	
Episiotomy	142 (40.45%)	978 (31.9%)	0.001
Laceration	11 (3.13%)	44 (1.44%)	0.02
Forceps	3 (0.85%)	0	0.006
PPH	18 (5.12%)	110 (3.6%)	0.15
Shoulder dystocia	17 (4.84%)	33 (1.07%)	<0.001

Table 2. Maternal and neonatal outcomes among the macrosomia and normal birth weight groups. Significance was set as $p < 0.05$.

Another predisposing factor for macrosomia is excessive weight gain, with women that gained more than 12.5 kg having nearly twice the odds of delivering a big baby (OR 1.86, CI 1.47 - 2.36, $p < 0.001$). Another difference noted is that pluriparous women e macrosomic babies more frequently (OR 1.34, CI 1.06 - 1.68, $p=0.01$).

No statistically significant differences were noted regarding cases of gestational diabetes ($p = 0.56$).

Cesarean sections were preferred to vaginal deliveries in the macrosomic group (39.3% vs. 29.7%, OR 1.53, CI 1.2 - 1.9, $p = 0.001$). Controversy, elective cesarean sections are not higher in the macrosomic group, but the risk of undergoing an emergency procedure is 6-fold higher in pregnancies with macrosomic newborns (20.5% vs. 13.6%, OR 6.1, CI 4.45 - 8.36, $p < 0.001$).

Both episiotomy rate (40.45% vs. 31.9%, OR 1.44, CI 1.15 - 1.81, $p=0.001$) and lacerations (3.13% vs. 1.44%, OR 2.21, CI 1.13 - 4.33, $p=0.02$) were higher in the macrosomic group.

Forceps were only used in 3 deliveries, all in the macrosomia group ($p=0.006$).

Neither PPH, nor shoulder dystocia, was more frequent in the macrosomia group.

DISCUSSION

In our study the rate of macrosomia was 10.4%. This result is comparable with international studies that report an increase in macrosomic deliveries, now accounting for 9.4% worldwide. (1,2,3). A US National Vital Statistics Report concludes that 7.8% of infants weighted more than 4000 grams, 1% had birth weight greater than 4500 grams and only 0.1% weighed more than 5000 grams at

delivery (28).

Previous full-scale studies on macrosomia in Albania are lacking, thus limiting comparisons and trend analysis.

In our study, parity, high BMI, age, and excessive weight gain were found to significantly increase the risk of macrosomia.

It is well known that these maternal constitutional factors influence the development of macrosomia in the newborn (4). Studies conclude that excess pre-pregnancy weight is associated with a birth weight of 4000 grams or more (5-8).

Being overweight or obese promotes weight gain outside the pregnancy recommendation (9-11).

In addition, an expert review published in 2016 finds that women with high BMI variation are more likely to develop macrosomia (12). Therefore, monitoring weight gain should be critical for every prenatal visit.

Often the monitoring of maternal weight is neglected during visits. Therefore prenatal care protocols must include this as well. In addition, obstetricians should educate women regarding a healthy diet and lifestyle. Recommended weight gain differs according to pre-pregnancy BMI. Generally, women with normal pre-pregnancy weight should gain between 12.5 to 16 kg, while overweight and obese women should not gain more than 11.5 kg and 9 kg, respectively. (13)

Women with BMI higher than 25 are also more prone to develop gestational diabetes and gestational hypertension (14, 15).

Elevated glucose increases insulin, which circulates from the mother to the baby. The fetal hyperinsulinemic state promotes fat deposition in the fetus and, as a result, macrosomia (16, 17). Our cohort did not ascertain this correlation, unlike studies that link diabetes to macrosomia.

Such results were partly attributed to the fact that in the presence of known gestational diabetes, women are hospitalized, and the delivery is done early to prevent possible adverse outcomes. The risk of morbidity for women and newborns increases drastically when the birth weight exceeds 4500 grams (1,18,19).

Spontaneous deliveries occurred less frequently in the macrosomia group, where elective cesarean sections were higher.

These findings are supported by medical literature, which states that CS are more frequent in women who deliver macrosomic babies (16, 20÷22).

Instrumental delivery via vacuum or forceps is also more pronounced in macrosomic fetuses.

Vaginal traumas, either episiotomies or lacerations, were noticeably higher in the macrosomia group. The occurrence of such is well-documented in literature which state that macrosomia is associated with a marked rate of injuries during labor (18,20)

Similarly, macrosomic fetuses are more prone to shoulder dystocia. This correlation has also been established in previous studies (21, 23, 24)

The evidence of traumatic deliveries has encouraged the consideration of prophylactic cesarean section deliveries in the presence of suspected macrosomia (25-27).

The sample size limits the representation of data. The study reports unadjusted odd ratios and absolute risks without adjusting for other factors that may contribute to such complications.

Another limitation is the retrospective nature of the study. Data such as pre-pregnancy weight are collected at admission by a questionnaire, and the weight gain dynamic has not been monitored prospectively. The difference in study populations and management policies also limits comparing our results to the literature.

On the other hand, the study's results emphasize the importance of recognizing macrosomia. This would increase the preparedness of the staff in managing possible obstetrical emergencies that may arise. They may also pinpoint the importance of discussing and preventing excessive weight gain during pregnancy.

CONCLUSION

Parity, high BMI, age, and excessive weight gain were found to significantly increase the risk of macrosomia, which is associated with an increase in maternal and neonatal adverse outcomes.

REFERENCES

1. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan. 135 (1):e18-35.
2. S.L.Boulet, G.R.Alexander, H.M.Salihi, and M.Pass, "Macrosomic births in the United States: Determinants,

- outcomes, and proposed grades of risk," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 188, no. 5, pp. 1372-1378, 2003.
3. S.L.Boulet,G.R.Alexander, H.M.Salihi,andM. Pass,"Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk" *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 188, no. 5, pp. 1372-1378, 2003.
4. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. Factors associated with fetal macrosomia. *Rev Saude Publica.* 2019 Dec 2;53:100. doi: 10.11606/s1518-8787.2019053001269. PMID: 31800911; PMCID: PMC6863107.
5. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, et al. Macrosomia in 23 developing countries: analysis of a multicountry, facility- based, cross-sectional survey. *Lancet.* 2013;381(9865): 476-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61605-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61605-5)
6. Baugh N, Harris DE, Aboueissa AM, Sarton C, Lichter E. The impact of maternal obesity and excessive gestational weight gain on maternal and infant outcomes in Maine: analysis of pregnancy risk assessment monitoring system results from 2000 to 2010. *J Pregnancy.* 2016;2016
7. Cunha AJLA, Sobrino Toro M, Gutiérrez C, Alarcón Villaverde J. Prevalencia y factores asociados a macrosomía en Perú, 2013. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34 (1)
8. Pacce S, Saure C, Mazza CS, Garcia S, Tomzig RG, Lopez AP, et al. Impact of maternal nutritional status before and during pregnancy on neonatal body composition: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;1(1 Suppl 1):S7-12.
9. Lima RJCP, Batista RFL, Ribeiro MRC, Ribeiro CCC, Simões VME, Lima Neto PM, et al. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and birth weight in the BRISA cohort. *Rev Saude Publica.* 2018; 52:46.
10. Godoy AC, Nascimento SL, Surita F. A systematic review and meta-analysis of gestational weight gain recommendations and related outcomes in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(11):758-64.
11. Yang S, Peng A, Sheem W, Wu J, Zhao J, Zhang Y, et al. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and birth weight: a cohort study in China. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130101.
12. Kominiarek MA, Peaceman AM. Gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):642-51. <https://>

- doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.040
13. Luke B, Hediger ML, Nugent C, Newman RB, Mauldin JG, Witter FR, et al. Body mass index-specific weight gains associated with optimal birth weights in twin pregnancies. *J Reprod Med*. 2003; 48:217–24.
 14. Lozano Bustillo A, Betancourth Melendez WR, Turcios Urbina LJ, Cueva Nuñez JE, Ocampo Eguigurems DM, Portillo Pineda CV, et al. Sobre peso y obesidad en el embarazo: complicaciones y manejo. *Arch Med*. 2016;12(3):11.
 15. Claros Benítez DI, Mendoza Tascón LA. Impacto de los trastornos hipertensivos, la diabetes y obesidad materna sobre el peso, la edad gestacional al nacer y la mortalidad neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016;81(6):480-8. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262016000600005>
 16. Turkmen S, Johansson S, Dahmoun M. Foetal Macrosomia and Foetal-Maternal Outcomes at Birth. *J Pregnancy*. 2018 Aug 8; 2018:4790136.
 17. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):438-48.
 18. W. N. Spellacy, S. Miller, A. Winegar, and P. Q. Peterson, "Macrosomia—maternal characteristics and infant complications," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 66, no. 2, pp. 158–161, 1985.
 19. T. S. Nesbitt, W. M. Gilbert, and B. Herrchen, "Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 179, no. 2, pp. 476–480, 1998.
 20. J. R. King, L. M. Korst, D. A. Miller, and J. G. Ouzounian, "Increased composite maternal and neonatal morbidity associated with ultrasonographically suspected fetal macrosomia," *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*, vol. 25, pp. 1953–1959, 2012.
 21. O. Irion and M. Boulvain, "Induction of labour for suspected fetal macrosomia," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, 2000.
 22. M. Najafian and M. Cheraghi, "Occurrence of Fetal Macrosomia Rate and Its Maternal and Neonatal Complications: A 5- Year Cohort Study," *ISRN Obstetrics and Gynecology*, vol. 2012, Article ID 353791, 5 pages, 2012.
 23. M. Boulvain, M.-V. Senat, F. Perrotin et al., "Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: A randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 385, no. 9987, pp. 2600–2605, 2015.
 24. S. Lurie, V. Insler, and Z. J. Hagay, "Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2," *American Journal of Perinatology*, vol. 13, no. 5, pp. 293–296, 1996.
 25. K. D. Gregory, O. A. Henry, E. Ramicone, L. S. Chan, and L. D. Platt, "Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 92, no. 4 I, pp. 507–513, 1998.
 26. J. L. Ecker, J. A. Greenberg, E. R. Norwitz, A. S. Nadel, and J. T. Repke, "Birth weight as a predictor of brachial plexus injury," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 89, no. 5, pp. 643–647, 1997.
 27. S. M. Menticoglou, F. A. Manning, I. Morrison, and C. R. Harman, "Must macrosomic fetuses be delivered by a caesarean section? A review of outcome for 786 babies greater than or equal to 4,500 g," *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 32, no. 2, pp. 100–103, 1992.
 28. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2018 Nov. 67 (8):1-50.

KORELACIONI MES INFEKSIONEVE ME COVID-19 DHE PËRDORIMIT TË ANTIBIOTIKËVE AZITHROMYCIN DHE CEFIXIME NË RAJONIN E TETOVËS

A. Shabani¹, N. Skenderi^{1,2}, N. Nuhiu¹, D. Selmani¹, N. Elezi¹

¹Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Universiteti i Tetovës

²Instituti i Shëndetit Publik, Tetovë

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 333-337

ABSTRAKT

Ky studim ka për qëllim të konstatoj korelacionin mes përdorimit të antibiotikëve azitromicinë dhe cefixime dhe rasteve të reja të të infektuarëve me Covid-19. Të dhënat për përdorimin e antibiotikëve azitromicinë dhe cefixim janë marrë nga dhjetë farmaci në qytetin e Tetovës për periudhën kohore nga janari i vitit 2019 deri në dhjetor të vitit 2021, ndërsa të dhënat për Covid-19 janë marrë nga Instituti i Shëndetit Publik në Tetovë. Rritje e përdorimit të azitromicinës vërehet nga muaji mars i vitit 2020 me paraqitjen e rasteve të para me Covid-19 me 107% në vitin 2020 dhe 55% për vitin 2021, për dallim nga viti 2019. Është e rëndësishme të theksohet që rritja e përdorimit të azitromicinës fillon nga muaji mars i vitit 2020 me paraqitjen e rasteve të para me Covid-19 me 73%, duke vazhduar me 209% në muajin qershor, 367% në muajin nëntor dhe 417% në muajin gusht të vitit 2021, krahasuar me muajt e njejtë të vitit 2019. Përdorimi i antibiotikut cefixim gjatë vitit 2020 është rritur me 82% ndërsa gjatë vitit 2021 me 49% krahasuar me vitin 2019. Rritja e përdorimit të cefiximës fillon nga muaji mars i vitit 2020 me 59.6%, duke vazhduar me 137% në muajin qershor, 263% në muajin nëntor dhe 258.8% në gusht të vitit 2021, krahasuar me muajt e njejtë të vitit 2019.

Përfundimi: rritja e përdorimit të antibiotikëve azitromicinë dhe cefixime është në korrelacion të drejtë me rritjen e rasteve të reja me Covid-19 dhe numri më i madh i këtyre antibiotikëve është dhënë pikërisht në pikun e infeksioneve me Covid-19. Ky studim është tregues i ekzistimit të një kërcënimi nga RAM dhe nevojën e ngritjes së ndërgjegjësimit publik për pasojat negative të RAM në shëndetin e njeriut.

Fjalë kyçe: Covid-19, rezistenca antimikrobike, antibiotik.

HYRJE

Koronaviruset janë familje e viruseve Coronaviridae të rendit Nidovirales të cilat shkaktojnë sëmundje respiratore, plogështi, rrufë e lehtë e deri në sëmundje më të rënda siç është Sindroma Respiratore e Lindjes së Mesme (Middle East Respiratory Syndrome MERS) dhe Sindroma e Rëndë Respiratore Akute (Severe Acute Respiratory Syndrome SARS). Sindroma e Rëndë Respiratore Akute e Koronavirus 2 (SARS-CoV-2) është shkatuar nga një koronavirus i ri që shkaktoi pandemi në mbarë botën. [1] Pasqyra klinike e Covid-19 varion nga asimptomatike në atë simptomatike me temperaturë, kollë, vështirësi në frymëmarrje, e madje edhe vdekje.[2] Më 31 dhjetor 2019, Zyra e Vendit e OBSH në Kinë, u informua për raste të pneumonisë së etiologjisë së panjohur të zbuluar në

qytetin Wuhan, Provinca Hubei e Kinës. Një koronavirus i llojit të ri (2019-nCoV) u identifikua si virusi shkaktar nga autoritetet kineze më 7 janar 2020. Në Maqedoninë e Veriut rasti i parë me Covid-19 është regjistruar me 26 shkurt të vitit 2020, kurse në Tetovë me 26 mars, 2020.

Pandemia globale e Covid-19 ka çuar në 222 milionë pacientë të infektuar dhe 4.6 milion vdekje në mbarë botën deri në korrik të vitit 2021, sipas Qendrës Evropiane për Kontrollin e Sëmundjeve.[3] Kjo emergjencë e shëndetit publik ka shkakuar një garë për të gjetur barna për të përmirësuar prognozën e sëmundjes, që ka ndikuar në paraqitjen e një “lufte” mendimeesh midis ithtarëve të qasjes konservatore të mospërdorimit të barnave në infeksionin Covid-19, përveç nëse përfitimi i tyre është vërtetuar shkencërisht, si dhe nga ana tjetër

të përkrahësve të qasjes jo-konservatore që propozojnë mënyra të reja trajtimi, edhe nëse ka mungesë të provave të forta shkencore, duke u bazuar në pasqyrën klinike të pacientëve.[4] Marrja e vendimeve të tilla nën presionin e një pandemie nuk ishte e lehtë meqë nga njëra anë, nevojiten prova shkencore për të konfirmuar se përfitimet e trajtimit tejkalojnë rreziqet, e nga ana tjetër të gjenerohen prova të forta shkencore në një kohë të shkurtër. Si rezultat i trysnisë nga pandemia globale Covid-19 u imponua një interes i madh për ripërdorimin e barnave për të menaxhuar infeksionin Covid-19, dhe një rast i tillë është përdorimi i makrolidëve si azitromicina dhe i cefalosporineve të gjeneratës së 3-të si cefiksima, te pacientët e infektuar me Covid-19. Në anën tjetër Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) si dhe Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) kanë treguar mungesën e provave që mbështesin efikasitetin e çdo medikamenti në Covid-19. [5,6]

Provat klinike mbi efektin e antibiotikëve në fjalë dhe veprimet imunomoduluese dhe antivirale si një arsye për përdorimin e azitromicinës dhe cefiksimes në trajtimin e të infektuarëve me Covid-19, megjithëse nuk kishte prova klinike, këto antibiotikë u pranuan në shumë vende si pjesë e protokollit të trajtimit të Covid-19. [7] Kjo çoi në keqinformimin publik të marrë nga mediat sociale se këto dy antibiotikë mund të kurojnë infeksionet me Covid-19,[8] ashtu siç ndodhi edhe në Maqedoninë e Veriut.

Në anën tjetër, rezistenca antimikrobike (RAM) paraqet një sfidë globale të shëndetit publik me impakt

Tabela 1. Numri i të infektuarëve me Covid-19 gjatë periudhës 2020 dhe 2021 ne qytetin e Tetovës (të dhënat e marra nga ISHP-Tetovë)

Muaji/Viti	Jan.	Shk.	Mar.	Pri.	Maj	Qer.	Kor.	Gus.	Shta.	Tet.	Nën.	Dhj.	Gjithsej
2020	/	/	10	74	153	500	290	139	328	798	1452	871	4595
2021	322	338	816	742	116	32	189	2527	478	201	293	100	6154

REZULTATET

Të dhënat për përdorimin e antibiotikut cefixime gjatë periudhës janar të vitit 2019 deri në dhjetor të vitit 2021 tregojnë që kemi rritje të përdorimit të këtyre antibiotikëve gjatë pandemisë Covid-19 meqë përdorimi i cefiximes gjatë viteve 2020 dhe 2021 është rritur me 65% krahasuar me vitin 2019, periudhën para Covid-19 (Tabela 2).

Tabela 2. Përdorimi i antibiotikut cefixime gjatë periudhës kohore 2019 -2021

Cefixime	Jan.	Shk.	Mar.	Pri.	Maj	Qer.	Kor.	Gus.	Shta.	Tet.	Nën.	Dhj.	Gjithsej
2019	215	199	188	191	169	145	187	197	192	248	250	206	2387
2020	265	271	300	193	185	345	322	261	306	447	908	521	4324
2021	256	215	347	279	168	167	225	707	343	232	244	371	3554

Përdorimi i antibiotikut cefixime gjatë vitit 2020 është rritur me 82% për dallim nga viti 2019 (nga 2387 në vitin

tërëndësishëm socio-ekonomik që përcillet me shkallë të lartë të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë.[9] ndërsa Covid-19 ka nxitur përhapjen e shpejtë të RAM për shkak të përdorimitjo racional të antibiotikëve, madje edhe në rastet asimptomatike. Përderisa bota vazhdon ti përgjigjet pandemisë së Covid-19, ekziston një kërcënim më i madh i fshehur pas saj, ashtu që RAM parashikohet të shkaktojë 10 milion vdekje në vit deri në vitin 2050.[10]

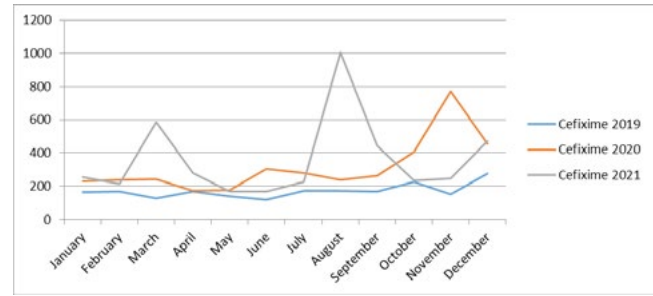
QËLLIMI I PUNIMIT

Ky punim ka për qëllim të analizoj përdorimin e antibiotikëve azitromicinë dhe cefixime në qytetin e Tetovës nga janari i vitit 2019 deri në dhjetor të vitit 2021, periudhë para dhe gjatë pandemisë së Covid-19.

MATERIALI DHE METODAT

Të dhënat për përdorimin e antibiotikëve azithromycin dhe cefixime janë marrë nga dhjetë farmacinë qytetin e Tetovës për periudhën kohore nga janari i vitit 2019 deri në dhjetor të vitit 2021, ndërsa të dhënat për numrin e të infektuarëve me Covid-19 në qytetin e Tetovës janë marrë nga Instituti i Shëndetit Publik, Tetovë (Tabela 1). Duke patur parasysh që këto kanë qenë dy antibiotikët më të rekomanduar në mjekimin e infeksioneve me Covid-19 dhe në pamundësi të sigurimit të të dhënave rreth trajtimit të të gjithë të infektuarëve me Covid-19 është përdorur metoda krahasuese për periudhën para dhe gjatë Covid-19, për të parë nëse kemi rritje të përdorimit të antibiotikëve azithromycin dhe cefixime gjatë periudhës së Covid-19.

2019 pothuajse ky numër është dyfishuar në vitin 2020 në gjithësej 4324). Gjithashtu, rritje e përdorimit të antibiotikut cefixime është konstatuar edhe gjatë periudhës së vitit 2021 me 49% krahasuar me vitin 2019. Është e rëndësishme të theksohet që rritja e përdorimit të antibiotikut cefixime fillon nga muaji mars i vitit 2020 kur dhe paraqiten rastet e para me Covid-19 në qytetin e Tetovës dhe e njëjta është në korelacion të drejtë me numrin e rasteve të reja të të infektuarve me Covid-19, gjatë gjithë periudhës kohore të analizuar. Për më tepër, përdorimi më i madh i antibiotikut cefixime është vërejtur në muajt qershor dhe nëntor të vitit 2020 që korespondojnë me valën e parë dhe të dytë të Covid-19, duke vazhduar në muajt mars dhe gusht kur kemi dhe pikun e valës së tretë dhe të katrët të të infektuarëve me Covid-19 (Lakorja 1).



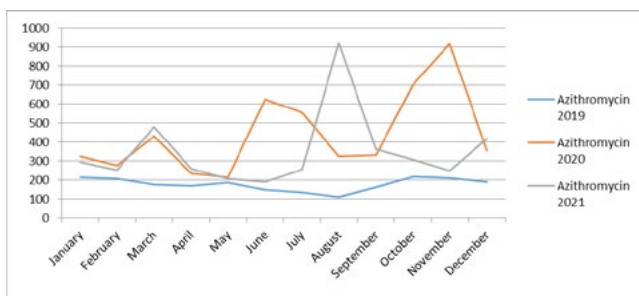
Lakorja 1. Përdorimi i antibiotikut cefixime gjatë periudhës kohore 2019-2021

Azithromycina, antibiotiku që nga muaji mars i vitit 2020 shihet si zgjedhja më e mirëpo dhe e vetme e trajtimit të rasteve me covid-19 rezultoi me një përorim të dyfishuar të këtij antibiotiku gjatë periudhës së covid-19 në qytetin e Tetovës (Tabela 3).

Tabela 3. Përdorimi i antibiotikut azithromycin gjatë periudhës kohore 2019-2021

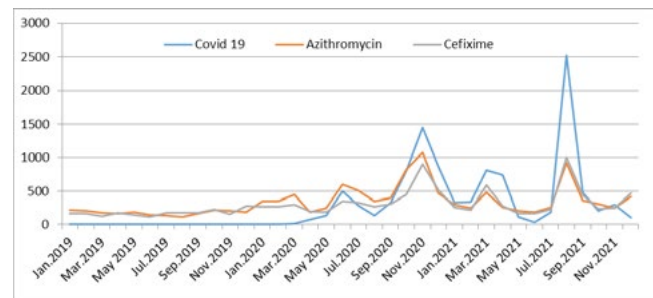
Azithromycin	Jan.	Shk.	Mar.	Pri.	Maj	Qer.	Kor.	Gus.	Shta.	Tet.	Nën.	Dhj.	Gjithsej
2019	236	253	261	239	261	194	174	178	199	252	231	225	2703
2020	345	345	452	188	243	600	510	351	398	819	1079	465	5597
2021	294	250	479	259	208	190	254	922	362	307	247	417	4189

Nga të dhënat e mësipërme shihet që përdorimi i azitromicinës gjatë viteve 2020 dhe 2021 është rritur me 81% krahasuar me periudhën para Covid-19. Kjo rritje vërehet që nga muaji mars i vitit 2020, duke vazhduar proporcionalisht me rritjen e numrit të rasteve të reja të të infektuarëve me Covid-19, gjatë valës së parë dhe të dytë të infeksioneve në muajin qershor dhe nëntor, duke rezultuar kështu me një rritje të përdorimit të azitromicinës me 107% (5597 në vitin 2020 krahasuar me 2703 në vitin 2019). Ndonëse në vitin 2021 vërehet një rënie e lehtë e përdorimit të azitromicinës krahasuar me vitin 2020, megjithatë krahasuar me vitin 2019 shihet që përdorimi i azitromicinës në vitin 2021 është rritur me 55% (4189 dallim nga 2703, për vitin 2019, periudhën para Covid-19) (Lakorja 2).



Lakorja 2. Përdorimi i antibiotikut azithromycin gjatë periudhës kohore 2019-2021

Të dhënat e mësipërme për përdorimin e antibiotikëve azithromycin dhe cefixime në qytetin e Tetovës nga muaji janar i vitit 2019 deri në dhjetor të vitit 2021, treguan që përdorimi i këtyre antibiotikëve thuajse është dyfishuar gjatë pandemisë me Covid-19, vitin 2020 dhe 2021 krahasuar me vitin 2019 (Lakorja 3). Gjithashtu është konstatuar se kërkesa për azitromicinë dhe cefixime është rritur proporcionalisht më rritjen e numrit të rasteve të reja të të infektuarëve me Covid-19 dhe se përdorimi më i madh i këtyre antibiotikëve është pikërisht në pikun e infeksioneve, vala e parë dhe e dytë të infeksioneve me Covid-19 në muajin qershor dhe nëntor të vitit 2020 dhe në valën e tretë dhe të katërt të Covid-19 në muajin mars dhe gusht të vitit 2021.



Lakorja 3. Rastet me covid 19 dhe përdorimi i antibiotikëve cefixime dhe azithromycin gjatë periudhës 2019-2021.

DISKUTIM

Rritja e përdorimit të azitromicinës fillon nga muaji mars i vitit 2020 me paraqitjen e rasteve të para me Covid-19 me 73%, duke vazhduar me 209% në muajin qershor, 367% në muajin nëntor dhe 417% në muajin gusht të vitit 2021, krahasuar me muajt e njëjtë të vitit 2019. Edhe kërkesa për cefixime është rritur nga muaji mars i vitit 2020 me 59.6% duke vazhduar me 137% në muajin qershor, 263% në muajin nëntor dhe 258.8% në gusht të vitit 2021, krahasuar me muajt e njëjtë të vitit 2019.

Kërkesa për azitromicinë në spitale dhe farmaci është rritur dukshëm në shumë vende të botës në mars të vitit 2020, me publikimin e studimit të parë nga autorë francezë mbi efikasitetin e saj në infeksionet me Covid-19.[11] Popullata në Republikën e Maqedonisë së Veriut e ndikuar nga frika, pasiguria dhe rrjetet sociale përmes shpërndarjes së informatave jo të konfirmuara dhe joprofesionale sic ishte rasti me Presidentin e SHBA Donald Trump, që në mars të vitit 2020 miratoi përdorimin e azitromicinës në postimet e mediave sociale dhe fjalimet publike,[12] rezultoi me rritje të kërkesës për antibiotikë dhe në vendin tonë. Agjencioni i barnave dhe paisjeve mjekësore (MALMED) në Maqedoninë e Veriut u bëri thirrje profesionistëve shëndetësor për përdorim racional të antibiotikëve dhe në përputhje me indikacionet përkatëse si dhe dhënien e tyre në barnatore vetem me recetë (në përputhje me dispozitat e përcaktuara në ligj), duke ua rikujtuar të njëjtëve se antibiotikët indikohen për trajtimin e infeksioneve bakteriale, por jo edhe ato virale, prandaj antibiotikët të mos përdoren për parandalimin dhe trajtimin e infeksioneve me Covid-19. Rritje e kërkesës për antibiotikë në muajin mars të viti 2020 është konstatuar dhe në Australi, meqë normat mujore të makrolideve të dhënë ishin më të ulta në tetor 2019 deri në shtator 2020 krahasuar me tetorin e vitit 2018 deri në shtator 2019, për çdo muaj përveç marsit 2020 ku kishte një rritje të kërkesës për 19.3%. [13]

Rritje e kërkesës për azitromicinë është konstatuar edhe në Kroaci, madje kjo ka qenë proporcionale me rritjen e rasteve të reja të infektuarëve me Covid-19 ku në farmacitë jospitalore, shpërndarja e azitromicinës në mars 2020 ka qenë 2.18 herë më e lartë në krahasim me shpërndarjen mesatare të azitromicinës në mars 2017-2019, përkatësisht 1.93 dhe 1.84 herë më e lartë në nëntor dhe dhjetor të vitit 2020. [14]

Covid-19 është shkaku i rritjes së përdorimit të azitromicinës edhe në spitalet e Spanjës meqë në mars

të vitit 2020 përdorimi i së njëjtës ishte rritur me 400% krahasuar me muajin shkurt të vitit 2020.[15] Gjithashtu, i vetmi studim norvegjez për shitjen totale kombëtare të antibiotikëve konstatoi rritje të dukshme të shitjes së azitromicinës me 86% nga muaji shkurt në mars të vitit 2020 [16], ndërsa në një studim tjetër nga Bosnja dhe Hercegovina është konstatuar një korelacion mes përdorimit të antibiotikëve dhe incidencës së Covid-19, dhe përdorimit të azitromicinës dhe shkallës së vdekshmërisë, meqë pikërisht në rajonin e Banja Lukës ishte regjistruar përdorimi më i lartë i antibiotikëve, njëkohësisht dhe incidenca dhe vdekshmëria më të lartë nga Covid-19.[17]

PËRFUNDIMI

Rritja e përdorimit të antibiotikëve azithromycin dhe cefixime është në korelacion të drejtë merrtjen e rasteve të reja të infektuarëve me Covid-19 meqë numri më i madhë i këtyre antibiotikëve është dhënë pikërisht në pikun e infeksioneve me Covid-19. Këto të dhëna janë tregues që në të ardhmen mund të jemi të kërcnuar nga infeksionet bakteriale përshkak të paraqitjes së rezistencës antimikrobike.

LITERATURA

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W. 2020..A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382, pp. 727-733
2. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, pp. 270-273
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation update worldwide.2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>. Accessed 25 June 2020.
4. Angus, D.C. 2020. Optimizing the trade-off between learning and doing in a pandemic. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.4984.
5. World Health Organization. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected.WHO. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
6. European Medicines Agency. Global regulators stress need for robust evidence on COVID-19 treatments. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/global-regulators-stress-need-robust-evidence-covid-19-treatments_en.pdf.

7. Ali, A.S., Asattar, M.A., Karim, S. 2021. Pharmacological basis for the potential role of Azithromycin and Doxycycline in management of COVID-19. *Arab J Chem*;14(3):102983. doi: 10.1016/j.arabjc.2020.102983
8. Kim, H., Walker, D., Dredze, M., Sangraula, A., Smith, M.C., Quinn, S.C.2020. Leveraging volunteer fact checking to identify misinformation about COVID-19 in social media. *Harv Kennedy Sch Misinformation Rev*;1(3). doi: 10.37016/mr-2020-38
9. Abadi, A., Rizvanov, A.A., Haertlé, T., Blatt, N.L. 2019. World Health Organization Report: Current Crisis of Antibiotic Resistance. *BioNanoScience*, 9, 778–788.
10. Edelstein, M., Agbebiyi, A., Ashiru-Oredope, D., Hopkins, S. 2017. Trends and patterns in antibiotic prescribing among out-of-hours primary care providers in England, 2010–2014. *J. Antimicrob. Chemother*, 72,3490–3495.
11. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*.395(10229):1054–1062.
12. Niburski, K., Niburski, O. 2020. Impact of Trump's Promotion of Unproven COVID-19 Treatments and Subsequent Internet Trends: Observational Study. *J Med Internet Res*. 22: e20044. doi: 10.2196/20044
13. King, L.M., Lovegrove, M.C., Shehab, N., Tsay, S., Budnitz, D.S., Geller, AI. 2020. Trends in U.S. outpatient antibiotic prescriptions during the COVID-19 pandemic. *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1896
14. Bogdanic, L., Mocibob, L., Vidovic, T., Soldo, A, et al. 2020. Azithromycin consumption during the COVID-19 pandemic in Croatia. *PLoS One*. 2022; 17(2): e0263437.doi: 10.1371/journal.pone.0263437
15. Gonzalez, Z.B. 2020. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27(4): 646–647.doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.055
16. Blix, H.S., Høye, S. 2021. Use of antibiotics during the COVID-19 pandemic. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*;141:4
17. Sokolović, D., Drakul, D., Joksimović, B. et al. 2022. Consumption of Antibiotics in Primary Care Setting before and during COVID-19 Pandemic in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. *Antibiotics* 2022, 11(10), 1319; <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101319>

СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ЦРНОДРОБНА ЦИРОЗА И АСЦИТ: ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИСКИ ПРЕДИЗВИК - ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА

Фана Личоска Јосифовиќ¹, Калина Гривчева Старделова¹, Линдита Џемаили-Јакупи², Ѓорѓи Дерибан¹

¹Универзитетска Клиника за гастроентерохепатологија, Медицински факултет, „Св.Кирил и Методиј“, Скопје, Р.Северна Македонија

¹Универзитетска Клиника за ревматологија,

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 338-346

АБСТРАКТ

Спонтаниот бактериски перитонитис (СБП) кај пациентите со црнодробна цироза (ЦЦ) е новонастаната, спонтана бактерииска инфекција на стерилна асцитна течност, во отсуство на интраабдоминални извори на инфекција или малигнитет.

Целта на овој преглед од литературата е да се презентираат најновите дијагностичките и терапевтските пристапи кај пациентите со спонтан бактериски перитонитис. Најсензитивен показател за поставување на дијагнозата е бројот на полиморфонуклеарни клетки (ПМНК) ≥ 250 во 1 mL асцитна течност и/или доколку во микробиолошката култура биде изолиран еден бактериски вид.

Со емпириската антибиотска интравенозна (и.в.) терапија мора да се започне веднаш по поставување на дијагнозата, а видот на терапијата ќе зависи од профилот на болничките (назокомијални) и вонболничките здобиени (комунитивни) инфекции, бактериската резистентност и тежината на инфекцијата.

ВОВЕД

ДЕФИНИЦИЈА

Спонтаниот бактериски перитонитис (СБП) кај пациентите со црнодробна цироза (ЦЦ) е новонастаната, спонтана бактерииска инфекција на стерилна асцитна течност, во отсуство на интраабдоминални извори на инфекција или малигнитет.

Најсензитивен показател за поставување на дијагнозата е бројот на полиморфонуклеарни клетки (ПМНК) ≥ 250 во 1 mL асцитна течност и/или доколку во микробиолошката култура биде изолиран еден бактериски вид (1-6).

Првото спомнување на СБП во литературата датира од 1964 година со висока стапка на mortalitet од 90% (7). Денес со навремено поставување на дијагнозата и соодветен антибиотски третман, mortalitetот е сведен на 20-30%.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденцијата на СБП се движи од 3,5% кај пациентите со декомпензирана цироза, 7% до 30% кај хоспитализираните пациенти и 1,5% до 3,5% кај амбулантските пациенти (8, 9, 10). Годишната стапка на рецидиви е 70%, со едногодишно преживување по првата епизода од 30% до 40%. Неодамна објавената мултицентрична интерконтинентална студија на

Piano и соработниците, пријави преваленција на СБП од 27% на 1.302 пациенти со црнодробна цироза (11). Прогностичките фактори кои влијаат на инциденцијата на СБП се: возраста, степенот на црнодробната дисфункција (пресметана според Child-Pugh или MELD скорот), намалената активност на С3-компонента на комплементот < 20 mg/dL, ниската концентрација на протеини во асцитот <10 g/L, дисфункција на ПМНК, покаченото ниво на билирубинот во серум > 60 μ mol/L, тромбоцити < 98.000, рефракторниот асцит, висок ИНР, лошиот нутритивен статус, крвавење од варикозитети на хранопроводот и/или третман со балон тампонада, портосистемски шантови, како и употребата на инхибитори на протонската пумпа (12-20). Прогностичките фактори кои влијаат на морбидитетот се: бубрежното оштетување, хипонатриемија, нозокомијалните инфекции, тешка сепса, хемодинамска нестабилност, MELD-скор \geq 22 и хепатална енцефалопатија III/IV степен. (21-23).

ЕТИОЛОГИЈА

Кај 50% од пациентите најчесто присутни патогени бактерии се *Escherichia coli* и *Klebsiella species*. Дваесет и пет проценти од случаите се предизвикани од грам-позитивните микроорганизми, најчесто *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, и *Staphylococcus spp*. (табела бр. 1.3.1). Бактериската култура е негативна кај 60% од пациентите со СБП (24-26).

Табела 1.3.1. Преваленција на изолираните бактерии од асцит кај пациенти со СБП

Микроорганизми	Преваленција (%)
Грам-негативни бактерии	48-59
<i>Escherichia coli</i>	25-33
<i>Klebsiella spp.</i>	8-13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-10
Other gram-negative bacilli	3-6
Грам-позитивни бактерии	48-62
<i>Enterococcus spp.</i>	9-24
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	27
<i>Streptococcus viridans</i>	10-15
<i>Staphylococcus spp.</i>	13-19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	5-13
Мултирезистентни бактерии	27-34

ПАТОГЕНЕЗА

Главен фактор во патогенезата на СБП е бактериската транслокација (БТ) на ентеричните бактерии или нивните фрагменти (бактериската десоксирибонуклеинска киселина или ендотоксините) од луменот на црево во мезентеричните лимфни јазли (МЛЈ), лимфната циркулација, системската циркулација и/или екстраинтестиналните органи во перитонеалната шуплина (27,28). П о с т о ј а т неколку теории кои ја објаснуваат патогенезата на БТ: тенкоцревниот прекумерен бактериски раст, структурни и функционални промени на цревно-мукозната бариера и изменетиот имунолошки одговор на домаќинот (29-35).

Најчесто прифатена теорија која ја објаснува БТ е тенкоцревниот прекумерен бактериски раст. Етиологијата е мултифакториелна и може да биде резултат на намалениот моталитет на тенкото црево, дефект во гастричната секреција и/или дисрегулацијата на локалниот и системскиот имунитет (36). Општо прифатен критериум за дијагноза на тенкоцревниот прекумерен бактериски раст е присуство > 10 колиформни бактерии/ mL во аспират од проксималниот јејунум. Н е к о л к у клинички студии покажаа дека преваленцијата на тенкоцревниот прекумерен бактериски раст кај пациентите со црнодробна цироза е значително повисока во споредба со здравите контроли (37-41).

Според податоците од литературата, и други фактори може да го поттикнат тенкоцревниот прекумерен бактериски раст, спомнати се: намалена концентрација на жолчни соли во јејунум како последица на намалено лачење и зголемена деконјугација со ентеричните бактерии, тераписка супресија на желудечната киселина и хипохлорхидријата, како и намалениот моталитет на тенкото црево (42,43).

Причините за намалениот моталитет на тенкото црево кај пациентите со црнодробна цироза не се целосно познати, но се претпоставува дека се вклучени неколку механизми како што се симпатичката стимулација, зголемената синтеза на азотниот оксид, оштетувања на цревните ресички и оксидативниот стрес (44-48). Нивната поврзаност се гледа по пополниот терапевтски ефект со орални антибиотици, -адренергични блокатори, прокинетици и антиоксиданси. (49-51).

Теоријата за структурните и / или функционалните промени на цревната мукозна бариера како причина

за појавата на БТ се базира на експериментални и мал број клинички студии, докажа асоцираност помеѓу едемот и инфламацијата на субмукозата, зголемената пермеабилност на интестиналниот ѕид (трансмурална БТ) и проширените меѓуклеточни простори, со васкуларната стаза предизвикана од порталната хипертензија (52-56).

Исто така е докажано дека некои изолирани соеви на бактеријата *Escherichia coli*, со висока вирулентност може лесно да бидат транслоцирани од цревниот лумен во циркулацијата, особено кај пациенти кои биле изложени на катетеризација или ендоскопски процедури, како и кај пациенти со гастроинтестинални крвавења (57).

Последната теорија која ја објаснува патогенезата на БТ, ја зема предвид инволвираноста на изменетиот имунолошки одговор. Неколку студии покажаа дека пациентите со напредната цирроза имаат намален клеточен и хуморален имунолошки одговор, намалена активност на ретикулоендотелијалниот систем, намален фагоцитен капацитет на Kupffer-овите клетки, квалитативни абнормалности на неутрофилните клетки (намален капацитет за фагоцитоза), ниско ниво на комплемент во серум и намалена функција на макрофагите. Сите овие промени имаат за последица транслокација на нормално присутните бактерии од цревата во порталната циркулација (58-60).

Една можеби најинтересна теорија за патогенезата на БТ поврзана со имунолошкиот систем, зборува за инволвираноста на бактериските фрагменти (бактериската дезоксирибонуклеинска киселина или ендотоксините) во стимулација на имунолошкиот систем, а во отсуство на докажани бактериски инфекции (негативна бактериска култура и негативен неутрофилен асцит). Меѓутоа нивното докажување наиде на проблем, пред сè поради недостатокот на неинвазивни и чувствителни методи за нивното откривање (61-66).

Концентрацијата на протеини во асцитот е индиректен показател за потенцијалот на одбранбените фактори (комплементот, имуноглобулините и фибронектинот). Ниската концентрација на протеини во асцитот под 10 g/L го зголемува ризикот за настанување на СБП за 7 пати, во споредба со пациентите кај кои концентрацијата на протеини во асцит е поголема од 10 g/L (67-69).

Развојот на СБП најмногу зависи од способноста за

опсонизација на перитонеалните макрофаги. Ако таа способност е добра, перитонеалните макрофаги ги уништуваат бактериите, без да се активираат неутрофилите. Меѓутоа, ако макрофагите не успеат да ги отстранат бактериите од асцитната течност, тогаш доаѓа до активација на неутрофилите. Во услови на намалена концентрација на протеини во асцитот, бактериите не може да бидат отстранети со неутрофилните клетки (нецелосна бактериска опсонизација), додека во случај на адекватна опсонизација, инфектот во асцитната течност може да биде спонтано елиминиран со помош на масовната хемотакса и мобилизација на неутрофилните клетки. На тој начин се добива микробиолошка култура на негативен неутрофилен асцит (спонтано чистење).

КЛИНИЧКА СЛИКА

Во клиничката слика доминираат: локални симптоми и / или знаци на перитонитис: абдоминална болка, повраќање, дијареја, илеус; и системски знаци на инфламација: хипер или хипотермија, треска, намалување или зголемување на бројот на леукоцити, тахикардија и/или тахипнеа, влошување на црнодробната функција, хепатална енцефалопатија, шок, ренална инсуфициенција и гастроинтестинални крвавења (70-79). Според литературата, 3,3-32% од пациентите со СБП се асимптоматски (80), додека појавата на паралитичен илеус, хипотензија и хипотермија се лоши прогностички знаци (81-83).

ДИЈАГНОЗА

Во најновите клинички препораки за третман на пациентите со црнодробна цирроза, сите пациенти со ЦЦ и асцит при прием во болница треба да се подложат на дијагностичка парацентеза и биохемиско/микробиолошко испитување на асцитот, за да се исклучи/потврди СБП. Дијагностичка парацентеза треба да се изведе и кај пациенти со гастроинтестинално крвавење, шок, треска или други знаци на системско воспаление, како и кај пациенти со влошена функција на црниот дроб и бубрезите (хепаторенален синдром), како и кај хепаталната енцефалопатија (1-6).

Златен стандард за поставување на дијагноза на СБП е бројот на полиморфонуклеарни клетки (ПМНК) поголем од ≥ 250 / во 1 mL асцитна течност (автоматско броење на ПМНК).

Доколку бројот на ПМНК во асцитот е < 250 / во 1 mL

кај симптоматски пациенти, потребно е да се направи микробиолошка анализа на асцитот. Наод на една бактериска култура во асцитната течност е исто така дијагностички критериум за СБП.

Маркери за бактериска транслокација

Иако одредувањето на бројот на ПМН-клетки во асцитот останува златен стандард за поставувањето на дијагнозата на СБП, последниве години повеќе истражувања се насочени кон пронаоѓање на нови дијагностички и прогностички маркери.

Како потенцијални маркери присутни во асцитната течност се издвојуваат: проинфламаторните цитокини (тумор-некротизиращки фактор - TNF и интерлеукинот 6 IL-6), лактоферинот, прокалцитонинот, калпротектинот, Ц-реактивниот протеин (CRP) и прокоагулантните фактори (ткивен тромбопластин, ендотоксин и колаген) (84-87).

Дел од нив се комерцијално недостапни, дел со ниска осетливост, или висок ризик од лажно негативни резултати, особено кај пациентите со низок број на неутрофили. Досега не е докажана вредноста на ниту еден маркер сам за себе како оптимален за дијагноза на БТ, што укажува на потребата од дополнителни студии (88).

ТЕРАПИЈА

Со емпириската антибиотска интравенозна (и.в.) терапија мора да се започне веднаш по поставување на дијагнозата, а видот на терапијата ќе зависи од профилот на болничките (назокомијални) и вонболничките здобиени (комунитивни) инфекции, бактериската резистентност и тежината на инфекцијата.

Цефалоспорините од трета генерација се прва линија за третман на комунитивните инфекции во земјите со ниска стапка на бактериска резистентност (cefotaksim (2 g/6 часа и.в.), ceftriaxon (1-2 g/14 часа и.в.) и ceftazidim (1 g/12-24 часа и.в.), додека во земјите со висока стапка на бактериска резистентност предност се дава на комбинираниите терапии: piperacillin/tazobactam, carbapenem или meropenem-linezolid. Алтернативна опција е комбинацијата на amoxicillin/clavulanic acid (1/0,2 g/8 часа и.в.), ofloxacin (2 x 400 mg/ден, орално), norfloxacin (400 mg/ден, орално), trimetoprim/ sulfametaxasol (960 mg/ден, орално) и ciprofloxacin (200 mg/12 часа и.в.).

Антибиотскиот третман трае од 5 до 7 дена (интравенозна апликација 7 дена, или комбинирана интравенозна и орална апликација 2+5 дена) (89).

90% од пациентите имаат добар одговор на иницијалниот третман, а резолуцијата на СБП се докажува со намалување на бројот на ПМНК во асцит <250/1 mL и стерилна микробиолошка култура доколку претходно била позитивна. Втората парацентеза се индицира 48 часа од почетокот на антибиотскиот третман со цел да се види терапискиот ефект.

Доколку дојде до влошување на клиничките знаци и симптоми и / или дојде до зголемување на бројот на ПМНК во асцитната течност, поради појава на бактериска резистентност кон антибиотикот или развој на секундарен бактериски перитонитис, треба да се промени антибиотикот според антибиограм или терпијата да се модифицира со други алтернативни антибиотици со широк спектар (90-94).

Неколку студии покажаа дека ако на пациентите со оштетена бубрежна функција дополнително се додаде албумин во доза 1,5 g/kg телесна тежина првиот ден, и потоа 1 g/kg третиот ден на хоспитализацијата се намалува стапката на морталитет за 29 %, но истовремено се скратува и времетраењето на хоспитализацијата во споредба со оние кои не добивале албумин. Пациентите со СБП со вредност на серумски билирубин ≥ 68 mlmol / L (4 mg / dl) или серумски креатинин ≥ 88 mlmol / L (1 mg / dl), треба да бидат третирани со албумин (1,5 g / kg првите два дена, а потоа 1 g / kg). Третманот со албумин не се препорачува кај пациенти со умерена слабост на црниот дроб и добра бубрежна функција (95,96).

Профилактиката со антибиотици кај пациентите со црнодробна цироза и асцит мора да биде строго ограничена на пациенти кои имаат висок ризик за СБП. Се покажа дека рецидивите на СБП кај пациентите кои не добиле антибиотска профилактика се доста високи и се движат околу 70 % во првата година. Во отсуство на ризик фактори, инциденцијата на СБП е релативно ниска (20 % на годишно ниво).

Идентификувани се три групи пациенти кои треба да се третираат со антибиотска профилактика:

1. пациенти со ниски концентрации на албумини во асцит, Child-Pugh скор над 9, билирубин во серум 3 mg/dL, креатинин во серум 1,2 mg/dL, уреа во серум 25 mg/dL, натриум во серум 130 mEq/L, вкупни протеини во асцит пониски од 15 g / L и негативна

историја за претходна епизода на СБП (примарна профилакса),

2. пациенти со претходна историја на СБП (секундарна профилакса) и
3. пациенти со акутно ГИТ крвање (97-99).

Прв лек на избор за примарна и секундарна профилакса е norfloxacin-от (400 mg/ден). Norfloxacin-от го намалува ризикот за рецидив на СБП за 20% во првата година (100). Профилаксата со norfloxacin треба да престане кога ќе се подобри клиничката слика и ќе исчезне асцитот или до трансплантација на црн дроб. За пациентите со ГИТ крвање превентивно се препорачува краткотрајна антибиотска профилакса со norfloxacin во доза од 400 mg 2 два пати на ден (или trimetoprim/sulfametoksazolom) во траење од 7 дена.

Според најновите препораки, rifaximin-от не се препорачува како алтернатива на norfloxacin-от за примарна или секундарна профилакса. Меѓутоа, последниве години неколку студии ја потенцираа ефикасноста на rifaximin-от во превенцијата на рекурентната хепатална енцефалопатија (ХЕ), го подобри преживувањето на пациентите со црнодробна цироза и рефракторен асцит и ја намали инциденцијата на езофагијалните и гастрични варикозни крвавења кај пациентите со декомпензирана алкохолна цироза. Rifaximin-от има мал ефект на БТ и не влијае на цревната бактериска флора. Четиринаеден третман со rifaximin (200 mg 4x1) не дејствува на црнодробниот венски градиент, системската хемодинамика, гломеруларната филтрациска рата, или на нивото на вазоактивни хормони кај пациентите со декомпензирана цироза. Сè уште нема доволно податоци за придобивките и несаканите ефекти од комбинираната терапија со norfloxacin и rifaximin (100-103).

ЗАКЛУЧОК

СБП представува сериозна компликација кај пациентите со црнодробна цироза и асцит. Со емпириската антибиотска интравенозна (и.в.) терапија мора да се започне веднаш по поставување на дијагнозата, а видот на терапијата ќе зависи од профилот на болничките (назокомијални) и вонболничките здобиени (комунитивни) инфекции, бактериската резистентност и тежината на инфекцијата.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
2. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA* 2008;299:1166-78.
3. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and wider. *Gut* 2012;61: 297-310.
4. Cereto F, Genescà J, Segura R. Validation of automated blood cell for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1400.
5. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1116-1131.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406-460 .
7. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568-80.
8. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-231.
9. Marciano S, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med* 2019; 11: 13-22.
10. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: a literature review. *World J Hepatol* 2018;10(2):254-266.
11. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the "Global study" Dig Liver Dis 2018;50(1):2-3.).
12. Haddad L, Conte TM, Ducatti L, et al. MELD Score is not related to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:270456.
13. Lutz P, Goeser F, Kaczmarek DJ, et al. Relative ascites

- polymorphonuclear cell count indicates bacterascites and risk of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Sci* 2017;62:2558–2568.
14. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:131–139.
 15. Kadam N, Acharya S, Shukla S, Gupta K. Ascitic fluid high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). A prognostic marker in cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Diagn Res* 2016;10:OC20–OC24.
 16. Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015;35:2121–2128.
 17. Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 2014;53(10):1037–1042.
 18. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8(1):27–31.22.
 19. Runyon BA et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117(3): 215-20.
 20. Thiele GB, da Silva OM, Fayad L. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis in southern Brazil Sao Paulo. *Med. J* 2014;vol.132 no.4
 21. Thévenot T, Oberti F, Anty R, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015; 62(4), 822–830.
 22. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 26-42.
 23. Terg R, Gadano A, Cartier M, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009; 29: 415-419.
 24. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A single-center experience. *Eur J Intern Med* 2002;13(3):194-8).
 25. Piroth L, Pechinot A, Martino VD, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:287
 26. Siersema PD, de Marie S, van Zeijl JH, Bac DJ, Wilson JH. Blood culture bottles are superior to lysis-centrifugation tubes for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1992;30(3):667-9.
 27. Akriviadis E. Pathophysiology of bacterial infections in liver diseases. *Progress in Hepatology* 1994; 1: 9–18.
 28. Berg RD. Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473: 11-30.
 29. Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425.
 30. Moore K. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *Oxford Textbook of Medicine*, 4th Edition, Oxford University Press 2003, Vol 2, sections 11-17, 739-741.
 31. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422- 433.
 32. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 27-31.
 33. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33: 31-39.
 34. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *JHepatol* 2014;60(6):1310–1324.
 35. Fukui H1, Wiest R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. *Inflamm Intest Dis* 2016;1(1):24-40.
 36. Gómez-Hurtado I, Such J, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15624-15631.
 37. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190.
 38. Yang CY, Chang CS, Chen GH. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H2 or CH4 breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 867-871.
 39. Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl4-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology* 2006;44(3):633-9.
 40. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small in-

- testinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237-240.
41. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 2044-2052.
 42. Hofmann AF, Eckmann L. How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4333-4334.
 43. Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes* 2013;4:382-387.
 44. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26:1372-1378.
 45. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Effect of long term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis and survival in cirrhosis rats. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1957-62.
 46. Llovet JM, Bartoli R, March F, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998; 28:307-313.
 47. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enriquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100:477-481.
 48. Chiva M, Soriano G, Rochat I, et al. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 37:456-462.
 49. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zúñiga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:858-863.
 50. Pérez-Páramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31:43-48.
 51. Sharma M, Rai K, Sharma SS, Gupta YK. Effect of antioxidants on pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats. *Pharmacology* 2000; 60:90-96.
 52. Astaldi G, Strosselli E. Peroral biopsy of the intestinal mucosa in hepatic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1960; 5:603-612.
 53. Norman DA, Atkins JM, Seelig LL, et al. Water and electrolyte movement and mucosal morphology in the jejunum of patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1980; 79:707-715.
 54. Such J, Guardiola JV, de Juan Joaquin, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1-6.
 55. Pascual S, Such J, Esteban A, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1482-1486.
 56. Campillo B, Pernet P, Bories PN, et al. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:755-759.
 57. Bert F, Johnson JR, Ouattara B, et al. Genetic diversity and virulence profiles of *Escherichia coli* isolates cause spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in patients with cirrhosis. *J Clin Microbiological* 2010; 48: 2709-2714.
 58. Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4:53-58.
 59. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988; 8:632-635.
 60. Such J, Guarner C, Enríquez J, et al. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988; 6:80-84.
 61. Guarner C, Soriano G, Tomás A, et al. Increased serum nitrite and nitrate in patients with cirrhosis of the liver: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993, 18:1139-1143.
 62. Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37:208-217.
 63. Such J, Francés R, Muñoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002; 36: 135-141.
 64. Francés R, Benlloch S, Zapater P, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 39:858-863.

65. Francés R, Munoz C, Zapater P, et al. Bacterial DNA activates cell-mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2004; 53 (6), 860-4
66. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN et al. Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. *Recent Advances in Clinical Practice. Gut* 2005; 54: 556-563,14.
67. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* 1984; 4:447.
68. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5:257.
69. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91:1343.
70. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014;20:1790-1796.
71. Brown MR, Jones G, Nash KL, Wright M, Guha IN. Antibiotic prophylaxis in variceal hemorrhage: timing, effectiveness and *Clostridium difficile* rates. *World J Gastroenterol* 2010;16:5317-5323.
72. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-38.
73. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46 Suppl 3-4:III1-III1.
74. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Glud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509-518.
75. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
76. Homann C, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, Garred P. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997;40:544-549.
77. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, Sadoff JC, Douglas H, Braude AI. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982;307:1225-1230.
78. Hewett JA, Roth RA. Hepatic and extrahepatic pathobiology of bacterial lipopolysaccharides. *Pharmacol Rev* 1993;45:382-411.
79. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and varices in compensated cirrhotic patients (abstr). *Hepatology* 1997; 26: 360.
80. Mohan P, Venkataraman J. Prevalence and risk factors for unsuspected spontaneous ascitic fluid infection in cirrhotics undergoing therapeutic paracentesis in an outpatient clinic. *Indian Journal of Gastroenterology* 2011;30(5):221-224.
81. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:669-74.
82. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718725.
83. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726748.
84. Pieri G, Agarwal B and Burroughsa A.K. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2014; 27(2): 113-120.
85. Preto-Zamperlini M, Farhat SC, Perondi MB, et al. Elevated C-reactive protein and spontaneous bacterial peritonitis in children with chronic liver disease and ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(1):96-8.
86. Viallon A, Zeni F, Puozet V, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000;26:1082-1088.
87. Runyon BA. Ascitic fluid and serum C-reactive protein concentrations in patients with and without peritonitis. *AmJ Clin Pathol* 1986;86:773-775).
88. Koutsounas I, Garyfallia Kaltsa G, Siakavellas S, Bamias G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7(20): 2264-2273.
89. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.

90. Piotrowski D, Boroń-Kaczmarek A. Bacterial infections and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: prophylaxis and treatment. *Adv Med Sci* 2017;62:345-356.
91. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019-2031.
92. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
93. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
94. Poca M, Concepcion M, Casas M, Alvarez-Urturi C, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10: 309-315.
95. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56(Suppl. 1):S1-S12.
96. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60: 1310-1324 .
97. Fernandez J, Navasa N, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
98. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
99. Elfert A, et al. Randomized control trial of rifaximin and norfloxacin in primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(12):1450-1454.
100. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al; North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; doi:10.1016/j.cgh.2014.07.060.
101. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-455.
102. Kimer N, Pedersen JS, Tavenier J, et al. Rifaximin has minor effects on bacterial composition, inflammation, and bacterial translocation in cirrhosis: A randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 307-314.
103. Kimer N, Pedersen JS, Busk TM, et al. Rifaximin has no effect on hemodynamics in decompensated cirrhosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2017; 65: 592-603.

НЕВРОЛОШКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ, ПАТОФИЗОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ И И ТРЕТМАН

Гоце Калцев¹, Николина Тановска^{2,3}, Габриела Новотни^{2,3}, Иван Барбов^{1,2,3}

¹Национална Алијанса за Невромускулни заболувања и Невронаука, ГАНГЛИОН Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

²Универзитетска Клиника за Неврологија, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

³Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј-Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 347-353

АПСТРАКТ

Авторите ценат дека овој ревијален труд (преглед на достапна стручна литература) е од есенцијално значење како за пациентите, така и за медицинските лица, бидејќи досега недоволно е пишувано за невролошките манифестации на Вилсоновата болест (ВБ). Целта на овој труд е интеграција на досегашните знаења за невролошките манифестации на оваа болест, патофизиолошките механизми на настанување заедно со можните терапевтски опции. Нашата визија е оваа творба да биде основа за надоградба на знаењата на здравствените работници и на пациентите во однос на ова заболување.

Клучни зборови: Вилсонова болест, невролошки манифестации, терапија, патофизиолошки механизми

ВОВЕД

Вилсоновата болест (ВБ) претставува автосомно рецесивно заболување кое настанува поради хромозомска мутација на АТР7В генот кој ја кодира бакар-транспортната АТР-аза [1]. Овој транспортер посредува во излучувањето на бакар во жолчката и е од есенцијално значење за доставување на бакарот за понатамошна синтеза на церулоплазминот. Отсуството на овој транспортер доведува до акумулација на бакар во црниот дроб, мозокот и другите органи [2]. Преваленцата изнесува 1,7 пациенти на 100.000 жители [3]. Одредени студии сугерираат дека мажите и жените се подеднакво засегнати. Сепак, според резултатите од истражување кое вклучило 627 пациенти со ВБ, од пациентите кои биле симптоматски, мажите биле со поголема веројатност да развијат невропсихијатриско заболување за разлика од жените (75% vs 58%) [4].

Примарните манифестации на ова заболување се хепатални, невролошки и психијатриски [3]. Бакарот во мозокот главно се депонира во базалните ганглии, таламусот, малиот мозок и горниот дел од мозочното стебло [2]. Невролошките манифестации се јавуваат поради таложеење на бакарот во повеќе мозочни региони. Главните невролошки манифестации вклучуваат паркинсонизам, дистонија, тремор, хореоатетоза, дизартрија, атаксија и когнитивни потешкотии [3]. Засега патофизиолошкиот механизам во однос на секоја поединечна компонента не е целосно опишан во литературата.

Целта на овој труд е интеграција на досегашните знаења за невролошките манифестации на оваа болест, патофизиолошките механизми на нивно настанување заедно со можните терапевтски опции.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

PubMed and Google Scholar беа искористени како бази на податоци за пребарување на медицински публикации. Во комбинација со терминот Вилсонова болест беа искористени следниве клучни зборови: неврологија, неврорадиологија, МРИ, невропатогенеза, АТР7В, екстрапирамидални симптоми. Вкупно беа скенирани 403 трудови, од кои 14 беа искористени за овој ревијален труд.

Невропатологија

Патолошките мозочни промени може да биде широко распространети и може да се јават на таламусот, субталамичните јадра, мозочното стебло и фронталниот кортекс. Мозочна атрофија и зголемена вентрикуларна големина се основни невропатолошки карактеристики. Формирање на цисти во путаменот и фронталните лобуси е забележано во напредната фаза од болеста [5], а сунѓереста дегенерација на церебралниот кортекс и субкортикалната бела мозочна материја се забележува во фронталните лобуси [6]. Микроскопската евалуација на засегнатите области покажува губење на невроните, присуство на макрофаги кои содржат липиди, глиоза и реактивни астроцити познати како глија клетки тип 1, односно зголемени клетки со имунореактивни глијални фибрилари кисели протеини (ГФАП) и металотионеин, со хистохемиска позитивност за депозити на бакар [7].

Паркинсонизам

Паркинсонизмот е клинички синдром кој се манифестира со брадикинезија, постурална нестабилност, тремор во мирување и ригор. Се јавува кај 19-62% од болните со ВБ. Најчеста причина за овој синдром е идиопатската Паркинсонова болест. Сепак, мора да се земат предвид и други ентитети, како Паркинсон-плус синдроми (мулттипна системска атрофија, кортикобазална дегенерација и прогресивна супрануклеарна парализа) и секундарниот паркинсонизам (несакани ефекти од употреба на невролептици, метоклопрамид, трауматски повреди на мозокот) [8]. Кај ВБ, паркинсонизмот вклучува брадикинезија (забавени движења), постурална нестабилност, привлекување во одењето (завлекување на нозете по подлогата) со феномен на замрзнување (freezing) и хезитација. Ретки се случаите кога паркинсонизмот се јавува како изолирана невролошка манифестација. Обично дистрибуцијата на овие симптоми е симетрична и се разликува од типичната

асиметрична презентација кај Паркинсоновата болест [2].

Паркинсонизмот кај ВБ се јавува поради нигростријаталниот допаминергичен дефицит. Церебеларните симптоми и дисфагијата помагаат да се разликува паркинсонизмот при ВБ од Паркинсоновата болест [9]. За одбележување е дека паркинсонизмот кај пациентите со ВБ не реагира на третманот со леводопа [9]. Препаратот на леводопа делува главно на пресинаптичките рецептори. Кај ВБ постои оштетување на пресинаптичките и постсинаптичките допамински рецептори. Токму овој факт може да го објасни изостанокот на одговор при тераписки обид со леводопа кај ВБ [10].

Атаксија

Атаксијата се јавува како резултат на дисфункција на малиот мозок и церебеларните патишта. Рамнотежата и координацијата се контролирани од страна на базалните ганглии, малиот мозок, церебралниот кортекс, периферниот моторен систем и сензорните патишта. Дисфункција на било кој дел од овој интегриран систем може да доведе до атаксија [16].

Кај ВБ нивоата на бакар се зголемуваат неселективно во сите мозочни региони. Според резултатите и наодите од неколку студии, истакнато е дека постои поврзаност помеѓу треморот и атаксијата со лезиите на globus pallidus. Овие сознанија се од суштинско значење, бидејќи се смета дека длабоката демиелинизација настанува како резултат на токсичноста на бакарот. Демиелинизацијата и оштетувањето на церебеларните патишта придонесуваат за развивање на патофизиолошкиот механизам одговорен за овој симптом [13, 14]. Од друга страна пак, други истражувања ги поврзуваат лезиите во мозочното стебло, малиот мозок и церебралниот кортекс видливи на магнетна резонанца со атаксијата. T2 хипоинтензитет на ниво на cerebellar dentate nucleus на магнетна резонанца (МРИ) е карактеристичен наод, заедно со церебеларната атрофија [15].

Тремор

Треморот претставува инцијална манифестација кај 22-55% од пациентите со невролошка манифестација на ВБ. Треморот се дефинира како неволно, ритмичко, осцилаторно движење на дел од телото. Кај хепатолентиккуларната дегенерација и други невролошки заболувања, патолошкиот тремор е обично упорен и видлив. Повеќето имаат фреквенција

од 4-8 херци (Hz) со променлива амплитуда [17]. Обично започнува на еден од екстремитетите, за да потоа се прошири на целото тело. Високиот проксимален тремор со висока амплитуда или уште попознат како движење на крила е карактеристичен симптом на ова заболување. Кинетскиот тремор, или пак треморот при движење се јавува поради таложење на бакар главно во малиот мозок. Често се акумулира во вермисот и хемисферите, предизвикувајќи атаксично одење, дисдијадохокинеза и компромитирани фини движења на рацете. Треморот започнува во дисталниот дел од екстремитетите еднострано. Како што болеста напредува, главата, нозете и целото тело се засегнати [18]; ова е во согласност со тоа што дисталните мускули се координирани од средната зона на хемисферите на малиот мозок во непосредна близина на вермисот. Бакарот се акумулира во поголеми количини и влијае на вермисовиот кортекс. Ова влијание ја компромитира координацијата и движењата на вратот, рамената, градниот кош, стомакот и колковите. При невровизуелизација, обично има хипоинтензитети во овие споменати структури, придружени со церебеларна атрофија во подоцнежните фази на болеста [10].

Според резултатите од едно истражување, постои асоцијација помеѓу треморот и церебеларната атрофија, како и атаксијата со лезии во мозочното стебло, малиот мозок и церебралниот кортекс [20]. Истражувањето исто така покажало дека пациентите кои имале помеѓу 11 и 20 години кога започнала болеста имале поголем ризик од формирање на лезии на таламусот. Спротивно на тоа, кај пациентите каде што болеста започнала помеѓу 21 и 31 година од животот, биле очекувани церебеларни лезии [20].

Дистонија

Дистонија претставува невролошка состојба која се карактеризира со неволни постојани или интермитентни мускулни контракции кои предизвикуваат повторливи движења и бизарни положби. Се јавува кај 11-65% од пациентите со ВБ [21]. Се манифестира како фокална, сегментална, мултифокална или генерализирана форма. Фокалната манифестација вклучува тортиколис, блефароспазам и *risus sardonicus* [2]. Генерализираната манифестација е најкарактеристичната презентација асоцирана со абнормален израз на лицето поради фокална дистонија на мимичната мускулатура [2]. Исто така, фокалната дистонија на гласните жици и мускулите

за артикулација и голтање, може да предизвикаат дисфонија, дизартрија и дисфагија. Во раната фаза на болеста, дистонијата е еднострана. Како што болеста напредува, таа станува билатерална и често генерализирана [3]. Интересно е што дистонијата е во корелација со абнормалности во структурите на путаменот [3]. Оштетувањето на базалните ганглии, при што таламокортикалните моторни системи не успеваат да генерираат инхибиторен сигнал во кортикалните неврони доведува до прекумерна активност на директниот пат на базалните ганглии [22, 23].

Хореоатетоза

Хореа се јавува кај 6-16% од пациентите кои имаат невролошки симптоми.

Се карактеризира со нагли, неконтролирани движења, делумно намерни (почнуваат како намерни), обично во дисталните екстремитети, но исто така може да ги зафатат и проксималните делови на екстремитети, лицето и трупот. Од друга страна, се јавува и атетоза, односно бавни, некоординирани, несмасни движења, во вид на извртувања кои ги вклучуваат дисталните делови на екстремитети и другите делови од телото. Терминот хореоатетозата се користи кога типичните хореаични движења коегзистираат со атетозата. Заедно предизвикуваат хореоатетоза, или хореодистонија (ако се комбинираат со дистонични положби [12]. Базалните ганглии се главните структури вклучени во патофизиологија на овие симптоми [24, 25]. Високите нивоа на бакар ја нарушуваат хематоенцефалната бариера и се таложат во стриатумот, *globus pallidus*, *locus coeruleus*, супстанција нигра и церебеларниот кортекс [26]. Бакарот предизвикува оксидативно оштетување од слободните радикали и липидната пероксидација, при што доаѓа до развивање на некроза, загуба на невроните и екстензивна глиоза [27]. Магнетната резонанца е дијагностичка и прогностичка алатка која ги идентификува структурните промени, особено на ниво на базалните ганглии, таламусот и мозочното стебло.

Когнитивни оштетувања

Регистрирани се когнитивни промени кај ВБ презентирани со фронтален синдром и субкортикална деменција. Фронталниот синдром е резултат на дегенеративни промени на фронталниот лобус што доведува до проблеми во однесувањето [28]. Главни карактеристики на истиот се нарушување

на социјалната проценка, импулсивност, промискуитетност, апатија, намалено внимание, егзекутивна дисфункција со потешкотии во планирање и донесување одлуки, како и емоционална инконтинција. Истовремено, субкортикалната деменција се карактеризира со промени во расположението и забавеност на мислата и мнестички потешкотии [29]. Честопати може да се манифестира како комбинација на синдром на фронтален лобус и субкортикална деменција [4, 13]. Главните патолошки промени на мозокот се поради таложето на бакар. Круцијални промени кои се откриваат на клеточно ниво при когнитивни оштетувања се хипертрофија на астроцитите, церебрален едем, цистични промени и демиелинизација. Во однос на промените кои се гледаат на МР, лезиите имаат тенденција да бидат симетрични и билатерални [20]. Лезиите во кортексот се почести во фронталниот лобус. Важно е да се напомене дека засегнати се и сивата и белата мозочна маса. Лезиите во базалните ганглии, средниот мозок и понсот може да придонесат во развојот на субкортикалната деменција [20].

Дизартрија

Дизартрија е моторно нарушување на говорот кое се карактеризира со нејасен, бавен, слаб и некоординиран говор. Се јавува кај 43% од сите пациенти со Вилсонова болест како резултат на одредена состојба што ги оштетува моторните структури за контрола на говорот, вклучувајќи лезии на долниот моторен неврон на кранијалните нерви (IX, X и XII), церебелумот или базалните ганглии. Постојат повеќе форми и тоа: мешана форма; атаксична (со инволвирање на церебеларни структури и церебеларни симптоми); дистонична (хиперкинетска); хипокинетска (паркинсонова); спастична (псеудобулбарна). Сите компоненти на говорниот механизам може да бидат засегнати на различни начини, поврзани со артикулацијата, фонацијата, дишењето и резонанцата [30].

Епилептични напади

Се јавуваат кај 6-8% од пациентите. Ретко претставуваат иницијална манифестација. Според резултатите добиени од истражување во кое биле вклучени 110 пациенти со ВБ со невролошка манифестација, покажано е дека кај 16 пациенти (14,5%) се јавиле напади; 68,7% од тие пациенти имале парцијални напади, а останатите 31,3% генерализирани напади

[31]. На седум пациенти им бил потребен еден антиепилептичен лек за контрола на нападите; на други седум пациенти им биле потребни два; а на два пациенти им беа потребни три лекови за контрола на нападите. Просечните нивоа на бакар биле повисоки кај пациенти со напади, наспроти пациентите без напади [31]. Биле откриени кортикални, субкортикални и церебеларни лезии на МР, многу почесто кај пациентите со напади отколку кај пациентите без нив. Се претпоставува дека според патофизиолошкиот механизам епилептичните напади кај ВБ може да се појават поради директната токсичност на бакарот кој доведува до инхибиција на мембранската АТФ-аза [32]. Присуството на бакар генерира оксидативен стрес, кој ослободува глутамат и проинфламаторни цитокини [31]. Поради значителниот број на лезии пронајдени кај пациенти со напади при ВБ, не може да се наведе одреден регион одговорен за нападите. Важно е да се напомене дека МР наодите при лезии во фронталниот лобус се најчести наоди кај овие пациенти [31].

Вилсонова болест	
Невролошки симптом	Карактеристики
Паркинсонизам	клинички синдром кој се манифестира со брадикинезија, ригидност, тремор во мирување, заедно со постурална нестабилност
Атаксија	атаксично одење интенционен тремор дисидијадохокинеза нарушена координација на фините движења на рацете атаксичен говор
Тремор	најкарактеристичниот невролошки симптом кај 53% од пациентите како прв невролошки симптом прво ги зафаќа горните екстремитети како унилатерален или билатерален асиметричен тремор
Дистонија	вклучува повеќе делови од телото најрефракторен невролошки симптом најчеста презентација на дистонијата е преку абнормален израз на лицето (фокална дистонија на мимичната мускулатура)
Хореоатетоза	нагли, неконтролирани движења, делумно намерни, обично во дисталните екстремитети, но исто така може да ги зафатат и проксималните делови на екстремитети, лицето и трупот (хореа) бавни, некоординирани, несмасни движења, во вид на извртувања кои ги вклучуваат дисталните делови од екстремитети и другите делови од телото, како што е лицето (атетоза)
Когнитивни нарушувања	фронтален синдром субкортикална деменција
Дизартрија	атаксична дистонична хипокинетска спастична
Епилептични напади	парцијални генерализирани

Табела 1. Приказ на невролошката манифестација на Вилсоновата болест

Третман на невролошките манифестации на Вилсоновата болест

Слободниот бакар е токсичен за разлика од бакарот кој е врзан за церулоплазминот или металотионеинот, па оттаму целта на третманот е да се намали количината на токсичната форма на бакарот. Достапните фармаколошки опции вклучуваат пенициламин, триентин и цинк ацетат [33].

Поради можноста од влошување на состојбата кај пациентите што се третираат со пенициламин, се препорачува употреба на други агенси како почетен третман на ВБ со преобладавајќа невролошка симптоматологија. Механизмот на овој феномен се должи на пренесувањето на бакар од црниот дроб до крвта, а потоа и до мозокот, со што што се зголемува можноста од влошување на невролошките симптоми. Пациентот треба внимателно да се следи за појава на токсични ефекти, вклучително на коскената срцевина и бубрезите. Акутна реакција на хиперсензитивност се јавува кај приближно 25% од пациентите [34].

Триентинот е хелатор кој како пенициламинот промовира уринарна екскреција на бакар. Обично се дава 1 час пред или 2 часа после јадење. Додека пациентот е на терапија со триентин, зголемена е уринарната екскреција на бакар. Врзаниот бакар со церулоплазминот е исто така корисна мерка за следење на ефикасноста на триентинот. За пациентите кои се лекуваат со триентин, процентот со влошени невролошки симптоми е значително помал од оние третирани со пенициламин, па затоа се препорачува

како прв избор на лек при доминантни невролошки манифестации [35, 36]. Една од ветувачките форми претставува триентин дихидрохлоридот каде според резултатите од спроведена студија, поголемиот број од пациентите покажале подобрување или стабилизирање на нивните симптоми. Сепак истата студија го наведува и фактот дека адхерентноста кон третманот претставува еден од клучните фактори за успех на третманот [37].

Терапијата со цинк ацетат успешно се користи како превентивна терапија кај пресимптоматските пациенти и како иницијален третман за невролошка Вилсонова болест. Цинкот ја стимулира продукцијата на металотионеинот од цревните клетки кој се врзува за бакарот од цревата и за ендогено излучениот бакар во плунката и гастричните секрети. Ефектот на терапијата со цинк се постигнува преку блокада на апсорпција на цинкот во цревата. Кај приближно 10% од пациентите било регистрирано гадење при започнување на терапијата со цинк. Усогласеноста на терапијата со цинкот може да се процени со мониторирање на целодневна екскреција на цинк во урината, која треба да биде над 2 мг [38].

Пациентите кои се рефрактерни на терапија се со тенденција да имаат потешка невролошка симптоматологија, со позастапени дизартрија и дистонија. Треморот генерално повеќе реагира на третман отколку дистонијата и дизартријата.

Симптом	Лек	Референца	Ефект од третманот	Коментар
Паркинсонизам	Леводопа	(Hölscher et al., 2010) [39]	Умерен	Забележани се компликации при употреба на доза од 1250 мг. Привремено прекинување на третманот
	Амантадин	(Berio et al., 1973) [40]	Без ефект	-
Тремор (Есенцијален тремор)	Барбитурати	(Hölscher et al., 2010) [39]	Задоволителен	Дозите започнале со 25 мг пред спиење и постепено се зголемувале до 500 мг/ден (во две дози)
Тремор (Дистоничен тремор)	Антихолинергици / трихексифенидил	(Brewer et al., 1999) [41]	Делумен	Дозата се титрира според клиничкиот ефект или несакани реакции на лекот
Дистонија	Антихолинергици / трихексифенидил	Brewer et al., 1999) [41]	Делумен	Дозата се титрира според клиничкиот ефект или несакани реакции на лекот
	Баклофен	(Hölscher et al., 2010) [39]	Умерен	-
Хореа	Тетрабеназин	(Hölscher et al., 2010) [39]	Задоволителен	-

Табела 2. Клинички студии кои го опишуваат симптоматскиот третман на невролошките симптоми на Вилсонова болест

ЗАКЛУЧОЦИ

Добро е познато дека токсичноста на бакарот е главната причина одговорна за мозочната дегенерација забележана кај ВБ. Идентификацијата и третманот на пресимптоматска форма на ВБ може да го спречи развојот на симптомите. Оттаму произлегува и потребата за скрининг кај ризичните популации. Важна целна популација се браќата и сестрите на новодијагностицираниот пациент. Фундаменталниот проблем кај невролошката Вилсонова болест претставува дијагностичкото доцнење. Моментално достапните терапии имаат позитивно влијание врз исходот на невролошката форма на Вилсоновата болест, со огромни ограничувања. Фокусот на идните студии треба да биде насочен кон разграничување на оптималните терапевтски режими и подобрување на клиничкиот исход.

Conflict of interest: None

ЛИТЕРАТУРА

- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369:397-408.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:1-20.
- Lorincz MT: Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1184:173-87.
- Lorente-Arencibia P, García-Villarreal L, González-Montelongo R, et al. Wilson Disease Prevalence: Discrepancy Between Clinical Records, Registries and Mutation Carrier Frequency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74:192.
- Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol* 2017;142:77-89.
- Nishimuta M, Masui K, Yamamoto T, et al. Copper deposition in oligodendroglial cells in an autopsied case of hepatolenticular degeneration. *Neuropathology* 2018;38(3):321-328.
- Ozturk M, Karacelebi E, Gungor K, Coskun S, Boysan E. Evaluation of oxidative events and copper accumulation in oral tissues of patients with Wilson's disease: three case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(4):3943-3945.
- Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol* 2016; 36:330-4.
- Gasca-Salas C, Alonso A, González-Redondo R, Obeso JA. Coexisting Parkinson's and Wilson's disease: chance or connection?. *Can J Neurol Sci* 2017; 44:215-8.
- Barthel H, Hermann W, Kluge R, Hesse S, Collingridge DR, Wagner A, Sabri O. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:234-238.
- Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S64.
- Ranavolo A, Serrao M, Varrecchia T, et al. The working life of people with degenerative cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2019; 18:910-21.
- Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Chapter 5 - Pathogenesis of Wilson disease . *Handbook of Clinical Neurology.* Hettts S, Cooke D (ed): Elsevier, Amsterdam, Netherlands 2017; 142:43-55.
- Członkowska A, Litwin T, Chabik G: Chapter 10 - Wilson disease: neurologic features. *Handbook of Clinical Neurology.* Członkowska A, Schilsky ML (ed): Elsevier, Amsterdam, Netherlands 2017; 1016:978-80.
- Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019; 59:167-74.
- Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin* 2015; 33:225-248.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on the classification of tremors from the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33:75-87.
- Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2005;20(4):295-302.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:378.
- Kim TJ, Kim IO, Kim WS, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:1373-1378.
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27:1789-96.
- Svetel M, Kozić D, Stefanova E, Semnic R, Dragašević N, Kostić VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16:719-23.
- Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:488-492.

24. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25:1001-1035.
25. Krude H, Schütz B, Biebermann H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002; 109:475-480.
26. Langner C, Denk H. Wilson disease. *Virchows Arch* 2004; 445:111-118.
27. Nikkhah A, Karimzadeh P, Taghdiri MM, Nasehi MM, Javadzadeh M, Khari E. Hyperkinetic movement disorders in children: a brief review. *Iran J Child Neurol* 2019; 13:7-16.
28. Fonseca LM, Yokomizo JE, Bottino CM, Fuentes D. Frontal lobe degeneration in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41:123-136.
29. Lang C, Müller D, Claus D, Druschky KF. Neuropsychological findings in treated Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:75-81.
30. Stacie P, Theodoros D, Finch E, Cardell E. Be clear: a new intensive speech treatment for adults with nonprogressive dysarthria. *Am J Speech Lang Pathol* 2016; 25:97-110.
31. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Mahadevan, Vasudev MK, Shankar SK. Spectrum of epilepsy in Wilson's disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates. *J Neurol Sci* 2010; 291:44-51.
32. Kalita J, Misra UK, Kumar V, Parashar V. Predictors of seizure in Wilson disease: a clinico-radiological and biomarkers study. *Neurotoxicology* 2019; 71:87-92.
33. Li WJ, Chen C, You ZF, Yang RM, Wang XP. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(4):322-325.
34. Yang, R.M. Update on decopper treatment in patients with hepatolenticular degeneration. *World Clin. Drugs (Chin)* 2010; 31(5):257-260.
35. Stremmel W, Weiskirchen R. Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action. *Ann Transl Med* 2021; 9(8):732.
36. European Medicines Agency. Trientine tetrahydrochloride-CHMP assessment report Cuprior - procedure No. EMEA/H/C/004005/0000, (2017). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf.
37. Woimant F, Debray D, Morvan E, Obadia MA, Poujois A. Efficacy and Safety of Two Salts of Trientine in the Treatment of Wilson's Disease. *J Clin Med* 2022; 11(14):3975.
38. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1189-1198. e1.
39. Hölscher S, Leinweber B, Heftner H, et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010; 64(2):83-87.
40. Berio A, Vento R, Di Stefano A. Favorable results with an association of L-dopa and amantadine added to penicillamine in the treatment of Wilson's disease. *Minerva Pediatr* 1973; 25: 807-813.
41. Brewer G, Fink J, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1999; 3:261-269.

MODERN APPROACH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Ersele A. Tresi^{1,2}

¹Clinical Hospital - Tetovo

²University Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders - Medical Faculty, University Ss. Cyril and Methodius - Skopje

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 354-358

ABSTRACT

Summary: Diabetes mellitus is the name given to a group of chronic metabolic disorders that share a common phenotype of hyperglycemia. Etiologically, diabetes is a complex interaction of genetic and environmental factors. Defects in insulin secretion, its activity or a combination of these two factors cause hyperglycemia. Disorders of insulin result in a reduced utilization of glucose in the cells of the body, an increased mobilization of fat that causes disorders of fat metabolism and deposition of lipids in vascular walls and depletion of proteins in body tissues. All these processes are associated with long-term damage and dysfunction of various organs.

Treatment: Oral antidiabetic drugs (ODDs) are the mainstay of treatment for type 2 diabetes mellitus (T2DM). Metformin is considered first-line unless contraindicated or not tolerated by the patient. When adequate glycemic control cannot be achieved with one drug alone, combination treatment is necessary [1].

Alone with oral drugs there are subcutaneous treatment with Insulin.

Conclusion: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a modern scourge affecting millions of people worldwide. However, as a result of tireless research around the world, newer antidiabetic agents are continuously being developed. This allows the clinician to take a multifaceted approach to the management of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), which in turn will improve the patient's quality of life and longevity.

Key words: Diabetes mellitus, hyperglycemia, glucose.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is the name for a group of chronic metabolic disorders that share a common phenotype of hyperglycemia. Etiologically, diabetes is a complex interaction of genetic and environmental factors. The classification of diabetes is not simple because of the complexity of the disease. Today, the division into four types is mainly used:

1. Type 1 diabetes
2. Type 2 diabetes
3. Other specific types
4. Gestational diabetes

Defects in insulin secretion, its activity or a combination of these two factors cause hyperglycemia. Insulin disorders result in reduced utilization of glucose in the body's cells, increased mobilization of fat, which causes

disorders of fat metabolism and deposition of lipids in vascular walls and depletion of proteins in body tissues. All these processes are associated with long-term damage and dysfunction of various organs.

Long-term poorly controlled hyperglycemia results in complications that are divided into microvascular and macrovascular. Microvascular complications are three common manifestations: retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Macrovascular complications result from the disturbance of fat metabolism that causes atherosclerosis, which can result in myocardial infarction, strokes, and peripheral arterial disease. One of the main complications of diabetes is a disruption of the immune system that makes patients with diabetes more susceptible to bacterial and fungal infections.

The incidence of diabetes is constantly increasing and is increasingly being characterized as a pandemic disease. Although the prevalence of both type 1 and type 2 diabetes is increasing, type 2 diabetes is showing much faster growth. The reasons for this are considered to be an increase in the prevalence of obesity, a decrease in physical activity as a result of the industrialization of society and an aging population.

The chronicity of diabetes, its numerous complications and the deterioration of the patients' quality of life represent a large financial cost, both for the patient and for the state, and this imposes diabetes as a major health and economic problem.

ETIOLOGY

Etiology of type 1 diabetes

Type 1 diabetes results from the interaction of environmental, genetic, and autoimmune factors that lead to the destruction of pancreatic beta cells, resulting in insulin deficiency. Environmental factors in genetically susceptible individuals are triggers for the onset of beta cell destruction. Previously, this form of diabetes was called juvenile diabetes due to the belief that this form only affects children, adolescents and young adults. Today's knowledge suggests that the disease can appear at any age, but most often develops before the age of twenty.

Etiology of type 2 diabetes

The etiology of type 2 diabetes includes genetic factors, environmental factors, as well as lifestyle. Previously, this form of diabetes was called adult-onset or non-insulin-dependent due to the belief that this form affects

the elderly, but today with the emergence of childhood obesity, 40-50% of newly diagnosed childhood diabetes is type 2 diabetes.

Type 2 diabetes is a polygenic disease and the genetic component itself plays a strong role in the etiology of the disease, namely if one identical twin suffers from type 2 diabetes, the probability that the other identical twin will develop the disease during their lifetime is greater than 90%. Individuals whose parent has type 2 diabetes have an increased risk of developing it, and if both parents have type 2 diabetes, the risk increases to 40%. The genetic background of

Type 2 diabetes is not fully understood, but a number of genes have been identified that carry a relatively small risk. The mechanism by which these genes increase susceptibility to type 2 diabetes is unclear, but they are thought to be involved in insulin synthesis or secretion, as well as beta cell function. For type 2 diabetes, a number of factors have been shown to contribute to the risk of developing the disease, including obesity, lack of physical activity, varied diet and stress. Adipose tissue on the one hand increases plasma levels of free fatty acids that interfere with insulin-induced glucose transport and muscle glycogen synthetase activity.

Studies show a higher transmission of type 2 diabetes from mothers than from fathers to children, as well as a significantly increased prevalence of type 2 diabetes in children whose mothers had gestational diabetes. Intrauterine exposure to diabetes is associated with a higher prevalence of impaired glucose tolerance and a higher risk of obesity, particularly during the first 20 years of life.

EPIDEMIOLOGY

The IDF Diabetes Atlas provides the latest figures, information and projections on the global impact of diabetes:

- 537 million adults (1 in 10) were living with diabetes in 2021. This number is expected rise to 643 million by 2030 and 783 million by 2045.
- Almost 1 in 2 adults (44%) with diabetes remain undiagnosed (240 million). The majority have type 2 diabetes.
- More than 3 in 4 people with diabetes live in low and middle-income countries.
- 541 million adults are at increased risk of developing

type 2 diabetes.

- More than 1.2 million children and adolescents (0-19 years) live with type 1 diabetes
- Diabetes caused 6.7 million deaths in 2021.
- Diabetes was responsible for at least \$966 billion in health expenditure in 2021 – 9% of the global total spent on healthcare.
- 1 in 6 live births (21 million) are affected by high blood glucose (hyperglycaemia) in pregnancy.

CLINICAL SYMPTOMS

The symptoms that occur in diabetes are the result of the action of hyperglycemia: osmotic diuresis due to glycosuria causes polyuria, copious urination and polydipsia, increased thirst, resulting in orthostatic hypotension and dehydration. Polyphagia, increased appetite, as part of the Triassic symptom may accompany hyperglycemia, but is usually not the leading symptom. Other manifestations of hyperglycemia may include weight loss, nausea and vomiting, blurred vision, and decreased body resistance resulting in susceptibility to bacterial or fungal infections.

Type 1 diabetes is detected an average of fifteen days after the onset of symptoms, so symptomatic hyperglycemia is usually present in these patients, sometimes with diabetic ketoacidosis. Due to the partial recovery of insulin secretion after the acute onset of the disease, a “honeymoon” phase usually follows, a transitional period of normal glycemia.

The diagnosis of type 2 diabetes is usually detected after 6 to 10 years during routine examinations in asymptomatic patients, although a large number of patients reveal only when chronic complications develop, indicating a long course of the disease.

COMPLICATIONS

Diabetic ketoacidosis is a serious form of disorder in patients with diabetes mellitus type 1 during which ketones accumulate in the blood (> 7 mmol / L) with a drop in arterial pH below 7.25, a drop in serum bicarbonate below 17 mmol / L, or both. It is a serious acute complication with a mortality rate of about 7%, and its frequency can be reduced only by proper patient education. The complication occurs as a result of a relative or absolute lack of insulin, which leads to the accumulation of ketone bodies and disorders of the acid-

base state.

Hyperosmolar non-ketotic state and coma is a serious metabolic disorder characterized by pronounced hyperglycemia, dehydration and serum hyperosmolality, but without ketonemia and more pronounced changes in arterial blood pH. It is an acute complication of diabetes that occurs most often in obese patients with type 2 diabetes and has a mortality rate greater than 30%. In these patients, insulin concentrations are sufficient to prevent lipolysis but not hyperglycemia.

A hypoglycemic crisis is the most common acute complication of diabetes and occurs when the blood glucose level falls below 2.5 mmol / L. The causes of hypoglycemia can range from an inappropriate dose of insulin, to non-compliance with dietary guidelines, to increased physical activity. Therapeutically administered insulin cannot monitor glycemia like endogenous insulin, so patients with diabetes must accept the possibility of milder hypoglycemia, while more severe hypoglycemia's are often the result of the patient's lack of or delayed responses to milder hypoglycemia. Long-term poorly controlled hyperglycemia leads to a large number, primarily vascular complications, which are divided according to the affected vessels into microvascular and macrovascular, of which retinopathy, nephropathy and neuropathy are microvascular changes.

Diabetic retinopathy, initially characterized by capillary retinal microangiopathy, and later by macular edema and neovascularization. Early detection of patients, strict glycemic control and appropriate treatment are crucial to prevent vision loss.

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage kidney disease in developed countries. Characterized by thickening of the basement membrane of the glomerulus, expansion of the mesangium, and sclerosis of the glomerulus, leading to glomerular hypertension and a progressive decline in glomerular filtration, systemic hypertension accelerates these changes. Nephropathy is generally asymptomatic until nephrotic syndrome or renal failure develops.

Diabetic neuropathy is a consequence of nerve ischemia as a result of microvascular changes, direct effect of hyperglycemia on neurons and abnormal cellular metabolism that impairs nerve function and is the most common form of late complications of diabetes in developed countries. The most common form of neuropathy is a symmetrical polyneuropathy involving

the arms and legs, manifested by paresthesia, dysesthesia, or painless loss of sensation to touch, vibration, proprioception, or temperature. Autonomic neuropathy, on the other hand, leads to orthostatic hypotension, exercise intolerance, resting tachycardia, nausea and vomiting, constipation or diarrhea, fecal incontinence, and urinary retention.

Microvascular changes can disrupt the healing process of the skin, and even small damage can develop into deep ulcers and can easily become infected. Macrovascular complications are the result of atherosclerosis of large vessels manifested by angina pectoris, myocardial infarction, transient ischemic attacks, apoplexy and peripheral obstructive arteriopathy.

DIAGNOSIS

After symptoms typical of diabetes are observed, the diagnosis is confirmed by measuring glucose concentrations in the plasma, preferably after 8-12 hours of fasting (FPG - fasting plasma glucose) or 2 hours after taking a concentrated glucose solution (OGTT - oral glucose). tolerance test).

Although the OGTT is more sensitive in detecting diabetes and impaired glucose tolerance, it is more expensive and complex and is not used routinely. In clinical practice, adequate measurements of plasma glucose, whose values are related to recent meals, so that a double check is made, except in the case of a symptomatic patient, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) are commonly used. Glycosylated hemoglobin is an indicator of glycemia in the last 2 to 3 months and its values above 6.5% indicate abnormally high glucose levels.

People at high risk of type 2 diabetes should be screened by measuring fasting blood glucose once every three years while euglycemia is present, and once a year if impaired glucose tolerance is found.

COST OF TREATMENT

Direct costs are the health expenditures that occur due to diabetes - regardless of whether the expenditure is borne out of pocket by people living with diabetes or by private or public payers, including governments.

The IDF Diabetes Atlas has included estimates of health expenditure due to diabetes (6-11) since its 3rd edition in 2006. The increase in global health expenditure due to diabetes has been considerable, growing from USD

232 billion in 2007 to USD 966 billion in 2021 for adults aged 20-79 years. This represents a 316% increase over 15 years. Part of this increase can be attributed to improved data quality.

The direct costs of diabetes are expected to continue to grow. IDF estimates that total diabetes-related health expenditure will reach USD 1.03 trillion by 2030 and USD 1.05 trillion by 2045. Respectively, these are increases of 66.4% and 9.1% compared to the 2021 estimate. These projections are conservative as they assume that age and sex-specific diabetes-related expenditure and diabetes prevalence remain constant, while taking into account only population size, ageing, changes in sex distribution and urbanization.

CONCLUSION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a modern scourge that affects millions of people worldwide. However, as a result of tireless research around the world, newer antidiabetic agents are continuously being developed. This allows the clinician to take a multifaceted approach to the management of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), which in turn will improve the patient's quality of life and longevity.

Table 1 Pharmacokinetics of gliptins [2]

	Doses	(t ½)	Inhibition of DPP-4	Interactions with medicines
Sitagliptin	100 mg O.D.	8-24 h	Max - 97%	
Vildagliptin	50 mg B.D.	1 ½ to 4 ½ h	Max - 95%	
Saxagliptin	5 mg O.D.	2-4 h (parent) 3-7 h (metabolite)	Max - 80%	Caution with medicines metabolized from the system CYP3A4 / 5
Linagliptin	5 mg O.D.	10-40 h	Max - 80%	-
Alogliptin	25 mg O.D.	12-21 h	Max - 90%	-

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Table 2 Use of DPP-4 inhibitors in patients with CKD [3-5]

	Renal excretion	eGFR > 60 ml/min	eGFR 30-59 ml/min	eGFR < 30 ml/min	Hemodialysis
Sitagliptin	Predominant	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg - with caution
Vildagliptin	Medium	100 mg as two divided doses	50 mg	50 mg	50 mg - with caution
Saxagliptin	Predominant	5 mg	2.5 mg	2.5 mg -with caution	2.5 mg - with caution
Linagliptin	Low	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg - with caution
Alogliptin	Predominant	25 mg	12.5 mg	6.25 mg	6.25 mg - with caution

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Table 3 Insulin Treatment

Preparations	Start of action	maximum effect (hours)	Effective action (hours)
Short acting, subcutaneous			
Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
Aspart	<0.25	0.5-1.5	3-4
Glulizin	<0.25	0.5-1.5	3-4
Rgular insulin	0.5-1.0	2-3	4-6
Short-acting, inhalation			
inhaled regular insulin	<0.25	0.5-1.5	<6
Long-term action			
Izofan	1-4	6-10	10-16
Detemir	1-4	...a	12-20
Glargin	1-4	...a	24
Insulin combinations			
75/25 % protamin-lispro, 25% lispro	<25	1.5h	Do10-16
70/30 - 70% protamin-aspart, 30% aspart	<25	1.5h	Do10-16
50/50-50% protamin-lispro, 50% lispro	<25	1.5h	Do10-16
70/30 - 70% izofan, 30% regular	0.5-1	double	10-16
50/50-50% izofan, 50% regular	0.5-1	double	10-16

Siklyer JS Therapy for Diabetes mellitus and Related Disorders, American Diabetes Association, Alexandria, VA 2004

REFERENCES

- Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct;15(4):298-308. doi: 10.4103/2230-8210.85583.
- Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6: 161-170. doi: 10.2147/DMSO.S28951.
- JANUVIA. Prescribing information. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf
- 4.GALVUS. Prescribing information. <http://www.guild-link.com.au/gc/ws/nv/pi.cfm?product=nvpgalor10216>
- 5.ONGLYZA. Prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022350lbl.pdf
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edition. Brussels, Belgium; 2017
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edition. Brussels, Belgium; 2015
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edition. Brussels, Belgium; 2013
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 5th edition. Brussels, Belgium; 2011
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 4th edition. Brussels, Belgium; 2009
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 3rd edition. Brussels, Belgium; 2006

SHTATZENIA EKTOPIKE OVARIALE PREZANTIM RASTI DHE SHFLETIM I LITERATURES

Rozeta Shahinaj

Fakulteti i Mjekesise, Universiteti i Mjekesise Tirane

Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik 'Mbretresha Geraldine' Tirane

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 359-362

ABSTRAKT

Primary ovarian ectopic pregnancy is one of the rarest forms of ectopic pregnancy.[1] It ends with a rupture before the end of the first trimester. Ovarian ectopic pregnancy is a life-threatening condition that can be caused by the rupture of the gestational sac and resulting hemoperitoneum.[2] Early diagnosis and treatment are critical to prevent serious complications.[3]

Its incidence after natural conception ranges from 1 in 2000 to 1 in 60 000 deliveries and accounts for 3% of all ectopic pregnancies. The diagnosis is intricate and based on surgical and histopathological observations. The management is, in spite of medical improvement, based on surgery.[3]

We present a case of ectopic ovarian pregnancy which presented in the emergency room with severe hypogastric abdominal pain. The patient is a 25 years old woman with one previous cesarean section. Based on clinical findings, we settled a hemoperitoneum diagnosis and performed an emergency laparotomy. During laparotomy, ruptured ovarian ectopic pregnancy was diagnosed, and wedge resection of the ovary was done. Histopathological examination confirmed it to be an ovarian ectopic pregnancy. We describe, through a review of the literature, the specific symptomatology, diagnostic criteria, and treatment of this particular pathology.

Key Words: Ectopic pregnancy, Ovarian pregnancy,

HYRJE

Shtazhenia ektoptike ovariale eshte nje nga format e rralla te shtatzenise ektoptike kur embrioni implantohet ne ovar.[1]

Shtatzënia ektoptike është një ndërlikim i shtatzënisë në të cilën embrioni implantohet jashtë uterusit.

Implantimi me i shpeshte jashte uterusit eshte ai tubar. Ne varesi te vendit te implantimit te embrionit ne tub, shtatzënitë ektoptike klasifikohen ne: intersticiale (2.4%) kur embrioni implantohet ne pjesen proximale intramurale te tubit te Fallopit, isthmike (12.0%) kur embrioni implantohet ne pjesen isthmike te tubit te Fallopit, ampulare (70.0%) kur implantohet ne pjesen ampulare te tubit te Fallopit, ose fimbriale (11.1%) kur embrioni implantohet ne pjesen me distale te tubit te Fallopit, ne fimbrie. Gjithashtu embrioni mund te

implantohet ne siperfaqen e vezoreve (3.2%), ose ne abdomen (1.3%).[1]

Shtatzënia ektoptike primare ovariale, d.m.th., implantimi i embrionit në vezore, është një nga format më të rralla te shtatzënisë ektoptike. Incidenca e saj ne konception natyral varion nga 1 në 2000 në 1 në 60 000 lindje dhe përbën 3% të të gjitha shtatzënieve ektoptike dhe mund të jetë deri në 4% në shtatzenite e konceptuara me ane te teknologjisë riprodhuese të asistuar.[1][3]

Lokalizimi i shtatzenise ektoptike ovariale mund te jete i ndryshem ashtu sic pershkruhet nga Botella: ne siperfaqen ovariale, brenda ne korpus luteum ose ne stromen ovariale.[4]Veza nuk del jashte ovarit gjate ovulacionit, por fertilizohet brenda ovarit dhe po aty ndodh dhe implantimi i saj ,ose ajo ndodh nga fertilizimi i nje ovuli te mbetur ne kavitetin peritoneal i cili me pas

implantohet ne ovar.[5] [6] Nje shtatzeni ektope ovariale perfundon ne rupturë perpara se te perfundoje trimestri i pare, zakonisht nuk zgjat me shume se 4 javet e para te shtatzenise. Shtatzenia ektope ovariale e patrajtuar eshte potencialisht shkak i hemorragjise se brendshme dhe eshte nje urgjence mjekesore.[7]

Rasti i pare me shtatzeni ektope ovariale eshte pershkruar ne vitin 1689 nga St. Maurice.[8] Kriteret per venien e diagnoses jane pershkruar per here te pare nga Spiegelberg ne vitin 1878 dhe kane mbetur edhe sot e kesaj dite te pandryshuara. [9]

Diagnoza diferenciale eshte veshtire te behet perpara operacionit me shtatzenine ektope tubare dhe kistin hemorragjik ovarial te rupturuar. Vendosja e diagnoses para operacionit është e veshtire sepse nuk ka nje simptomatologji karakteristike. Githashtu nuk ka te dhena specifike ne ekzaminimin ekografik. Diagnoza bazohet ne te dhenat kirurgjikale dhe ekzaminimin histopatologjik [10]

Qëllimi i këtij artikulli është të përshkruajë një rast të shtatzenisë ektope ovariale nga praktika e punes sone te perditshme dhe për të studiuar, përmes një rishikimi të literaturës, simptomat specifike, kriteret diagnostike dhe trajtimin e kësaj patologjie të veçantë.

PERSHKRIMI I RASTIT

Pacientja 25 vjec u paraqit ne sherbimin e urgjences me ankesat: dhimbje barku e menjehershme e papritur e forte, gjendje lipotimie. Pacientja kishte lindur para 7 muajsh me sectio cesarea. Pas operacionit menset i ishin kthyer normalisht pas 40 diteve. Pacientja referonte vonese te periodave prej 10-11 ditesh . Ajo ishte e zbehte, puls i 90 /min, tensioni arterial 100/70 mmHg. Ne palpacion abdomeni dolent ne fossa iliaca dexta. Ne ekzaminimin vaginal uterus i ne forme e madhesi normale, dhimbje ne palpacionin e thelle ne fornixin e djathte. Ne ekzaminimin ekografik uterus i ne forme e permasa normale, kaviteti i rregullt, ovaret me permasa e strukture normale bilaterale. Nuk u konstatua mase adnexiale. Ne Douglas dhe midis ansave intestinale konstatohet likid i lire ne sasi te konsiderueshme. Ne hemograme eritrocitet 3.55 10⁶/µl, Hb 10.5%, hCG 1970mU/L. Duke u bazuar ne te dhenat anamnestike, klinike dhe laboratorike u dyshua per diagnozen e nje aborti tubar me hemoperitoneum dhe u vendos qe te kryhet laparatomia urgjente. Gjate laparatomise u vu re hemoperitoneum ne sasi rreth 500-600 ml. Tubat e fallopit ishin intakte bilaterale dhe ne

ovarin e djathte u vu re nje zone qe gjakoste me permasa 1.5cm x 1.5cm. U krye rezeksioni i zones qe gjakoste dhe u suturua. Ne ekzaminim histopatologjik te materialit u konstatuan vile koriale te cilat vertetuan diagnozen e shtatzenise ektope ovariale. U mat niveli i beta hCG (simboli I beta) 24 ore pas operacionit dhe rezultoi 406 mU/L. Diagnoza e shtatzenise ektope ovariale u vendos duke u bazuar ne kriteret e Spiegelberg. [9]

DISKUTIM

I pari qe observoi dhe raportoi nje rast me shtatzeni ektope ishte St. Maurice, ne vitin 1682. Diagnoza u vendos postmortem.[11] Operacioni i pare i suksesshem per nje shtatzeni ektope u krye ne vitin 1759 ne USA [12] Shtatzenia ektope ovariale eshte nje forme shume e rralle e shtatzenive ekstrauterine.[13]

Pacientet me shtatzeni ektope ovariale zakonisht kane dhimbje ne fund te barkut, crregullime menstruale dhe prania ose jo e nje mase ovariale si dhe pranine e hemoperitoneumit pasi ndodh ruptura. Vendosja e diagnoses behet duke u bazuar ne te dhenat e ekzaminimit histopatologjik dhe ne kriteret e Spiegelberg per shtatzenine ektope ovariale [9].

Shkaqet e shtatzenise ektope ovariale jane te panjohura. Ne literature ka shume studime dhe pershkrime te rasteve me shtatzeni ektope ovariale dhe spjegime persa i perket shkakut te mundshem te tyre. Mendohet qe shkak mund te behet nje refluksi i ovocitit te fertilizuar ne ovar.[14]

Kjo teori mbeshetet me shume ne numrin e madh te shtatzenive ektope ovariale pas procedurave te fertilizimit in vitro.[14]

Nje nga shkaqet me te shpeshta te shtatzenise ektope ovariale jane dispozitivet intrauterine DIU.[15]

Sipas studimeve te kryera 14 %-30% te grave me shtatzeni ektope tubare kane patur dispozitiv intaruterin, ndersa ne grate me shtatzeni ektope ovariale dispozitivi intrauterine eshte gjetur ne 57-90 % te rasteve. Kjo incidence e larte mund te shpjegohet me faktin qe DIU shkakton nje inflamacion i cili inicion demtimin e levizshmerise se tubave si dhe aktivitetin ciliar te endosalpingsit duke cuar keshtu ne vonese ne transportimin e vezes dhe si rrjedhoje ne implantim ektope te saj ne ovare. [2]

Berger and Blechner ne studimin e tyre kane pershkruar nje raport 1 me 9 te shtatzenive ovariale ne raport me te

gjithe shtatzenite ektope, ndersa raporti i shtatzenive ektope ne poplate eshte 1 me 150 deri ne 1 me 200. [15]

Ne rastet e prezantuara nga Raziel et al.,18 nga 20 rastet me shtatzeni ektope ovariale ishin DIU[16].

Ne studimin e tyre, Lehfeltd et al.,evidentuan qe DIU nuk lejon implantimin ne uterus ne 99.5% te rasteve dhe implantimin tubar ne 95.5 % te rasteve por nuk ka efekt ne parandalimi e implantimit ovarial. [17].

Semundja inflamatore pelvike nuk ka efekt te vecante ne rritjen e rasteve me shtatzeni ektope ovariale sic ka ne shtatzenite ektope tubare. Hipotezat e tjera jane malfunksionimi i tubave dhe trashja e tunica albuginea si rezultat i inflamacionit. [18]

Shenjat dhe simptomat e shtatzenise ovariale jane te ngjashme me ato te shtatzenise tubare. Diagnoza diferenciale duhet bere me shtatzenite tubare, hemorragjine nga rupturimi i corpus luteum ose rupturimi i nje kisti cokollate. Zakonisht diagnoza e shtatzenise ektope ovariale eshte intraoperatore por me perfeksionimin e ekografise transvaginale ndonjehere eshte i mundur diagnostikimi edhe perpara operacionit. [19]

Gjate ekzaminimit ekografik mund te konstatohet nje mase e ngjashme me nje sakus gestacional ngjitur me ovarin. Ne rastin tone diagnoza e shtatzenise ektope ovariale u vendos duke u bazuar ne kriteret e Spiegelberg, [9] te cilat jane:

- sakusi gestacional eshte i vendosur ne regjionin ovarial
- shtatzenia ektope lidhet me uterusin nepermjet ligamentit ovarial
- indi ovarial ne murin e kameres gestacionale evidentohet nepermjet ekzaminimit histopatologjik
- tubi ne anen e prekur eshte intakt.

Rasti yne i plotesonte te gjitha kriteret Spiegelberg: tubi ne anen e djathte ishte i paprekur, sakusi gestacional i vendosur ne ovar, ne ekzaminimin histopatologjik u vertetua prania e vileve koriale ne indin ovarial.

Ne vitet e fundit jane futur gjithnje e me teper ne praktike trajtimi medikamentoz konservativ ne menyre qe te ruhet indi ovarial, te parandalohen aderencat pelvike dhe te ruhet fertiliteti i pacientes. Per kete qellim eshte perdorur administrimi i mifepristonit per pacientet e diagnostikuar me ane te ekografise transvaginale, trajtimi parenteral me prosta glandin F2a dhe methotrexate (MTX) per rastet

e paruptuara te zbulura me ane te laparoskopise. [20]

Pagidas dhe Frishman kane raportuar rastet e tyre te shtatzenive ektope ovariale te trajtuara me methotrexate dhe qe arriten te sheroheshin pa perdorur nderhyrje kirurgjikale. Ata theksuan se rastet e hershme te diagnostikuara me eko transvaginale mund te perfitojne nga trajtimi me MTX [26].

Di Luigiet al. gjithashtu pati sukses nga trajtimi me MTX me shume doza te cilin ata i dhanë një pacienti 37-vjeçar me një histori të dy operacione cezariane te meparshme dhe perdoruese te DIU; ajo u diagnostikua në javën e 6-të të shtatzënisë ektope ovariale me ane te ekografise transvaginale. Ata theksuan qe ekzaminimi në fazat e hershme të rasteve me shtatzeni ektope ovariale mund të trajtohet ne menyre konservatore per te ruajtur fertilitetin.[27]

Një rishikim i të dhënave nga literatura tregon se trajtimi me MTX fillohet pas një diagnoze të qartë dhe zbulimit të lokalizimit të rasteve me shtatzeni ektope ovariale me laparoskopji dhe për këtë arsye laparoskopia konsiderohet si një procedure diagnostike e zgjedhur[23].

Në rastet në të cilat dhomeza gestacionale është më e vogel se 30 mm, pa aktivitet kardiak të fetusit dhe më pak se 6 javë, trajtimi me MTX është trajtim i zgjedhur dhe është superior ndaj operacionit pasi nuk demton fertilitetin. [24]

Ne rastet me shtatzeni ektope ovariale te rupturuar me hemoperitoneum operacioni eshte gold standart. Teknikat kirurgjikale te perdorura gjate operacioneve te kryera per shtatzeni ektope ovariale jane te ndryshme si : rezeksioni i ovarit ne zonen ku eshte vendosur shtatzenia, kyretimi dhe elektrokoagulimi i shtratit te implantimit, ose vendosja e suturave hemostatike ne shtratin e implantimit duke e ruajtur ovarin te paprekur. Ne raste te rralla kur shtatzenia eshte zhvilluar shume eshte e nevojshme te kryhet ovarektomia. [25]

KONKLuzion

Shtatzenia ovariale eshte nje semundje e rralle qe ka disa karakteristika te vecanta. Diagnoza preoperatore eshte e veshtire dhe vendoset duke u bazuar me shume ne kriteret e te dhenave intraoperatore. Menaxhimi i kesaj semundje kryesisht kirurgjikal. Sot me perparimin e teknologjise, nepermjet ekografise transvaginale shtatzenia ektope ovariale mund te diagnostikohet me heret duke bere te mundur trajtimin konservativ

dhe kirurgjine konservative duke mundesuar ruajtjen e fertilitetit sidomos tek pacientet e reja ne moshe riprodhimi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10-year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002; 17:3224–3230
2. Scutiero G, Di Gioia P, Spada A, Greco P. Primary ovarian pregnancy and its management. *J Society Laparo end Surg.* 2012;16(3):492.
3. Ghuman NK, Mathew PS, Nalwa A. Unruptured ovarian ectopic gestation: a rare clinical scenario. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2020;9(6):2632-4.
4. Botella J, Clavero JA. *Tratado de Ginecología.* 12ma ed. T II. Editorial Científico-Técnica 1983; 401
5. Lin, E. P.; Bhatt, S; Dogra, V. S. (2008). "Diagnostic clues to ectopic pregnancy". *Radiographics.* 28 (6): 1661–71. doi:10.1148/rg.286085506. PMID 18936028.
6. Speert, H. (1958). *Otto Spiegelberg and His criteria of Ovarian Pregnancy, in Obstetric and Gynecologic Milestones.* New York: MacMillan. p. 255ff.
7. Helde, M. D.; Campbell, J. S.; Himaya, A.; Nuyens, J. J.; Cowley, F. C.; Hurteau, G. D. (1972). "Detection of unsuspected ovarian pregnancy by wedge resection". *The Canadian Medical Association Journal.* 106 (3): 237–242. PMC 1940374. PMID 5057958.
8. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;43:1-7.
9. Spiegelberg O. Casusistik der ovarial schwangerschaft. *Arch Gynecol.* 1878;13:73.
10. Sergeant F, Mauger-Tinlot F, Gravier A, Verspyck E, Marpeau L. Grossesses ovariennes: re´evaluation des critères diagnostiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002;31:741–746.
11. Lurie S. The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992;43:1-7.
12. Diamond MP, DeCherny AH. Ectopic pregnancy. *WB Saunders.* 1991;163:780–804
13. Al-Meshari AA, Chowdhury N, Adelusi BX. Ovarian pregnancy. *Int J Gynaecol*
14. *Obstet.* 1993;41(3):269–72.
15. Kraemer B, Kraemer E, Guengoer E, et al. Ovarian ectopic pregnancy: diagnosis, treatment, correlation to Carnegie stage 16 and review based on a clinical case. *Fertil Steril.* 2009;92: 392.e13– e15.
16. Berger B, Blechner JN. Ovarian pregnancy associated with a copper-7 intrauterine device. *Obstetr Gynecol.* 1978;52:597–600.
17. Raziel A, Golan A, Pansky M, Ron-El R, Bukovsky I, Caspi E. Ovarian pregnancy: a report of twenty cases in one institution Cases Report. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1182–5
18. Lehfeldt H, Tietze C, Gorstein F. Ovarian pregnancy and the intrauterine device. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;108(7):1005–9.
19. Phupong V, Ultchaswadi P. Primary ovarian pregnancy. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(4):527–9.
20. Russel JB, Cutler LR. Transvaginal ultrasonographic detection of primary ovarian pregnancy with laparoscopic removal. *Fertil Steril.* 1989;51:1055.
21. Shamma FN, Schwartz LB. Primary ovarian pregnancy successfully treated with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1307–8.
22. Pagidas K, Frishman GN. Nonsurgical management of primary ovarian pregnancy with transvaginal ultrasound-guided local administration of methotrexate. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(2):252–4.
23. Di Luigi G, Patacchiola F, La Posta V, Bonitatibus A, Ruggeri G, Carta G. Early ovarian pregnancy diagnosed by ultrasound and successfully treated with multidose methotrexate. A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(3):390–3.
24. Chelmow D, Gates E, Penzias AS. Laparoscopic diagnosis and methotrexate treatment of an ovarian pregnancy: a case report. *Fertil Steril.* 1994;62(4):879–81.
25. Annunziata N, Malignino E, Zarcone R. Ovarian pregnancies treated with methotrexate. *Panminerva Med.* 1996;38(3):190–2
26. Riethmuller D, Sautier JL, Benoit S, Roth P, Schaal JP, Maillet R. Diagnostic echographique et traitement laparoscopique d'une grossesse ovarienne. A` propos d'un cas etrevue de la litte´rature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1996;25: 378 –383

ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ КАЈ ПАЦИЕНТКА ВО ПОСТМЕНОПАУЗА СО ХЕМАТОМЕТРА И СТЕНОЗА НА ЦЕРВИКАЛНИОТ КАНАЛ

Валентина Тофилоска¹, Тоше Митрески², Горан Димитров¹, Викторија Јовановска¹, Драге Дабески¹

¹Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство - Скопје, Р.С.Македонија

²ЈЗУ Општа болница -Охрид, Р.С.Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 363-365

АБСТРАКТ

Иако кај повеќето жени во менопауза со дијагностициран ендометријален карцином вообичаено претходи вагинално крварење, кај случаите кај кои постои стеноза на цервикалниот канал овој симптом може да отсутува.

Кај ваквите случаи, пациентките најчесто се жалат на болка која ја опишуваат во долен дел на абдомен и супрапубично, додека на трансвагинален ултразвучен преглед се прикажува колекција на слободна течност во *savum uteri* во комбинација со задебелен ендометриум.

Целта на приказот на овој случај е да се покаже поврзаноста помеѓу ендометријалниот карцином и хематометра или пиометра кај пациентки во постменопауза кај кои постои стеноза на цервикалниот канал која може да е последица на возраста, чести инфекции или најчесто резултат на хируршки или радиационен третман поради одреден патолошки процес на истиот.

Клучни зборови: ендометријален карцином, хематометра, пиометра, стеноза на цервикален канал.

ВОВЕД

Ендометријалниот карцином претставува најчеста малигна болест на женскиот генитален тракт кој најчесто ги афектира жените во постменопауза. Најчест тип е ендометроидниот тип. [1] The genome Atlas до сега има идентифицирано 4 молекуларни категории на ендометријалниот карцином: POLE мутација (ултрамутиран), MSI (хипермутиран), *copy number low* и *copy number high* (Serous-like) карциноми, кои имаат сигнификантно клиничко и прогностичко значење и кои нудат можност да се развијат нови модилитети во однос на третманот и прогнозата на истите. [2]

Хематометра претставува патолошка состојба на

задржување или колектирање на течност во *savum uteri*. Кај жени во постменопауза најчеста причина за оваа појава е стеноза на цервикалниот канал од различни причини. Клиничката слика најчесто се презентира со болка или чувство на тежина во долниот дел на абдоменот и супрапубично. Дијагнозата се поставува со гинеколошки ултразвучен преглед.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка на 53 годишна возраст, 15 години во менопауза, со гинеколошка историја за конизација пред 10 години, доаѓа на Клиника поради болки во долен дел на абдомен и супрапубично. На направениот

трансвагинален ултразвучен преглед се визуелизира суспектна хематометра со дијаметар=87x80mm. Овариуми не се визуелизираат. Нема излив во с.Douglasi. (слика 1).



(слика 1)

Од лабораториски иследувања во прилог тумор маркери: CEA=3.1 ng/mL, CA 125=116.0 U/mL, CA 19-9 U/mL, CA 15-3=24.1 U/mL, CA-72-4=23.7 IU/mL, HE 4 = 87.17 pmol/L.

Roma index=53.7% што укажува на висок ризик од малигно заболување.

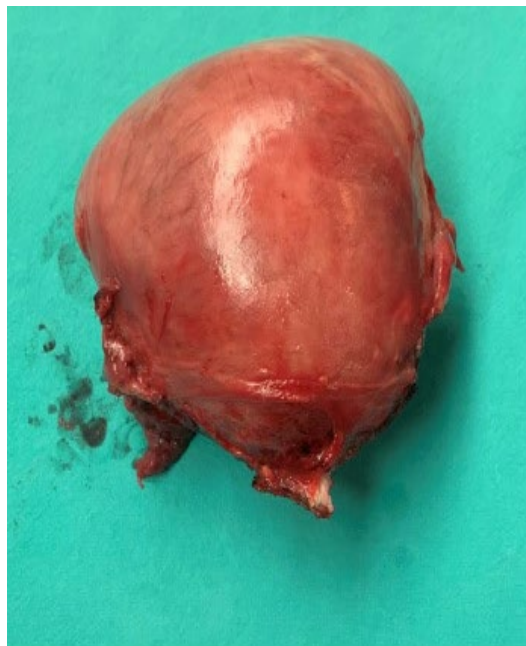
Биохемиски лабораториски анализи: CRP=28.00 mg/L, останати параметри во референтни вредности. КТ на абдомен и мала карлица: Изразито дилатиран утерус со присутна течност во cavum uteri, диференцијално дијагностички – хематоколпус. ЛГЛ до 1cm до v.iliaca со масен хилус во десна ингвинална регија. Напреднати дегенеративни промени на прикажаниот скелет. Пациентката во јуни 2022 година е хоспитализирана на нашата Клиника за понатамошни иследувања и соодветен третман.

Од дополнителни иследувања: Фактори на хемостаза и д-димери= 979.6, останати параметри во референтни вредности. РТГ на граден кош: уреден наод.

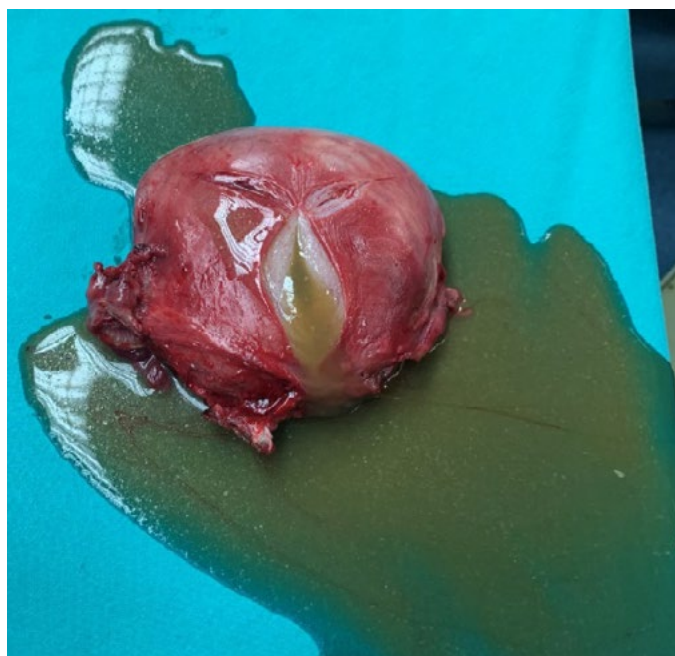
Ендоскопски наод од колоноскопија: НАП-уреден наод. РТ-уреден наод. Направена тотална колоноскопија. Долж црево то видени се 5-6 ситни дивертикулуми. Други јасни патолошки промени не се визуелизирани. Во анален канал – хемороиди од втор степен. Dg: Diverticulae colonis. N.haemorrhoidales int gr.II.

Интрахоспитално се направи обид за дренажа на содржината од cavum uteri – истиот безуспешен.

Третиот ден од хоспитализацијата пациентката ја опериравме и материјалот го испративме за хистопатолошка анализа(слика 2 и 3).



(слика 2)



(слика 3)

Добиените резултати од испратениот материјал за хистопатолошка анализа беа во прилог на

Adenocarcinoma endometrioides endometrii (G1, NG1)

pTNM (UICC-8) / FIGO: pT1b, pNx, FIGO stage IB (при N0, M0); pL0, pV0, pR0.

Останат наод: Endometritis xantogranulomatosa, Adenomyosis

ДИСКУСИЈА

Кај жени во постменопауза главниот алармантен симптом кој води кон дијагноза – ендометријален карцином е вагинално крварење. Меѓутоа, во случаи кај кои постои стеноза на цервикалниот канал било поради возраста, претходни чести ивагинални инфекции или неопластични процеси поради кои цервиксот подлежел на хирушки интервенции со или без радиотерапија, симптомот на вагинално крварење може да отсуствува и да ја сокрие клиничката слика.

Во последната декада, поради зголемениот број на пациентки со дијагностирицани цервикални интраепителијални неоплазми, третираны хирушки, стапката на компликации во форма на цервикална стеноза е во драматичен пораст [3].

Комплетна цервикална стеноза останува една од најчестите компликации поврзани со развојот на хематометра. Инциденцата на комплетна стеноза се движи измеѓу 1.3-5,2% после електро-хирушка конизација и околу 2,5% после ласер-конизација. Возраста на пациентката сигнификантно јазголемува инциденцата [4] во рангот од 7,5% - 9% кај пациентки постари од 55 години.

Сеуште нема доволно сознанија околу механизмите кои корелираат измеѓу хематометрата и ендометријалниот карцином. Дебелината на ендометриот претставува сигнификантен знак во поглед на предикцијата. Хематометра во комбинација со задебелен ендометриум кај пациентки во постменопауза со конечна дијагноза – ендометријален карцином е со инциденца >85% [5]. Вредностите на специфичните тумор маркери се златен стандард во предикцијата на дијагнозата.

ЗАКЛУЧОК

Дијагнозата – ендометријален карцином, треба секогаш да се земе во обзир како можна кај жени во постменопауза кај кои постои интраутерина колекција на слободна течност и задебелен ендометриум како резултат на стеноза на цервикалниот канал.

Доколку има услови за сондирање и ендометријална биопсија, истата треба да се изведе во поглед на хистопатолошка дијагноза и понатаношен третман.

Доколку нема услови за сондирање, неопходен е оперативен зафат тотална хистеректомија со билатерална аднексектомија.

Од круцијална важност е подигање на здравствената свест кај пациентките во постменопауза, а посебно кај оние кои имаат гинеколошка историја за претходни патолошки процеси и хирушки интервенции на цервикалниот канал, најмалку 2 пати годишно да прават гинеколошки преглед сè со цел рана дијагностика и третман на ендометријалниот карцином.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ritterhouse L.L., Howitt B.E. Molecular pathology: predictive, prognostic, and diagnostic markers in uterine tumors. *Surg Pathol Clin*. 2016; 9: 405-426.
2. Gargiulo P. Della Pepa C. Berardi S. et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermuted endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy?. *Cancer Treat Rev*. 2016; 48: 61-68.
3. Jones III HW: Cervical cancer precursors and their management. In: Rock JA, Jones III HW, eds. *Telinde's Operative Gynecology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1208e1226, 2008.
4. Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Pieralli A, Scarselli G and Marchionni M: Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 96: 771-775, 2005.
5. Breckenridge JW, Kurtz AB, Ritchie WE, et al. Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma. *Am J Roentgenol* 1982;139:529.

A PREGNANT WOMAN WITH A SEVERE CLINICAL PICTURE OF COVID-19 - CASE REPORT

Stojanoska.T¹, Demiri.I¹, Cvetanovska.M¹, Stevanovic.M¹, Saveski.V¹, Kadriu.A²

¹University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions, Clinical Center, Skopje- Republic of North Macedonia

²JZU Special Hospital for Gynecology and Obstetricsedonia ,, Mother Teresa'' -Cair Republic of North Macedonia

Corresponding author:

Stojanoska Tatjana, street-Ul.Bozhidar Adzija 3/2 Skopje, R.N.Macedonia,
e-mail: tstojanoska1@gmail.com,
070 555 250

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 366-369

INTRODUCTION

COVID-19 is an infectious viral disease caused by a new coronavirus, called SARS-nCoV-2, which was first discovered in China in December 2019. Viral transmission is mostly airborne. Sars CoV-2 enters the human body through the respiratory tract, it has an affinity and binds to ACE2 receptors that are present in many cells of the human body (which are predominantly present in the respiratory tract - which is why COVID-19 is often represented as a respiratory disease) But we should not forget the presence of ACE-2 receptors in many other organ systems, from where the wide range of various clinical manifestations and complications from COVID-19 originates. With special reference to the presence of ACE receptors in the endothelium of blood vessels and the possibility of a series of hemodynamic disorders and the thrombogenic component of the infection itself. Numerous authors have proven the endothelial damage of blood vessels as a consequence of direct viral infection with Sars CoV-2 (endotheliosis). After attaching to ACE-2 receptors via its Spike protein, fusion occurs between the viral protein and the cell receptor resulting in endocytosis of the virus into the cell. The affected epithelial cells are activated in this way and start with the production or synthesis of various biologically active molecules. The results of many preclinical studies indicate that the generation of ROS (i.e. reactive oxygen radicals) increases while antioxidative protection in infected cells decreases which may play a major role in the pathogenesis of Sars CoV-2 infection and disease progression. The incubation period for Covid-19 lasts on average 4-5 days from the moment of exposure to the virus until the appearance of symptoms, and up to 14 days at most. Since the early period of the pandemic, pregnant women have been classified in the group of patients exposed to a higher risk of developing a severe clinical picture if they become infected with COVID-19. In particular, increased disease severity has been reported in women in their third trimester, age >35 years, BMI >25, pre-existing medical comorbidities (especially diabetes mellitus) There are also data suggesting that pregnant women who become ill with COVID-19, are more likely to require admission to intensive care units and treatment as well as require respiratory support.

The purpose of this case report is to evaluate the repercussions of COVID-19 on one of the most vulnerable groups of patients, namely pregnant patients, by presenting a case of a pregnant woman with a severe clinical form of Covid-19.

CASE PRESENTATION

A pregnant patient in the fifth lunar month, i.e. 21st year, aged 30 years, with confirmed Sars CoV-2 infection (on 21.10.2021). The patient is unvaccinated for COVID-19. With an anamnesis of the disease 14 days before admission to the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions with the following symptoms - persistent elevated temperature up to 38.5C that persists daily, stuffy nose, intense cough, and the last 3 days with breathing difficulties. On 28.10.2021, she was hospitalized in the COVID-center of the clinic for Gynecology and Obstetrics, admitted with an SpO2 of 88% already on admission, placed on oxygen support, parenteral treatment with intravenous fluids, antimicrobial treatment with Meropenem, corticosteroid therapy, anticoagulant therapy with low molecular weight heparin was started, other symptomatic, supportive and substitution therapy, regularly evaluated pregnancy and the state of the fetus with an ultrasound examination - the same without deviations. After a three-day stay at UGAK due to a drop in oxygen saturation despite permanent oxygen support and the severity of the clinical picture, the patient was transferred to the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions on November 1, 2021. On admission to the clinic, the patient was in a very severe general condition, afebrile, conscious, tachypnea with O2H 67% on ambient air, tachycardia with pulse 122/min, TA 140/95mmHg, immediately placed on a mask with a high concentration of oxygen, after which it was achieved O2 Sat 93%, with an auscultatory finding of lungs in addition to pneumonia. Immediately after admission, the patient was placed in the Intensive Care and Treatment department. After admission, parenteral treatment with intravenous fluids, antimicrobial treatment with Meropenem, antimycotic, corticosteroid therapy with gradual dose reduction, anticoagulant therapy with low molecular weight heparin, bronchodilator, gastroprotective, probiotic, antihypertensive therapy, other symptomatic, substitutional and supportive therapy was started. During the third hospital day, due to the persistence of hypoxemia with the development of clinical manifestations in combination with respiratory failure, the patient was placed on non-invasive ventilation, also after obtaining high IL-6 values of (489.9) and the severity of the clinical picture, the patient during the third day of hospitalization, he also received Tocilizumab. Due to noted high values of d-dimers with deviations in hemostasis times in addition to a hypercoagulable state, as well as persistent tachycardia with a tendency to high values of arterial blood pressure,

the motive was to consult a specialist cardiologist. The examination was carried out with echocardiography with a finding in addition to pulmonary thromboembolism (Right ventricle with indicated dimensions and borderline systolic function, with a D-shape of the left ventricle on a short axis in addition to pressure load. Finding in addition to pulmonary thromboembolism). The patient was placed on appropriate therapeutic doses of anticoagulant therapy with low molecular weight heparin, appropriate antihypertensive and antiarrhythmic. During the entire hospital stay, the patient was regularly monitored by a specialist gynecologist/obstetrician, during which a reduction of the amniotic fluid with Dg was ascertained during an ultrasound examination. Oligohydramnios, but without signs of bleeding or leakage of amniotic fluid, with an orderly placental morphology and fetoplacental flow, vaginal pH 4.7. A recommendation was given for hydration with a fluid intake of 1.5L. After a certain period of improvement of respiratory function and maintenance of satisfactory vital parameters (in conjunction with non-invasive ventilation, with a gradual reduction of FiO2), the patient was removed from non-invasive ventilation on the ninth hospital day and placed again on a mask with a high concentration of oxygen. During the remaining period of hospitalization, a slow but favorable clinical course of the disease followed, with a gradual regression of the lung auscultatory findings, a gradual reduction in the need for oxygen support, improvement of the control echocardiographic examination (Control echocardiographic examination, improved compared to the previous one. Reduction of the diameter of the right ventricle 26mm, with normal systolic function. No more finding of D-shape on the left ventricle. No signs of pulmonary hypertension. Pericardium without effusion.) as well as improvement of ultrasound gynecological findings with an increase of amniotic fluid. Clinical improvement correlated with improvement in laboratory biochemical analysis. During the twenty-fourth day of hospitalization, she was removed from oxygen support with the possibility of independent breathing and maintenance of normal vital parameters. After a 27-day stay at the Infectious Diseases Clinic, the patient was discharged oxygen-independent, with normal lung findings on auscultation, in an improved general condition. With a recommendation for therapy with low molecular weight heparin and regular controls by a specialist gynecologist/pulmonologist/cardiologist. The patient properly ends her pregnancy at 39 years old with a cesarean section. A live male newborn was obtained, with

an orderly operative course and postoperative period.

Analyses and diagnostic studies

CRP	177	37	55	20
IL-6	489.9		179.3	28.8
PCT		0.05	0.09	
Calcium	2.13	2.1	2.07	2.38
Potassium	3	3.3	3.5	4.1
Sodium	144	143	141	134
(LDH)	940	1173	840	320
(CK)	24	293	334	21
(ALT)	65	55	229	51
(AST)	65	77	222	26
Glucose	6.2	6.3	6.4	4.8
Kreatinine	38	29	30	22
Urea	1.3	3	2.6	1
Hb	100	99	109	116
Erith	3270	3240	3540	3730
Leuk	11.4	19.1	21.9	6.3
Trom	499	355	249	307
Hem	0.3	0.3	0.33	0.35
Neut	0.94	0.9	0.88	0.74
Lymph	0.04	0.07	0.09	0.16
Mono	0.02	0.03	0.03	0.05
Viro	NLR=23.5	NLR=12.8	NLR=9.7	NLR=4.6
Globulins				27
Albumins				30
Total Proteins				57
CK-MB		31		

Tr: 438 ; Hct: 30.8% ; PT: 13s ; APtt: 34.4s ; TT: 16.6s ; D-dimers: 33476 ngr/ ml	Tr: 176 ; Hct: 30.9% ; PT: 12.2s ; APtt: 32.7s ; TT: 19.1s ; D-dimers: 13276 ngr/ml	Tr: 172 ; Hct: 30.9% ; PT: 11s ; APtt: 24.1s ; TT: 21.3s ; D-dimers: 5411 ngr/ml	Tr: 282 ; Hct: 29% ; PT: 9.8s ; APtt: 29.7s ; TT: 15.3s ; D-dimers: 2867 ngr/ml	Tr: 294 ; Hct: 35% ; PT: 10.1s ; APtt: 28.9s ; TT: 16.2s ; D-dimers: 1095 ngr/ml
---	---	--	---	---

DISCUSSION

Analyzing this case, in correlation with the knowledge about COVID-19 and the pregnancy itself, we can notice that despite the fact that there are a large number of pregnant women who go through a mild or moderately severe clinical picture of the COVID-19, the pregnancy itself and the infection with Sars CoV-2 and without additional data on previous preexisting comorbid conditions makes this group of patients more vulnerable in development to more severe clinical presentations and complications from Sars CoV2 infection. In a certain percentage of

patients, the progression of the viral infection with Sars CoV-2 also occurs in the lower respiratory tract. In 20% of infected patients, more serious clinical manifestations of the disease develop. The virus enters type II alveolar cells that express ACE-2 receptors and begins intense viral replication. Infected type 2 pneumocytes and alveolar macrophages produce a wide range of immune mediators (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12, TNF-λ, TNF-β, CXCL-10, (MCP-1) (MIP-1α), which results in the appearance of a CYTOKINE STORM, which further stimulates and withdraws inflammatory cells (neutrophils, CD 4+, CD8+ T cells), which results in the development of pneumonia. In certain patients, the disease can progress intensively, and as a consequence of this dysregulated inappropriate immune response of the host to the infection, as well as the intensive viral replication itself, diffuse alveolar lung damage can occur to culminate in the development of ARDS. The very affinity of the virus for the angiotensin-converting enzyme receptors, which are also present in the endothelium of blood vessels, leads to a breakdown of its integrity and architectonics. The overall patho physiological complications in this severe form of covid infection are the result of an intense inflammatory reaction with a dysregulated immune response, damage to the endothelium of blood vessels, which is an ideal substrate for a series of hemodynamic disorders, and the creation of microthrombi in a variety of organ systems. It is widely known that pregnancy is a hypercoagulable state. This largely results from an increase in prothrombotic factors such as VII, VIII, X, XII, von Willebrand factor, and fibrinogen, and a decrease in protein S and altered fibrinolysis. This physiological response is designed to prevent excessive blood loss after delivery, but in some women this effect is accentuated and they go on to develop an increased risk of thrombosis. Risk stratification to prevent venous thromboembolic events in pregnant women is routine in many countries. Thus, pregnant patients who were assessed to have an increased risk of thromboembolic complications were targeted for thromboprophylaxis. From the early period of the pandemic, pregnant women were classified in the group of patients exposed to a higher risk of developing a severe clinical picture if infected with COVID-19. In many analyzed cases in patients with severe forms of COVID-19, it was verified that high values of the NLR ratio (at the expense of lymphopenia) have prognostic importance in the outcome of the disease in patients with COVID-19, that is, patients with a high NLR ratio have a higher risk of developing more severe clinical presentations

of COVID-19 or the possibility of a poor outcome of the disease. An improvement in the NLR ratio (with an increase in lymphocytes) correlates with an improvement in the clinical picture of the patient. Also, high values of CRP, IL-6 as well as high values of the enzyme Lactate dehydrogenase are associated with more severe clinical forms and presentations in patients with COVID-19; also, their continuous increase is most often associated with a bad outcome of the disease, while the trend of their decreasing with improvement of the clinical picture and the outcome of the disease. From previous clinical experiences, a poor prognostic course of the disease has been evaluated in patients with persistent hypocalcemia. All these analyses also correlated with the analyses shown in this case report. Of course, it is inevitable to mention the regular evaluation of hemostasis with d-dimers, especially in hospitalized patients, pregnant patients, and patients with chronic diseases. It has been suggested that infection with SARS-CoV-2 during pregnancy is associated with a higher risk of thrombotic complications. That is why frequent evaluation of hemostasis factors with d-dimer values is necessary. In a large group of patients with forms of thromboembolism, significantly high d-dimer values were detected, as well as shortened hemostasis times in addition to a hypercoagulable state (which was detected and correlated with the analyses in our case as well). Of course, an inevitable diagnostic procedure for confirmation of the diagnosis is CT angiography and echocardiography.

CONCLUSION

The purpose of this case report is to prevent the development of a severe clinical picture and complications from COVID-19 in one of the most vulnerable groups of patients, namely pregnant patients. Primarily by stimulating the vaccination of pregnant patients. Regular evaluation of the clinical condition of the patients by a doctor with frequent monitoring of the laboratory biochemical analyses, especially the parameters of inflammation, and hemostasis with d-dimers, with the aim of timely referral to an appropriate hospital facility, if an indication for hospital treatment is established. Timely inhibition of the cytokine storm, that is, the progression of the disease. Timely initiation of thromboprophylaxis or, in certain cases after the established indication and application of therapeutic doses of anticoagulant therapy with low molecular weight heparin.

REFERENCES

1. Ronnje L, Länsberg JK, Vikhareva O, Hansson SR, Herbst A, Zaigham M. Complicated COVID-19 in pregnancy: a case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Sep 4;20(1):511
2. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:213-218.
3. Ogamba I, Chuang L, Panarelli E, Zilberman D. A case report of COVID-19 infection and management during pregnancy. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021 May 16;9:2050313X211015899
4. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois C, Whittle W, Snelgrove J, Malinowski AK. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1648-1652.
5. Kouas S, Zoukar O, Ikridih K, Mahdhi S, Belghaieb I, Haddad A. COVID-19 infection in pregnancy: about a case. *Pan Afr Med J*. 2020 Oct 14;37:156.
6. Pelayo J, Pugliese G, Salacup G, Quintero E, Khalifeh A, Jaspán D, Sharma B. Severe COVID-19 in Third Trimester Pregnancy: Multidisciplinary Approach. *Case Rep Crit Care*. 2020 Oct 14;2020:8889487.
7. Karabulut Keklik ES, Dal H, Bozok Ş. Cytokine Hemoadsorption in the Management of a Pregnant Woman with COVID-19 Pneumonia: Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2020 Sep 16:1-5.
8. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois C, Whittle W, Snelgrove J, Malinowski AK. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1648-1652.
9. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):1358-1364.
10. Revzin MV, Raza S, Warshawsky R, D'Agostino C, Srivastava NC, Bader AS, Malhotra A, Patel RD, Chen K, Kyriakakos C, Pellerito JS. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. *Radiographics*. 2020 Oct;40(6):1574-1599.

BLEEDING RECTAL VARICES IN A PATIENT WITH ETHYLIC LIVER CIRRHOSIS - A CASE REPORT

Kalina Grivceva-Stardelova¹, Fana Lichoska-Josifovikj¹, Matej Pislevski², Vladimir Avramoski¹, Vladimir Andreevski¹

¹University Clinic of Gastroenterohepatology, Faculty of Medicine, „Ss. Cyril and Methodius” University in Skopje, Republic of North Macedonia

²Faculty of Medicine, „Ss. Cyril and Methodius” University in Skopje, Republic of North Macedonia

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 370-374

ABSTRACT

We present a rare case of a 60-year-old patient with established ethylic liver cirrhosis and bleeding rectal varices, treated with endoscopic ligation by placing 3 rubber bands consequently. These porto-systemic shunts can cause life-threatening bleeding due to their larger diameter and circulation. Although so far no standardized protocols for their treatment have been adopted, the method used to treat our case, after one month of monitoring, has proven to be a less invasive effective solution for reducing the risk of bleeding. Our aim was to illustrate one of the possible therapeutic approaches and to point out the importance of taking this complication into account in differential thinking in patients presenting with hematochezia.

Keywords: liver cirrhosis; rectal varices; endoscopic band ligation; portal hypertension

INTRODUCTION

Liver cirrhosis is a chronic-progressive and destructive disease, which is characterized by the appearance of regenerative nodules and collagen tissue, which leads to disruption of the normal liver lobular and vascular architecture. One of the many etiological factors is alcohol. Alcohol-associated cirrhosis is estimated to account for 50% of the total burden of cirrhosis in the United States and worldwide(1). The appearance of portal hypertension and porto-systemic shunts, such as esophageal, subcardial, fundic, and rectal varices, are expected complications of liver cirrhosis. The first case of bleeding rectal varices was described in 1954(2). They are defined as dilated submucosal veins that occur more than 4 cm from the anal edge so that they cannot be confused with hemorrhoids(2). The prevalence of

rectal varices in patients with cirrhosis ranges from 38 to 56%, and clinically significant bleeding is expected in 0.5 to 5% of patients(2). With this case, we want to show a successful treatment of bleeding rectal varices in a 60-year-old patient with liver cirrhosis of ethylic genesis, using endoscopic ligation.

CASE REPORT

Patient D.J. from Skopje, at the age of 60 with past 4 hospitalizations at the University Clinic of Gastroenterohepatology, currently hospitalized due to gastrointestinal bleeding - hematochezia (liquid dark stools with fresh blood) with a manifest reduction in the blood count. The medical history documentation shows that 2 endoscopic ligations of esophageal varices were previously performed on the patient. The patient is

on regular β -blocker therapy and dual diuretic therapy. For the last 3 years, she has not consumed any alcoholic beverages.

From the general examination: the patient is conscious, oriented, contactable and afebrile, skin and visible mucous membranes - pale. Blood pressure - 150/75 mmHg, pulse palpated above the radial artery - 80 beats/minute. Osteomuscular system and nutritional status were assessed as moderately developed, lymph nodes in areas available for palpation were not palpated, and the patient in bed take an active position with a general impression of moderate to severely ill.

From the systemic examination: the abdomen was easily elevated above chest level, palpatorically soft and painfully insensitive. The liver is not palpated enlarged, while the spleen is palpated for 2 transverse fingers under the left costal arch. With digital rectal examination was detected bloody content. The remaining systemic status was normal.

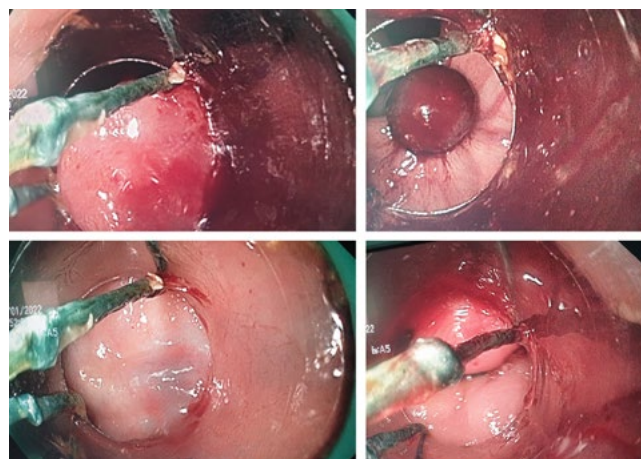
In the initial laboratory examinations were found: hemoglobin 64 g/L, RBCs (red blood cells) $3.15 \times 10^{12}/L$, hematocrit 0.216, MCV 68.6 fL, PLTs (platelets) $162 \times 10^3/\mu L$, WBCs (white blood cells) $11.5 \times 10^3/\mu L$, PT (Prothrombin Time) 14.9 sec, INR (International Normalized Ratio) 1.29, glycaemia 14.5 mmol/L, serum urea 10.88 mmol/L, serum creatinine 44.99 $\mu\text{mol}/L$, serum amylase 36.74 IU/L, AST 21.4 IU/L, ALT 14.13 IU/L, ALP 79.3 IU/L, GGT 17.78 IU/L, total serum bilirubin 11.55 $\mu\text{mol}/L$, direct bilirubin 6.15 $\mu\text{mol}/L$, indirect bilirubin 7.02 $\mu\text{mol}/L$, LDH 251.25 IU/L, total serum protein level 55.77 g/L, albumin 33.27 g/L, globulins 22.73 g/L, CRP 2.59 mg/L, Na 139.16 mEq/L, K 4.02 mmol/L, Ca 2.09 mmol/L, Fe 3.39 $\mu\text{mol}/L$, with the general conclusion of a significant reduction in the haemogram and a slight increase in serum urea.

On the first day of hospitalization, the patient undergoes upper gastrointestinal endoscopy (esophagogastroduodenoscopy) in order to exclude initial upper gastrointestinal bleeding with the following findings: esophageal varices grade 1-2 without risk points for bleeding; gastric mucosa with macroscopic signs of portal gastropathy and diffuse-scattered punctiform erosions, and 2 - 3 elevated erosions were seen juxtapiloric, no fundic or subcardial varices were detected on inversion, the pyloric sphincter was circular and passable; bulbar and post-bulbar regions were normal. Since the cause of the gastrointestinal bleeding was not bleeding from the esophageal and/or fundic

varices, it was decided to perform a colonoscopy.

Ultrasonography of the abdomen in addition to a cirrhotically altered liver; v. portae was not significantly enlarged; the spleen was enlarged 16 cm; no ascites was detected at the time of the examination; gallbladder with calculosis; biliary truncus with normal morphology; restructured pancreas and both kidneys were also normal.

On the fifth day of the hospitalization, a lower digestive endoscopy (colonoscopy) was performed with the following findings: second degree hemorrhoidal nodules, in the ampulla of the rectum in the position at 6 o'clock, two columnar-rectal varicose veins with risk points for bleeding were noticed, due to which successive ligation was performed by placing 3 rubber bands consequently - picture no. 1, Varices ampulae rectae ligatio No. III facta). Submucosal petechial haemorrhage associated with the underlying diagnosis and contact haemorrhage at sites of instrumental avulsion during examination, as well as minor diverticulosis in the left colon with no signs of bleeding, are visualized throughout the colon. At the level of the rectosigmoid junction, a larger adenomatous pendulous polyp with a diameter of 25 mm is detected, which is removed with a polypectomy (histopathological analysis indicates an adenomatous polyp with mild dysplasia).



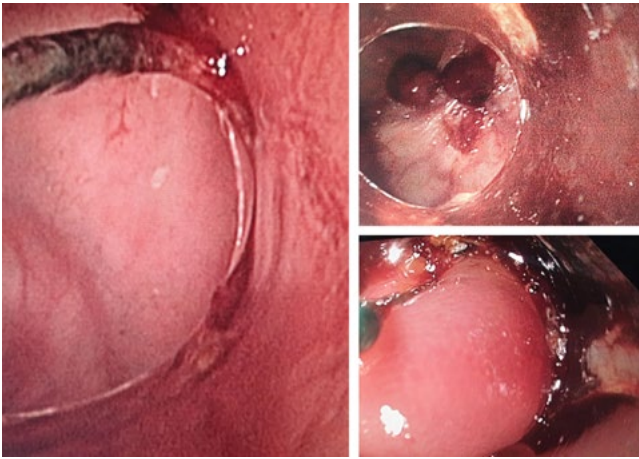


Figure 1: The images shown above are original from the case itself and go in support of the previously described endoscopic findings, which describe endoscopic ligation of rectal varices by placing 3 bands consequently.

During the stay, the patient was substituted with a 3 units of erythrocyte mass and 2 units of plasma, and was treated with infusion solutions, aminoplasmal (special amino acid solution for parenteral nutrition), PPIs (Proton Pump Inhibitors), octreotide, as well as antibiotic, diuretic and β -blocker therapy, followed by improvement of general condition and laboratory findings - hemoglobin 92 g/L, RBCs $3.69 \times 10^{12}/L$, hematocrit 0.281, MCV 76.2 fL, PLTs $44 \times 10^3/\mu L$, WBCs $3.3 \times 10^3/\mu L$, PT 14.2 sec, INR 1.23, glycaemia 18.98 mmol/L, serum urea 3.1 mmol/L, serum creatinine 52.1 $\mu\text{mol}/L$, serum amylase 45.56 IU/L, AST 46 IU/L, ALT 31 IU/L, ALP 58 IU/L, GGT 26 IU/L, total serum bilirubin 16.6 $\mu\text{mol}/L$, direct bilirubin 9.6 $\mu\text{mol}/L$, indirect bilirubin 7 $\mu\text{mol}/L$, LDH 261 IU/L, total serum protein level 55.77 g/L, albumin 33.27 g/L, globulins 22.73 g/L, CRP 65.7 mg/L, Na 126.04 mEq/L, K 4.6 mmol/L, Ca 2.20 mmol/L, Fe 4.1 $\mu\text{mol}/L$.

PARAMETER	Patient's admission	The middle of the hospitalization	Discharge from the hospital	PARAMETER	Patient's admission	The middle of the hospitalization	Discharge from the hospital
Hb ↓	64 g/L	78 g/L	92 g/L	ALP	79.3 IU/L	72 IU/L	58 IU/L
RBCs ↓	3.15x10 ¹² /L	3.23x10 ¹² /L	3.69x10 ¹² /L	GGT	17.78 IU/L	18 IU/L	26 IU/L
Hct ↓	0.216	0.234	0.281	total serum bilirubin ↑	11.55 $\mu\text{mol}/L$	52.5 $\mu\text{mol}/L$	16.6 $\mu\text{mol}/L$
MCV ↓	68.6 fL	72.3 fL	76.2 fL	direct bilirubin ↑	6.15 $\mu\text{mol}/L$	13.1 $\mu\text{mol}/L$	9.6 $\mu\text{mol}/L$
PLTs	162x10 ³ / μL	46x10 ³ / μL	44x10 ³ / μL	indirect bilirubin ↑	7.02 $\mu\text{mol}/L$	39.4 $\mu\text{mol}/L$	7 $\mu\text{mol}/L$
WBCs	11.5x10 ³ / μL	2.8x10 ³ / μL	3.3x10 ³ / μL	LDH	251.25 IU/L	211 IU/L	261 IU/L
PT (Prothrombin Time) →	14.9 sec	14.4 sec	14.2 sec	total serum protein level ↓	55.77 g/L	g/L	g/L
INR →	1.29	1.24	1.23	albumin	33.27 g/L	g/L	g/L
glycaemia ↑	14.5 mmol/L	7.07 mmol/L	18.98 mmol/L	globulins	22.73 g/L	g/L	g/L
serum urea ↑	10.88 mmol/L	2.78 mmol/L	3.1 mmol/L	CRP ↑	2.59 mg/L	10.79 mg/L	65.7 mg/L
serum creatinine	44.99 $\mu\text{mol}/L$	46.18 $\mu\text{mol}/L$	52.1 $\mu\text{mol}/L$	Na ↓	139.16 mEq/L	140.3 mEq/L	126.04 mEq/L
serum amylase	36.74 IU/L	87 IU/L	45.56 IU/L	K	4.02 mmol/L	3.64 mmol/L	4.6 mmol/L
AST	21.4 IU/L	18 IU/L	46 IU/L	Ca	2.09 mmol/L	2.1 mmol/L	2.20 mmol/L
ALT	14.13 IU/L	14 IU/L	31 IU/L	Fe	3.39 $\mu\text{mol}/L$ ↓	57.1 $\mu\text{mol}/L$ ↑	4.1 $\mu\text{mol}/L$ ↓

Table no. 1: Presentation of laboratory parameters at three times, during the patient's admission, in the middle of the hospitalization and at her discharge from the hospital.

The parameters of interest for the case are marked with red color, the parameters that are lower than the reference value are marked with ↓, the parameters that are of prolonged duration are marked with →, and the parameters that are higher than the reference value are marked with ↑.

The patient was released for home treatment on the ninth day of hospitalization, with a recommendation for a hygienic-diet regimen, therapy with Tbl. Carvedilol á 6.25 mg (2x1/2), Tbl. Spironolactone á 100 mg (1x1), Tbl. Diosmine á 500 mg (3x1, 5 days; then 1x1, 1 month), as well

as a strict ban on alcohol consumption and control after 1 month.

One month later, a control distal colonoscopy was performed, with a finding of surrounding traction of the mucosa in the recto-sigmoid junction, most likely from the previous ligation of the rectal varices.

DISCUSSION

The rectal veins form two venous plexuses - the internal plexus located in the submucosa and the external plexus located peripherally from the muscular layer of the

wall(3). The intrinsic submucosal plexus is made up of the superior rectal veins, which drain into the system of v. portae, and the middle and inferior rectal veins, which bypass the portal circulation and through the system of v. iliaca flow directly into v. cava inferior, as outflow channels of blood from the portal circulation and thus reducing the pressure in it(2,4,5). Anorectal varices can lead to a fatal bleeding, in relation to hemorrhoidal haemorrhages, with which they can coexist, making it necessary to differentiate(5). Hemorrhoids are normal structures, made up of connective tissue, blood vessels, and smooth muscle that aim to maintain the continence(6). Over time, the term hemorrhoids has come to be used in the context of a pathological process, although hemorrhoids have been found to be arterio-venous anastomoses present only in the anal canal and are not varices(5-7). Hemorrhoids present as violet-colored hemispherical clear-cut masses, while anorectal varices are blue-gray tortuous submucosal varicose veins, which may be present in both the anal canal and the rectum(5,7).

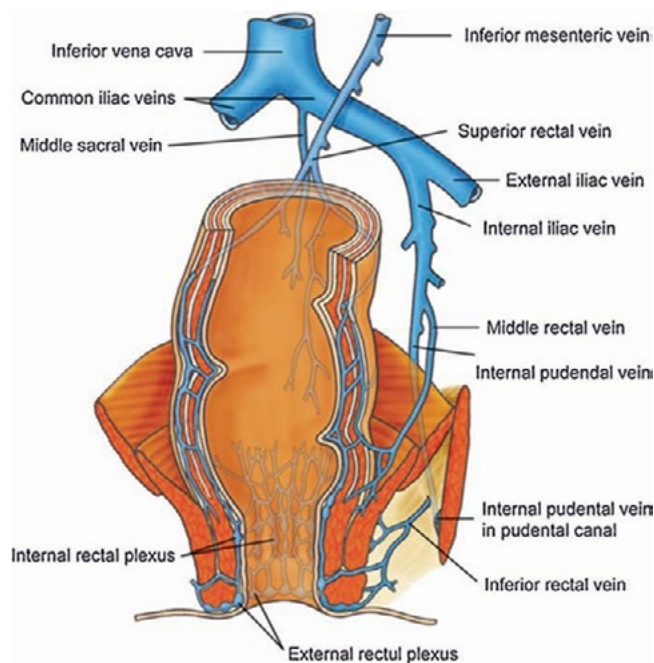


Figure 2: A schematic view of the rectal venous circulation.

Brown S.R., Shorthouse A.J. (2009) Anatomy and Physiology of Anorectal Prolapse. In: Jayne D., Stuto A. (eds) Transanal Stapling Techniques for Anorectal Prolapse. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-1-84800-905-9_3

In our case report, the appearance of hematochezia associated with portal hypertension (a patient with ethylic established cirrhosis) indicates a colonoscopy, which detects two columnar rectal varicose veins with

risk points for active bleeding, and then ligation is performed.

There are various methods for the treatment of bleeding anorectal varices, such as endoscopic band ligation or sclerotherapy, surgical treatment (suture ligation), or radiological - TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt), BRTO (Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration), angiographic embolization with cyanoacrylate and/or coils, accompanied by prompt correction of intravascular volume and possible coagulopathy, as a result of the reduced synthetic liver function in this condition(2,5,8). Due to that and due to a significant reduction in the hemogram, to our patient was given infusion solutions, plasma and erythrocyte masses. Short-term prophylactic antibiotic therapy is also recommended in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding to prolong survival and reduce the risk of spontaneous bacterial peritonitis(2). In our case, octreotide was given as a vasoactive drug, which has been shown to have benefits in the treatment of gastrointestinal haemorrhages(2). However, a recent study showed that, no specific diagnostic and therapeutic guidelines for bleeding anorectal varices have been established(8).

Endoscopic modalities are reserved for haemodynamically stable patients because they are less invasive and allow simultaneous treatment and simple haemostasis of bleeding lesions(5,8). Endoscopic ligation is recommended when the caliber of the endoscope is larger than the diameter of the varicose veins, as seen in our case(9). It has been used in several studies to manage bleeding rectal varices(2). The limited literature estimates the rate of rebleeding from rectal varices treated with endoscopic ligation at approximately 55.6%(10). Endoscopic sclerotherapy has been shown to have a lower rate of recurrent haemorrhage than endoscopic ligation with rubber bands in conditions without concomitant beta-blocker therapy(10). However, endoscopic band ligation also has its drawbacks in the treatment of rectal varices, in relation to upper gastrointestinal bleeding varices, such as the larger diameter of the rectal varices and the inability to be covered by the band or its slip which can lead to wider defects and recurrent bleeding(5,8). It is therefore recommended that this procedure be applied to varicose veins not larger than 15 mm(8). On the other hand, only one study has shown that when anorectal varices are ligated, the portosystemic pressure gradient may increase and lead to other collaterals and ascites(5).

CONCLUSION

Rectal varices are a less common complication in patients with liver cirrhosis, and should still be considered in the differential diagnosis, especially in patients with lower gastrointestinal bleeding. No specific treatment protocols have been identified so far, so the approach is sometimes multidisciplinary - gastroenterohepatologist, interventional radiologist and surgeon. Given that control colonoscopy after one month in our case shows some traction of the mucosa, we can conclude that endoscopic band ligation is a less invasive successful method for resolving rectal varices that have a smaller diameter and are risk points for bleeding. However, further monitoring and additional studies are necessary to more precisely define the effectiveness of this method as a definite therapeutic choice.

REFERENCES

1. Lucey MR. Alcohol-Associated Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2019 Feb;23(1):115-126. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.013. PMID: 30454826.
2. Al Khalloufi K, Laiyemo AO. Management of rectal varices in portal hypertension. *World J Hepatol.* 2015 Dec 28;7(30):2992-8. doi: 10.4254/wjh.v7i30.2992. PMID: 26730278; PMCID: PMC4691702.
3. Abrishami A, Zadeh AH, Khalili N, Yazdi HR. Balloon-occluded antegrade transvenous obliteration of rectal varices: A case report. *Radiol Case Rep.* 2021 Aug 29;16(11):3363-3368. doi: 10.1016/j.radcr.2021.08.005. PMID: 34484546; PMCID: PMC8408555.
4. Sharma M, Rai P, Bansal R. EUS-Assisted Evaluation of Rectal Varices before Banding. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:619187. doi: 10.1155/2013/619187. Epub 2013 May 27. PMID: 23781241; PMCID: PMC3678414.
5. Park SW, Jun CH, Choi SK, Kim HS, Park CH, Rew JS, Park SY, Cho E, Kim JK, Kim HO. Successful Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt with Embolization Subsequent to Endoscopic Variceal Band Ligation for Bleeding Anorectal Varices. *Korean J Gastroenterol.* 2018 Apr 25;71(4):234-238. doi: 10.4166/kjg.2018.71.4.234. PMID: 29684973.
6. Sandler RS, Peery AF. Rethinking What We Know About Hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(1):8-15. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.020. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29601902; PMCID: PMC7075634.
7. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol.* 2019 May-Jun;32(3):264-272. doi: 10.20524/aog.2019.0355. Epub 2019 Jan 23. PMID: 31040623; PMCID: PMC6479658.
8. Sotiropoulos C, Sakka E, Diamantopoulou G, Theocharis GJ, Thomopoulos KC. Combination of Percutaneous Transhepatic Balloon-Assisted Transjugular Intrahepatic Collateral Caval Shunt and Embolization for Successful Hemostasis of Lower Gastrointestinal Bleeding Associated With Extremely Enlarged Anorectal Varicose Veins. *Cureus.* 2022 Jan 9;14(1):e21053. doi: 10.7759/cureus.21053. PMID: 35165535; PMCID: PMC8828263.
9. Wu X, Xuan W, Song L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt placement and embolization for hemorrhage associated with rupture of anorectal varices. *J Int Med Res.* 2018 Apr;46(4):1666-1671. doi: 10.1177/0300060517730720. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29338471; PMCID: PMC6091825.
10. Campbell EV 3rd, Aslanian HR, Muniraj T. Endoscopic rectal variceal ligation. *VideoGIE.* 2020 Jun 3;5(6):257-259. doi: 10.1016/j.vgie.2020.02.006. PMID: 32529163; PMCID: PMC7276934.

ANALYSIS OF WEIGHT STATUS WITH MULTICHANNEL BIOIMPEDANCE IN YOUNG SOCCER PLAYER AFTER PERIOD OF COVID-19 PANDEMIC

Engin Emini¹, Viktorija Vukovic Veljanovska², Vangel Ristovski², Darko Vasilevski², Elizabeta Nikoloska Zlatanovska²

¹Private health institution “Dr. Engin Emini”, Tetovo

²Medical Faculty, Department of MEP Physiology and Anthropology, University “St Cyril and Methodius” Skopje

Corresponding author:

D-r Engin Emini, specialist of sport medicine,

mail: hipofiza@live.com

tel.: 070253717

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 375-377

ABSTRACT

Weight status of male soccer player, 16.0 years old, was changed from normal-weight in pre-Covid-19 into a category of overweight in post-Covid-19 period. Five months of returning to regular training did not improve the weight status, but analysis of body composition with multichannel impedance showed that all parameters of the body fat component were decreased especially visceral fat area and also physical performances of the athlete were improved. There is a need for detailed analysis of weight status in athletes with modern BIA analyzers.

Key words: body composition, multichannel impedance, soccer player, Covid-19 pandemic

INTRODUCTION

During the 2020 and 2021 year there was a global pandemic of Covid-19, a severe respiratory syndrome with high level of mortality. Covid-19 showed a wide range of health consequences in patients with different forms of the disease (1). The healthy individuals also had collateral consequences as a result of inactivity during the long lock-down (2). Athletes were affected by these restrictions, as sports events, national leagues and local and international sports competitions were interrupted. Inactivity during the Covid-19 pandemic is expected to affect and worsen the morphological, physical and health status of athletes.

AIM

To grow an attention on consequences of Covid-19 restrictions on athletes and the need for detailed analysis of weight status with modern BIA analyzers.

CASE DESCRIPTION

A male soccer player A.M., 16 years old, had sport examination on 18th May 2022 year before the start of summer preparations for competitive season. This was first examination after the period of Covid-19 restrictions. During this period he didn't have regular trainings or competitions. He started to train regularly since March 2022 and complained of faster fatigue,

symptom not present in pre-Covid-19 period and denied Covid-19 infection or another illness. During lock-down period his lifestyle was sedentary and he left the house only when it was necessary. In the absence of regular training he practiced individual exercises at home and in nature. Also he was given information that he was very careful about his diet. Physical examination, performed by the sport doctor, was normal. The results of blood test, urine analysis and functional stress test were in normal range. The index of general endurance was 3. The basic anthropometric measurements were: body height (BH) 166.0 cm, body weight (BW) 69.8 kg, and BMI 25.3 (table 1). Compared to NCHS referent values, BH was between 25th - 50th percentiles (category of average growth). BW was above the normal range (50.4 - 68.2 kg). BMI was in overweight category according to WHO criteria (3). This data were presented in table 1, together with the results of the last sport examination of the athlete before the Covid-19 pandemic (7.II.2020), when BMI (21.8) selected this athlete in a category of normal-weight.

Table 1. Tabular display of body height, body weight and BMI results in

16 year old male soccer player before and after the Covid-19 restrictions

Date of examination	7.II.2020	18.V.2022	13.IX.2022
Body height (cm)	158.0	166.0	166.0
Body weight (kg)	54.5	69.8	69.1
Body mass index	21.8	25.3	25.1

The body composition was analyzed with multichannel BIA (InBody 720) and some results were: muscle mass 33.4 kg, body fat mass 11.0 kg, % body fat 15.8 % and visceral fat area 52.2 cm². The athlete was overweight. It was recommended a restriction in diet and in addition to regular training, 2 hours of fast walking one day a week in the next 3 months. After this period control examination and BIA were done. The results of the control examination (13.IX.2022) were normal. The index of general endurance increased from 3 to 4, the athlete felt fitter and faster fatigue was not present. Compared to previous examination (18.V.2022), BW and BMI were similar (table 1), but the results of BIA showed increased of muscle mass from 33.4 to 33.9 kg and decreased of body fat mass from 11.0 to 9.3 kg, % body fat from 15.8 to 13.5 %, and visceral fat area from 52.2 to 44.6 cm² (Figures 1 and 2).

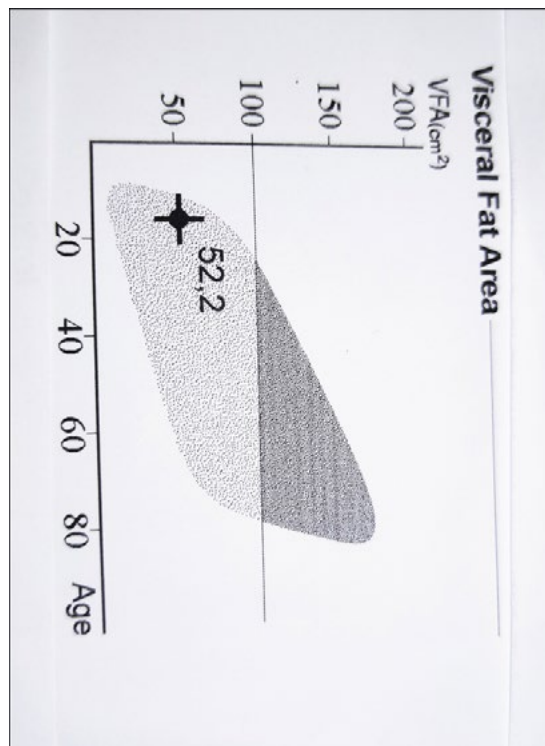


Figure 1. Visceral fat area (VFA) two months after the start of regular training in male 16 year old soccer player in post-Covid-19 period.

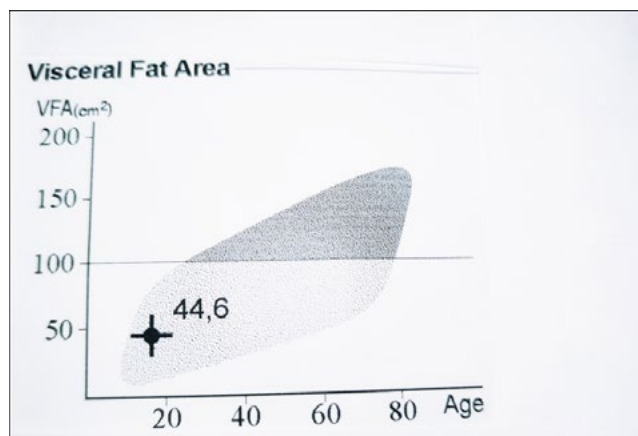


Figure 2. Visceral fat area (VFA) five months after the start of regular training in male 16 year old soccer player in post-Covid-19 period.

DISCUSSION

Analysis of weight status in this young male soccer player show increased of BW in post-Covid-19, compared with the period before the Covid-19. The effect of Covid-19 restrictions on BW, as factor of inactivity was published in general population (2, 4). Also, inactivity caused by Covid-19 restrictions can be the possible reason for increased BW

in described athlete. Other reason which can increase BW can be diet with high intake of energy nutrients, but probably the nutrition has a less effect on increased BW in this athlete, because there was information that he was very careful about his diet. Fortunately, the athlete practiced individual exercises to maintain his condition, so this physical activity and the strict diet probably were the mean reasons the BW does not reach an even higher value during the Covid-19 restrictions. This young athlete, who is sixteen year old is still in a period of growth and body development, so this can be additional factor of influence on BW, even the period of greatest pubertal growth is passed. This case report shows the significance of analysis of body components in athletes with modern BIA analyzer. Multichannel BIA enables detailed analysis of BW components like proteins, minerals, body water compartments, muscle, and body fat mass of the total body, and also a segmental analysis of these components (5). Each of the individual body components has different practical significance in athletes due to the possibility of a wide range of variation in body composition, even among athletes of identical body weight (6). Athlete described in this case report had similar BW and BMI two mounts after the start of regular training (from Mart to May, 2022 y), compared to five mounts of training (from Mart so September, 2022 y), but he had obviously decreasing in variables of body fat component. In most sports, the fat body component is ballast tissue, which negatively affects the physical abilities of the athletes, while on the contrary, muscle mass provides strength for body movements (7). The reduction in body fat component in athlete of this case report achieved with regular training, diet restriction and additional application of fast walking can be a mean factor that improved athlete condition. This is a confirmation of the studies which improved that low body fat component is a key factor for elite physical performances (6, 7).

CONCLUSION

Exposure to inactivity during the Covid-19 pandemic increased the body weight in athletes. Reducing the body fat component by increasing physical activity in post-Covid-19 period improves the physical performances of athletes. Multichannel BIA detected the changes in body components even in condition when body weight has not obviously changed.

REFERENCES

1. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sapulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID19: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports*, 2021; 11: 16144. doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8
2. Amini H, Habibi S, Islamoglu AH, Isanejad E, Uz C, Daniyari H. COVID-19 pandemic-induced physical inactivity: the necessity of updating the Global Action Plan on Physical Activity 2018-2030. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2021; 26: 32. doi.org/10.1186/s12199-021-00955-z
3. WHO Technical Report Series no. 854. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of the WHO Expert Committee, 1995; p.p.: 1-33.
4. Alves MJ, Yunker GA, DeFendis A, Xiang HA, Page AK. BMI status and associations between affect, physical activity and anxiety among U.S. children during COVID 19. *Pediatr Obes*, 2021; 15: e12786. doi: 10.1111/ijpo.12786
5. Campa F, Toselli S, Mazzilli M, Gobbo LA, Coratella G. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis. *Nutrients*, 2021; 13(5): 1620. doi:10.3390/nu13051620
6. Mészáros J, Soliman Y, Othman M, Mohácsi J. Body composition and peak aerobic power in international level Hungarian athletes. *Physical Education*, 1998; 1(5): 21-7.
7. Zaric I, Dopsaj M, Marcovic M, Zaric M, Jakovljevic S, Beric D. Body composition characteristics measured by multichannel bioimpedanca in young female basketball players: Relation with match performance. *Int. J. Morphol.*, 2020; 38(2): 328-35.

CLINICALLY SIGNIFICANT ANTI M ANTIBODY-CASE REPORT

Arta Islami Zulfiu, Metodi Trajceviski, Ilir Shurllani, Ilirijan Zulfiu, Bekim Dika

Special Hospital for Obstetrics and Gynecology „Mother Theresa “Cair -Skopje
Department of pregnancy pathology and Labor ward

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 378-381

ABSTRACT

Aim: The presence of anti M antibody in pregnancy is a rarity. Despite its relatively low frequency, anti-M IgG antibody is one of the causes of severe hemolytic disease of the newborn and intrauterine fetal death. Only a few cases have been reported in the literature. We will present our case, a mother with singleton first pregnancy with the presence of M antibody and severe hemolytic anemia in the newborn.

Case report: A mother with the first pregnancy, admitted to our hospital for childbirth. On routine antenatal care the presence of anti M antibody has been detected. She had a delivery by emergency caesarean section due to fetal distress. After delivery, the newborn was diagnosed with severe hemolytic anemia, hemoglobin(HgB) - 47 g/L, haematocrit(Hct) - 0.12, erythrocytes Er-1.18 and was transferred to the Tertiary Care Center. After delivery, in mother's blood sampling, the presence of anti M antibody was confirmed. The postpartum care was normal and there was no need for blood transfusion.

Conclusion: The presence of M antibody can be clinically significant and could cause severe hemolytic disease in newborns.

Key words: anti M antibody, severe hemolytic disease, clinical significance, pregnancy

INTRODUCTION

Anti- M is a naturally occurring antibody of the MNS blood group system, described by Wolff and Johnsson in 1933. Presence of anti M antibody in pregnancy is a rarity. Antigen M is found on the surface of red blood cells on a glycoprotein named glyophorin A. Anti M antibody is a mixture of IgG and IgM antibody. Most often it is not clinically significant as it is predominantly an IgM antibody which does not cross the placental barrier. To distinguish IgM component from IgG anti M component, some antibody identification methods exist that exclude IgM antibody. 1,2

Anti M IgG is rarely reactive at a temperature of 37°C, therefore it is considered to be clinically insignificant. It can only be reactive below 37°C and has an optimal

temperature of around 4°C. In the literature, they are known as cold reactive antibodies. When anti-M is an IgG antibody that is reactive at 37 °C and has a high or rising titer, it can be a clinically significant antibody. In pregnant women, they can cause intrauterine death of the fetus and fetal hydrops. In the newborn, it can cause severe hemolytic anemia at birth and prolonged anemia due to suppression of erythropoiesis.

Hemolytic disease of the newborn or fetal erythroblastosis is most commonly due to Rh D incompatibility with anti D antibodies, triggered by the D antigen. It was first reported by Levine et al. in 1941. 6 The availability of advanced antenatal strategies of early diagnosis, prophylaxis and treatment, the incidence of hemolytic disease of the newborn has been significantly reduced. However, there are other blood group incompatibilities that are

associated with hemolytic disease of the newborn such as Anti C, Anti Duffy, Anti Kid, Anti Kell and the MNS system of blood groups. 1,3

The incidence of severe hemolytic disease in the newborn due to anti-M is extremely low. Antibodies with anti M specificity usually IgM, have been reported to be detected in 10% of pregnant women with positive antibody screening. However 0.01-0.7% of pregnant women would trigger anti M IgG that can cross the placental barrier and cause varying degrees of hemolytic anemia in the fetus. 7,11 Due to the rarity, only a few cases have been presented and published in the literature.

We present a case of mother with the presence of anti M antibody delivered in our hospital. After birth the newborn was diagnosed with severe haemolytic anemia requiring red cell blood transfusion

CASE REPORT

28 year old mother ,40 weeks of gestation, admitted at our hospital with prelabor rupture of membranes and contraction.

During the examination, it was established that the process of labor has begun and the mother is at the active first stage of labor with a leakage of meconium amniotic fluid. On routine antenatal care the presence of anti M antibody has been detected, without a significant titer. Mother's hemoglobin(HgB) concentration was 116 g/L and blood group B Rh (+). Delivery was monitored by continuous cardiotocography (CTG). Despite the labor progression and cervical dilatation of 5 cm, the CTG recorded deep variable decelerations with signs of fetal distress. Because of fetal risk it a decision was made to perform emergency cesarian section. The newborn was male with birth weight of 3340 g . a 51 cm height and an Apgar score of 2/3. From the vital signs the newborn had only heart action which required neonatal resuscitation and intervention to begin breathing. After established breathing the newborn immediately cried, with a weak cry and distinctly pale skin color. Immediately after delivery, severe anemia was diagnosed with hemoglobin (Hgb) -47 g/L , hematocrit (Hct)- 0.12, erythrocytes (Er)-1.18. The newborn was transferred to a Tertiary Care Center and admitted to Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

The newborn was intubated, sedated and placed on mechanical ventilation. Blood sample tests were performed and the results show hemoglobin Hgb-40g/L ,

blood group AB Rh (+). The newborn received two units of red cell concentrates (RCC) and one unit of plasma without acute adverse reactions. At the control blood count the hemoglobin was Hgb-115 g/L. The newborn stayed in NICU for 7 days. After extubation and stabilization, he was transferred to the neonatal unit, where after 8 days he was discharged home with the following blood sampling parameters: hemoglobin Hgb-111g/l, erythrocytes $Er-3.62 \times 10^{12}/l$ and haematocrit Hct-32.6%.

Mother's blood sampling was sent to the Transfusion Institute for further tests and the presence of anti M antibody was confirmed, The recommendation was: a) to transfuse an anti M antigen negative concentrate if transfusion is required; b).The pre-transfusion tests should be performed with screening and identification for anti -erythrocyte antibodies and when requesting blood services the following should be specified: Sensibilisatio anti M.

Postnatal care was normal, with no need for blood transfusion. Third postoperative day the mother's was discharged home.

DISCUSSION

Clinically significant anti-M antibodies are rarity. Only a few cases have been presented and published in the literature. In pregnancy, they are usually detected due to the previous obstetrical complication. Our case is a 28 year old mother with her first pregnancy. During routine antenatal controls, the presence of M antibody was detected without a significant titer.

Screening for anti-M antibodies should not be done routinely. Screening and measurement of antibody titer is recommended only in case of previous pregnancy complications .

According to a study published in AJOG over a 15-year period, collected data from 175 pregnancies found to have anti M antibody at the Ohio State University and no severe hemolytic disease of the newborn was found. However, the authors of this study recommend that if anti-M is detected in a pregnancy with a low titer of < 1:8 without a history of prior pregnancy complications suggesting a hemolytic process, no further testing should be done except IAT (indirect antiglobulin test) in the 28 weeks to screen for other alloantibodies of red blood cells. In rare cases with an elevated initial titer 1:16 or a concerning obstetrical history, it is a recommendation to perform serial titers every 4 weeks and MCA Doppler

assessment. In the setting of rapidly rising titers and/or an elevated titer 1:64. Amniocentesis, cordocentesis, and possible intrauterine transfusion are recommended for elevated titers (1:64) with persistently elevated PSV on MCA Doppler. (8)

In the literature there is a case, a grandmultiparous 39 year old woman, of 38 weeks with the presence of M antibody and history of recurrent pregnancy loss (7 abortions), delivered a male infant via emergency lower segment caesarean section due to acute fetal distress with severe hemolytic disease. Throughout the pregnancy she was on thromboprophylaxis with subcutaneous enoxaparin as part of the management for thrombophilic risk due to her history of recurrent pregnancy loss and confirmed thrombophilia (mild protein S deficiency). Although thrombophilia was considered as the cause of recurrent abortions, the case raises suspicion that the possibility of anti-M antibody causing spontaneous abortions cannot be excluded. (9)

Thirty-three newborns with HDFN due to anti-M and one due to anti-N have been reported in Japanese literature from 1975-2013. The average titer was 1:64 and in ten mothers it was 1:16 or less. 5 newborns (15%) of the total number were stillborn or died immediately after delivery, and 21 (72%) of the 29 survivors had severe hemolytic disease and/or fetal hydrops. (10)

Based on previous studies, as in our case, if a mother has IgG anti M, it is recommended to do an antibody titer at the beginning of pregnancy. If the antibody titer is 1:8 and without a history of previous complications in pregnancy that indicate hemolytic disease, no additional testing should be done. The antibody titer should repeat at 28 weeks. If the initial titer is elevated, serial titers should be performed every 4 weeks. Measurement of MCA PSV in fetuses at risk for anemia provides an accurate, noninvasive clinical test for predicting fetal anemia. Elevated titers above 1:64 require invasive diagnostics assessment and treatment same as RhD alloimmunization protocols.

After birth the mother's should have a postnatal care, if there is a need of blood products transfusion it should be done in consultation with a transfusionist and anesthesiologist. During maternal red cell transfusion, M antigen negative concentrate crossmatch/compatible with indirect antiglobulin test (IAT) should be given. We need to be aware for clinically significant antibodies. Transfusing blood products without considering blood

group antigens may result in hemolysis or other side effects and posttransfusion reactions.

CONCLUSION

Presence of M antibody can be clinically significant if it is reactive at a temperature of 37 degrees. It can cause severe hemolytic disease in a newborn. Antenatally, if M antibody is detected, it is necessary close monitoring of the mother. Obstetricians and pediatricians should be aware of the possible severe complications in the fetus and newborn with anti-M alloimmunization and be prepared for the possible treatment of cases with intrauterine blood transfusion or transfusion immediately after delivery.

REFERENCES

1. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 12, The MNS blood group
2. ACOG Practice Bulletin No 192: Management of Alloimmunisation during pregnancy. 2018.
3. Daniels G. Human blood groups. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing, 2013
4. Geoff Daniels, Marion E. Reid. Blood groups: the past 50 years. February 2010. Willey Online Library
5. International Society of Blood Transfusion (ISBT). Red cell immunogenetics and blood group terminology. 2020. Available online: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>
6. Reid ME. MNS blood group system: a review. *Immunohematology*. 2009;25(3):95-10
7. Arora S, Doda V, Maria A, Kotwal U, Goyal S. Maternal anti-M induced hemolytic disease of newborn followed by prolonged anemia in newborn twins. *Asian J Transfus Sci*. 2015;9(1):98-101. doi:10.4103/0973-6247.150968
8. Stetson B, Scrape S, Markham K. Anti-M Alloimmunization: Management and Outcome at a Single Institution. *Am J Perinatol Reports*. 2017;07(04):e205-e210. doi:10.1055/s-0037-1607028
9. H. MN, M.N. NH, M.Y. S, A.R. NSA, M. R, W.Z. A. Anti-M induced severe haemolytic disease of foetus and newborn in a Malay woman with recurrent pregnancy loss. *Malays J Pathol*. 2017;
10. Yasuda H, Ohto H, Nollet KE, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: A case report and review of the Japanese lit-

erature. *Transfus Med Rev.* 2014;28(1):1-6. doi:10.1016/j.tmr.2013.10.002

11. Kornstad L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy. Frequency and clinical significance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:431-6.
12. Levine P, Vogel P, Katzin EM, Burnham L. Pathogenesis of erythroblastosis fetalis: Statistical evidence. *Science* 1941;94:371-2.
13. Shah SP, Kalgutkar SM, Sawant RB, Deshpande AS. Anti-M antibodies: Biphasic (reactive at room temperature and at 37°C): A case series. *Asian J Transfus Sci* 2016;10:159-60.
14. Lopez GH, Hyland CA, Flower RL. Glycophorins and MNS blood group system: a narrative review. *Ann Blood* 2021;6:39. doi:10.21037/aob-21-9
15. Duro EA, Desalvo L, Kuret S. Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-m antibodies. *Iran J Pediatr.* 2013;(5): 607-608

DRAVET SYNDROME- CASE REPORT

Nikola Kjulafkovski¹, Danilo Nonkulovski², Aspazija Sofijanova², Vankover Manchev³, Lejla Muaremoska Kanzoska²

¹PHI"General Hospital"-Veles R.N.Macedonia

²PHI" University Clinic for Pediatric Diseases"-Skopje R.N.Macedonia

³PHI "General Hospital"- Strumica, R.N.Macedonia

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 382-385

ABSTRACT

Dravet syndrome is considered as a developmental and epileptic encephalopathy .It is a rare form of epilepsy that affects approximately 0.17% of all epilepsies or 1:15700 individuals. Mostly so called de novo mutation in SCN1A gene is found in 80-90% of cases of Dravet syndrome but the mutations in other genes that are also responsible for sodium ion channels can be found too. This syndrome is characterized with early seizures onset with hyperthermia as a seizure trigger , recurrent and prolonged generalized tonic-clonic or hemiconvulsive seizures, normal development, normal neurological exam and normal or nonspecific MRI and EEG findings at onset of seizures , evident motor and cognitive disability by 18-60 months and no response to first line antiepileptic drugs. Early diagnosis and early treatment is essential for the positive outcome. Multidisciplinary access plays a big role in the treatment. There is no cure for Dravet syndrome. Seizures control with two or more antiepileptic drugs and prolongation of developmental disabilities are the main goal for the treatment

INTRODUCTION

Dravet syndrome (DS) is a rare form of intractable epilepsy that affects 1:15700 individuals in USA. (Wu2015) and represents an estimated 0.17% of all epilepsies [1].

It belongs in the group of SCN1A Mutation - related disorders such as:

- Familial Hemiplegic Migraines (FHM)
- Febrile seizures (FS), febrile seizures +, (FS+)
- General epilepsy with febrile seizures + (GEFS+)
- Intractable Childhood Epilepsy with generalized Tonic-Clonic Seizures (ICE-GTC).

Until 1989 few synonyms were in use for Dravet syndrome:

- Epilepsy with polymorphic seizures
- Polymorphic epilepsy of infancy (PMEI)
- Severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI)
- Severe myoclonic epilepsy of infancy-borderline (SMEI-B)

The Dravet syndrome is clinical diagnosis. According Rosander in 2015 Dravet syndrome is associated with a mutation in the SCN1A gene in 80-90% of cases. But the presence of a mutation of the SCN1A gene alone without clinical symptoms is not sufficient for the diagnosis, nor does the absence of mutation can exclude the diagnosis.

There are other genes associated with Dravet syndrome such as SCN2A, SCN1B, SCN8A, GABRA1, PCDH19, GABRG2 and STXBP1, but the clinical presentation is atypical. This mutation is not often inherited from the parents and is considered as “de novo” mutation. This “new” mutation includes missense, nonsense, frameshift, duplication/deletion and splice site mutations. Mosaicism has been associated with Dravet syndrome too. [2,3,7]

These genes are responsible for the normal function of Sodium ion channels which are located in the cell membrane and regulate the movement of sodium ions into and out of the cell and the propagations of the electrical signals along neurons in the same time. That makes them the critical part of every tissue that requires electrical signals like heart and the brain. That’s why the Dravet syndrome is considered a “channelopathy”. Since this syndrome due to seizures, is regarded as brain disorder, it is considered as a developmental and epileptic encephalopathy (DEE). As a DEE, Dravet syndrome belongs in the group of severe epilepsies characterized with frequent and difficult to treat seizures and significant delays in child development. [3,6]

According to the 2017 consensus of North American neurologist with expertise in Dravet syndrome the Dravet syndrome presentation is characteristic and unique and include:[4]

In first 2 years of life

- Typical seizure onset in the first 18 months of life, average in 5,2
- Recurrent and prolonged generalized tonic-clonic or hemiconvulsive seizures
- Appearance of myoclonic seizures by age of 2, later followed by obtundation status, focal seizures with impaired awareness and atypical absence seizure
- Hyperthermia is most often trigger for seizures. Other triggers are, visual effects, stress, bowel movements etc
- Normal development, normal neurological exam and normal or nonspecific MRI and EEG findings at onset of seizures

In older children and adults

- Persisting seizures which may be prolonged but Status epilepticus is less frequent or absent by young adulthood
- Hypothermia as a seizure trigger declines with aging

- Seizure exacerbation with use of sodium ion channel blockers
- Evident intellectual disability by 18-60 months
- Ataxia, Hypotonia, crouched gait and impaired dexterity
- Normal MRI or MRI with signs of mild generalized atrophy and/or hippocampal sclerosis

EEG may show diffuse background slowing with multifocal and/or generalized interictal discharges [4]

Clinical diagnosis criteria for Dravet syndrome include at least 4 of the following conditions

Normal development before seizure onset

- Two or more febrile or afebrile seizures in the first year of life
- Seizure type- myoclonic, hemiclonic or generalized tonic-clonic seizures
- Two or more prolonged seizures (> 10min)
- No response to first line antiepileptic drugs with continued seizures after 2nd year of life

Genetic testing via an epilepsy panel should be considered in patients with one of previously described conditions.[5]

Early diagnosis is crucial for proper treatment and achieving the best results. Getting a best possible seizure control is important for the improvement of child’s development. Usually seizure treatments consist of 2 or more antiepileptic drugs, but the complete seizure freedom cannot always be reached. Various medications are approved for seizure treatment in Dravet syndrome: Clobazam (Frisium), Topiramate (Topamax), Valproic acid (Depacine), Stiripentol (Diacomid), Fenfluramine (Fintepla) and Cannabidiol (Epidolex).

It is important to avoid so-called sodium ion channel blockers like Carbamazepine (Tegretol), Oxcarbazepine (Trileptal), Phenytoin (Dilantin), Fosphenytoin (Prodilantin), Lamotrigine (Lamal) and Rufinamide (Banzel) because they can worsen seizures. Also the drugs like Vigabatrin (Sabryl) and Tiagabine (Gabatril) can increase the myoclonic seizures frequency.

A ketogenic diet, diet high in fats and low in carbohydrates also may be beneficial in some patients with Dravet syndrome.[4]

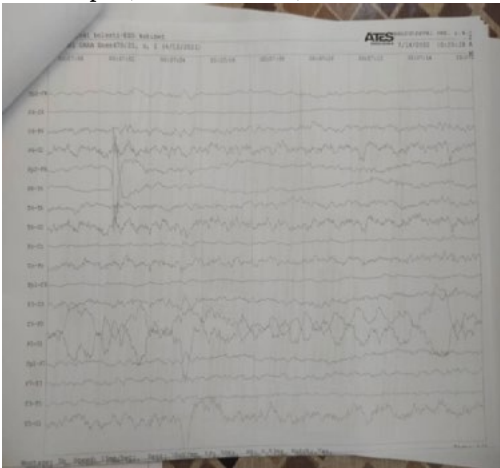
A multidisciplinary team is needed to treat all motor and cognitive development disabilities which can develop in Dravet syndrome and can affect child and their family

Children with Dravet syndrome normally achieve adult age. However they have an increasing risk for Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) [2].

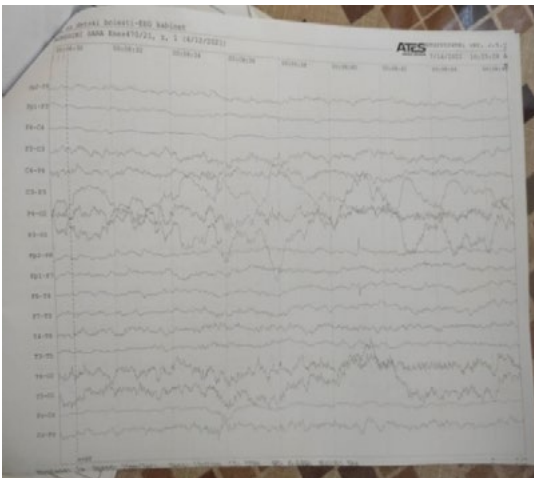
With aging the decline in cognitive function stabilizes and varies from mild to profound, seizures tend to decrease in frequency and duration and the gait abnormalities looks to worsen, so the most teenagers and adults with Dravet syndrome are dependent on their families and caregivers[7].

CASE REPORT

We are presenting a 16 Month old female child who is regularly followed in our neurological ambulance from 3 weeks of age with Dg/ Epilepsy (G40). The child initially came because of few successive prolonged febrile seizure attacks. By initial check up neurological status was in normal range for the age and EEG was with right sided focus and ablated waves (Pict.1 and Pict.2). Treatment with Kepra(levotiracetam) was initiated.



Pict. 1



Pict. 2

In the period until the next check up there were two additional seizures attacks. The second check up was at the age of 2 months with normal neurological status for the age and normal EEG. The third control was at the age of 3 months. Because of persistence of seizures despite antiepileptic drug the second antiepileptic drug Depacine (Valproic acid) was added and additional investigations (MRI, genetic panel) was ordered.

The MRI was performed by 4 month of age and was without pathological findings

In Genetic test a mutation in gene SCN2A was isolated which goes in favor in Epileptic encephalopathy or atypical Dravet syndrome

The multidisciplinary access with defectologist and physical medicine specialist was started. By age of 8 Months physical medicine specialist reported that child tried to turn around, she didn't use her hands for support, didn't seat alone, couldn't communicate and didn't follow with her eyes. After one month of physical therapy she was able to use her hands for support.

Last control was at age of 15 months. The parents didn't report new seizures attack. EEG was with ablated brain activity.

DISCUSSION

The seizures onset was in the first month of age and they were associated with fever and prolonged. The EEG was irregular on the first check up and the development delay is recognized in first year of life. The seizures control with one antiepileptic drugs wasn't good. The MRI was without pathological signs. All these symptoms suggest for Dravet syndrome but are not typical which is confirmed with the genetic test that shows the mutation of SCN2A gene that is responsible for atypical Dravet syndrome.

The SCN2A gene is located on chromosome 2 and encodes a sodium membrane channel Na (v)1.2. which is important for initializing and transmitting of neural signals. SCN2A is expressed in myelinated nerve fibres in the early development and later in nonmyelinated nerve axons. Pathogenic variants of this gene is associated with Developmental and epileptic encephalopathy 11, episodic ataxia type 9, and with seizures, benign, familiar, infantile, type 3. Mutations in SCN2A gene mostly affected the early developmental period but some are find as reasons for neurological diseases with late onset or combination of both.

The variant c.5645G>C,p.(Arg1882Pro) in exon 28 of SCN2A gene is a missense variant which at the protein level 1882 causes the replacement of the amino acid arginin with prolin. This amino acid replacement was previously described in the literature as a de novo mutation in heterozygote form in patients with severe epilepsy with congenital disability.

Direct DNA sequencing confirmed the detected variant c.5645G>C in SCN2A gene in our patient but didn't show its presence in parents which sugges de novo mutation.

Additionally the mutation in CRYGD gene is detected in our patient and her parents too. This gene is responsible for few types of cataract.

By the age of 12 Months seizure control is achieved with the combination of Levotirecitam and Valproic acid. Some motoric improvement is also achieved with physical therapy.

CONCLUSION

Dravet syndrome is a developmental and epileptic encephalopathy (DEE). Early diagnosis and early treatment is essential for the positive outcome. Multidisciplinary access plays a big role in the treatment. That's why every patient with prolonged seizures associated with fever or not, which onset is in the first year of age should be tested for Dravet syndrome.

There is no cure for Dravet syndrome. Seizures control with two or more antiepileptic drugs and prolongation of developmental disabilities are the main goals for the treatment

REFERENCES

1. Wu.E et Al.(2015) Incidence of Dravet syndrome in a US Population, *Pediatrics* 136(5):pp1310-e1315
2. Cooper, M.S, et al. (2016) Mortality in Dravet syndrome , *Epilepsy research* 128/2016:pp42-47
3. Skluzacek et al.(2011) Dravet syndrome and parent associations: The IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaption and grief, *Epilepsia* 52/2011,Suppl 2,pp95-101
4. Wirrell EC, Laux I, Donner E, Jette N, Khupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M. Berg AT, Optimazing the diagnosis and management of Dravet syndrome:recommendations from a North American consensus panel, *Pediatric Neurology* 2017, 68.pp18-34.

e3

5. Rilstone JJ,Coelho FM, Minasian BA, Andrade DM. Dravet syndrome:seizure control and gait in adults with different SCN1A mutations. *Epilepsia* 2012,53, pp14212-1428
6. Stem cells Reveal New Epilepsy Mechanism for Dravet syndrome, *Annals of Neurology*, September 2013,74,pp.128-139
7. A.Brunklaus,R.Ellis, E.Reavey,G.H. Forbes, S.M. Zuberi(2012)Prognostic,clinical and dempgraphic feutures in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*,2012,pp.2329-2336

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

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

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore”, cilën mund ta gjeni në www.icmje.org.

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

INFORMATION FOR AUTHORS

These guidelines are in accordance with the
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted
to Biomedical Journals”

(The complete document appears at www.icmje.org)

Medicus is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The Journal is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

The language of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

Manuscripts should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,
No 16, 1200 Tetovo,
Email: 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.

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. Metodat & 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 rishqyrta duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

2. a) Statistikat: Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përm-bledhni shkurtime vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjig në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence Interval -

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

2. a) Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

3. Results: This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

3. Tables: Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Bëni përshkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë men-don për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

3. Tabelat: Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

4. Diskutimi: Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

5. Referencimi: Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

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. *Pediatria sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. *Pediatria*, 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. Formati 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).

