

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 24 (1) · 2019

Original scientific paper

- 7 EVALUATION OF THE GENEXPERT MTB/RIF ASSAY FOR RAPID DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND DETECTION OF RIFAMPICIN RESISTANCE IN RESPIRATORY SPECIMENS**
Zorica Nanovic¹, Biljana Shurbevaska-Boneva¹, Gorica Breskovska², Biserka Kaeva Jovkovska², Sasho Panov³, Milena Petrovska⁴
- 13 TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (TIA): A CLINICAL MODEL OF ISCHEMIC TOLERANCE IN THE BRAIN**
Petrov Igor, M.D., PhD. Barbov Ivan, M.D., PhD. Baneva Natalija, M.D., PhD. Kerala Coskun M.D.
- 17 ПОЈАВАТА НА ПОСТ 5АРИ СИНДРОМ КАЈ ТРЕТМАН НА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА ХИПЕРПЛАЗИЈА СО 5 АЛФА РЕДУКТАЗА ИНХИБИТОРИ**
Маја Софронијевска Главинов¹, С Јовевска², Михаил Кочубовски³
- 24 CULTURE DEPENDENT ANALYSIS OF GENITAL MICROBIOTA IN REPRODUCTIVE AGE-WOMEN WITH NORMAL, INTERMEDIATE VAGINAL FLORA AND BACTERIAL VAGINOSIS**
Kornelija Trajkova¹, Milena Petrovska², Biljana Curcic²
- 29 ЕФЕКТОТ НА ЈОНИЗИРАНАТА ВОДА ЗБОГАТЕНА СО ГЛУТАТИОН И ВИТАМИН С ВРЗ КОНЦЕНТРАЦИЈАТА НА ТРИГЛИЦЕРИДИ И ХОЛЕСТЕРОЛ ПРИ АКУТЕН ХИПЕРТЕРМИЧКИ СТРЕС КАЈ БЕЛИОТ ЛАБОРАТОРИСКИ СТАОРЕЦ**
Мајлинда Адеми¹, Ицко Ѓорѓоски², Илберт Адеми³

Professional paper

- 36 СЛАБ ВИД И СЛЕПИЛО КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СПОРЕД ICD-10 НА КЛИНИКА ЗА ОЧНИ БОЛЕСТИ ЗА ПЕРИОД ОД 3 ГОДИНИ**
Милена Голубовиќ, Емилија Ѓошевска Даштевска, Наташа Трпевска Шекеринов
- 42 EARLY VARICOCELE DETECTION IN PREVENTION OF MALE INFERTILITY**
Ilbert Ademi¹, Adnan Vrajnko¹, Adnan Xhabiri¹, Nevzat Elezi², Bekim Ismaili², Majlinda Ademi³
- 46 ЕФИКАСИТЕТИ НДЕРМЈЕТ ТЕРАПИСЕ ТРЕШЕ DHE КАТЕРШЕ НЕ ЧРРЕНЈОСЈЕН Е ИНФЕКСИОНИТ МЕ HELICO BACTER PYLORI**
Nexhibe Nuhii¹, Driton Selmani¹, Enis Rexhepi², Sahmedin Sali¹, Sefedin Bilalli²
- 53 ЗАСТАПЕНОТ И ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ПИЛОНОИДАЛЕН СИНУС ВО ОПШТА БОЛНИЦА „ФЕРИД МУРАД“ -ГОСТИВАР ВО ПЕРИОД ОД 2014-2018**
Аднан Врјанко, Ѓафур Мемети, Јакуп Јакупи, Стојан Давидовски, Илберт Адеми, Ѓази Мустафа, Скендер Велији, Наим Исмаили, Аднан Цабири, Ѓази Селими
- 57 РАНА ДЕТЕКЦИЈА НА ХИПОКСИЧНИ СОСТОЈБИ КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА**
Мартиновска Искра, Исмаили Б., Деловска-Стојкова В., Гулева Ј., Михајловиќ-Димовска Б., Калајџиева-Зип М., Исљами-Поџеста Б., Беќири Љ.
- 61 TSH SCREENING SI METODE E VLERESIMIT TE PROBLEMEVE TE GJENDRES TIROIDE NE SHTATZANI**
Ilda Ndreko
- 63 BLOOD PROFICIENCY TESTING AS AN EXTERNAL QUALITY CONTROL OF THE LABORATORY PERFORMANCE**
Ekrem Ismani, Tatjana Makarovska Bojadjeva
- 68 ACCURACY OF TWO METHODS OF WORKING LENGTH DETERMINATION IN ENDODONTICS**
Isni Redzeqi¹, Marijana Mircheska², Baftijari F³, Popovska Lidija¹
- 75 MANAGING OF AC DISLOCATION GRADE III OR IV WITH SURGICAL THIGHT ROPE SYSTEM TREATMENT, A RETROSPECTIVE STUDY IN THE PERIOD OF 2015 TO 2018**
Doc. Dr.Kostov Hristijan, MD, PD¹; Dr.A.Gavrilovski, MD, PD²; Dr.A.D.Gavrilovska, MD³; Dr.J.Ciriviri, MD,PD⁴
- 79 ANEMIA GRAVIDARE - TRAJTIMI**
Zamira Bexheti¹, Nasir Behxheti¹, Gazmend Zylbeari¹, Mimoza Baftijari¹
- 82 THE ROLE OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN PROGRES OF CHRONIC RENAL FAILURE**
Mirlind Behxheti¹, Lutfi Zylbeari¹

Review

- 87 MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS IN P1 SEGMENT OF THE POSTERIOR CEREBRAL ARTERY**
Selim Çerkez¹, Sadi Bexheti^{1,2}, Valvita Reçi¹, Antigona Kabashi³, Agon Turkaj⁴
- 94 IMPACT OF THE SOCIOECONOMIC STATUS ON ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**
Veton Ademi¹, Lutfi Zylbeari¹, Ibrahim Behluli²

Case report

- 103 АТИПИЧЕН СПИТЦ НЕВУС ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ**
Силвија Дума¹, Ѓорѓе Цокиќ², Христина Брешковска²
- 107 THE BILIARY TRACT OCCLUSION WITH GALLSTONES**
Ilber Besimi^{1,2}, Nevzat Elezi³, Bekim Ismaili², Florin Besimi^{1,2}, Nagip Rufati^{1,2}





Original scientific paper

- 7 EVALUATION OF THE GENEXPERT MTB/RIF ASSAY FOR RAPID DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND DETECTION OF RIFAMPICIN RESISTANCE IN RESPIRATORY SPECIMENS**
Zorica Nanovic¹, Biljana Shurbevska-Boneva¹, Gorica Breskovska², Biserka Kaeva Jovkowska², Sasho Panov³, Milena Petrovska⁴
- 13 TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (TIA): A CLINICAL MODEL OF ISCHEMIC TOLERANCE IN THE BRAIN**
Petrov Igor, M.D., PhD. Barbov Ivan, M.D., PhD. Baneva Natalija, M.D., PhD. Kerala Coskun M.D.
- 17 ПОЈАВАТА НА ПОСТ 5АРИ СИНДРОМ КАЈ ТРЕТМАН НА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА ХИПЕРПЛАЗИЈА СО 5 АЛФА РЕДУКТАЗА ИНХИБИТОРИ**
Маја Софронијевска Главинић¹, С Јовевска², Михаил Кочубовски³
- 24 CULTURE DEPENDENT ANALYSIS OF GENITAL MICROBIOTA IN REPRODUCTIVE AGE-WOMEN WITH NORMAL, INTERMEDIATE VAGINAL FLORA AND BACTERIAL VAGINOSIS**
Kornelija Trajkova¹, Milena Petrovska², Biljana Curcic²
- 29 ЕФЕКТОТ НА ЈОНИЗИРАНАТА ВОДА ЗБОГАТЕНА СО ГЛУТАТИОН И ВИТАМИН С ВРЗ КОНЦЕНТРАЦИЈАТА НА ТРИГЛИЦЕРИДИ И ХОЛЕСТЕРОЛ ПРИ АКУТЕН ХИПЕРТЕРМИЧКИ СТРЕС КАЈ БЕЛИОТ ЛАБОРАТОРИСКИ СТАОРЕЦ**
Мајлинда Адеми¹, Ицко Ѓоргоски², Илберт Адеми³

Profesional paper

- 36 СЛАБ ВИД И СЛЕПИЛО КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СПОРЕД ICD-10 НА КЛИНИКА ЗА ОЧНИ БОЛЕСТИ ЗА ПЕРИОД ОД 3 ГОДИНИ**
Милена Голубовиќ, Емилија Ѓошевска Даштеvsка, Наташа Трпевска Шекеринов
- 42 EARLY VARICOCELE DETECTION IN PREVENTION OF MALE INFERTILITY**
Ilbert Ademi¹, Adnan Vrajnko¹, Adnan Xhabiri¹, Nevzat Elezi², Bekim Ismaili², Majlinda Ademi³
- 46 ЕФИКАСИТЕТИ НДЕРМЈЕТ ТЕРАПИСЕ ТРЕШЕ ДНЕ КАТЪРСНЕ НЪ СРРЪНЈОСЈЕН Е ИНФЕКЦИОНИТ МЕ HELICO BACTER PYLORI**
Nexhibe Nuhii¹, Driton Selmani¹, Enis Rexhepi³, Sahmedin Sali¹, Sefedin Bilalli²
- 53 ЗАСТАПЕНОТ И ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ПИЛОНОИДАЛЕН СИНУС ВО ОПШТА БОЛНИЦА „ФЕРИД МУРАД“ -ГОСТИВАР ВО ПЕРИОД ОД 2014-2018**
Аднан Брајнко, Гафур Мемети, Јакуп Јакупи, Стојан Давидовски, Илберт Адеми, Гази Мустафа, Скендер Велији, Намис Исмаили, Аднан Џабири, Гази Селими
- 57 РАНА ДЕТЕКЦИЈА НА ХИПОКСИЧНИ СОСТОЈБИ КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА**
Мартиновска Искра., Исмаили Б., Деловска-Стојкова В., Гулева Ј., Михајловиќ-Димовска Б., Калајиева-Зип М., Исљами-Поџеста Б., Беќири Љ.
- 61 TSH SCREENING SI METODE E VLERSIMIT TE PROBLEMEVE TE GJENDRES TIROIDE NE SHTATZANI**
Ilda Ndreko
- 63 BLOOD PROFICIENCY TESTING AS AN EXTERNAL QUALITY CONTROL OF THE LABORATORY PERFORMANCE**
Ekrem Ismani, Tatjana Makarovska Bojadjieva
- 68 ACCURACY OF TWO METHODS OF WORKING LENGTH DETERMINATION IN ENDODONTICS**
Isni Redzepe¹, Marijana Mircheska², Baftijari F³, Popovska Lidija¹
- 75 MANAGING OF AC DISLOCATION GRADE III OR IV WITH SURGICAL THIGHT ROPE SYSTEM TREATMENT, A RETROSPECTIVE STUDY IN THE PERIOD OF 2015 TO 2018**
Doc. Dr.Kostov Hristijan, MD, PD¹; Dr.A.Gavrilovski, MD, PD²; Dr.A.D.Gavrilovska, MD³; Dr.J.Ciriviri, MD,PD¹
- 79 ANEMIA GRAVIDARE – TRAJTIMI**
Zamira Bexheti¹, Nasir Behxheti¹, Gazmend Zylbeari¹, Mimoza Baftijari¹
- 82 THE ROLE OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN PROGRES OF CHRONIC RENAL FAILURE**
Mirlind Behxheti¹, Lutfi Zylbeari¹

Review

- 87 MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS IN P1 SEGMENT OF THE POSTERIOR CEREBRAL ARTERY**
Selim Cerkezli¹, Sadi Bexheti^{1,2}, Valvita Reçi¹, Antigona Kabashi³, Agon Turkaj⁴
- 94 IMPACT OF THE SOCIOECONOMIC STATUS ON ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**
Veton Ademi¹, Lutfi Zylbeari², Ibrahim Behluli³

Case report

- 103 АТИПИЧЕН СПИТЦ НЕВУС ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ**
Силвија Дума¹, Ѓорѓе Џокиќ², Христина Брешковска³
- 107 THE BILIARY TRACT OCCLUSION WITH GALLSTONES**
Ilber Besimi^{1,2}, Nevzat Elezi³, Bekim Ismaili³, Florin Besimi^{1,2}, Nagip Rufati^{1,2}

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

Editorial Board

Medical Journal

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 24 (1) · 2019

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD, PhD

Redaktorët

Dr. Sci. Besnik Bajrami, Boston, SHBA

Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë

Prof. Dr. Kastriot Haxhirexha, Tetovë Maqedoni - Dekan i

Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë

Doc. Dr Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

Editors

Besnik Bajrami, MD, PhD, Boston, USA

Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kastriot Haxhirexha, MD, PhD, Tetovo, Macedonia - Dean of

Faculty of Medical Sciences - Tetovo

Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA

Prof. Dr. Alex Leventa, Jerusalem, Izrael

Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi

Prof. asoc. dr. Avdyl Krasniqi, Prishtinë, Kosovë

Prof. dr. sci. Kirk Milhoan, Texas, SHBA

Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani

Prof. dr. sci. Alfred Priftanji, Tiranë, Shqipëri

Prof. dr. sci. Naser Ramadani, Prishtinë, Kosovë

Prof. dr Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari

Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni

Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni

Prof. dr Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri

Prim. dr Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi

Prof. dr Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë

Dr. Sc. Spec. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Dr. Sc. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni

Editorial Board

Nobel Laureate Ferid Murad, MD, PhD, Houston, USA

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA

Alex Leventa, MD, PhD Jerusalem, Israel

Sedat Ustundağ, Edirne, Turkiye

Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA

Minir Hasani, MD, PhD, Germany

Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania

Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria

Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania

Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro

Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Bordi Këshillëdhënës

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

Sekretariati i redaksisë

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

Këshilli Botues

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

Dizajni & Pamja

Aleksandar Kostadinovski

Shtypur në

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë
Revista shperndahet falas

Advisory Board

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

Editorial Secretariat

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

Editorial Council

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

Design & Layout

Aleksandar Kostadinovski

Printed in:

Print House "Pruf Print", Skopje

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

EVALUATION OF THE GENEXPERT MTB/RIF ASSAY FOR RAPID DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND DETECTION OF RIFAMPICIN RESISTANCE IN RESPIRATORY SPECIMENS

Zorica Nanovic¹, Biljana Shurbevaska-Boneva¹, Gorica Breskovska², Biserka Kaeva Jovkovska², Sasho Panov³, Milena Petrovska⁴

¹Institute of lung diseases and tuberculosis – Skopje, Republic of Macedonia

²University Clinic of pulmonology and allergology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, Republic of Macedonia

³Laboratory for Molecular Biology, Institute of Biology, Faculty of Sciences, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, Republic of Macedonia

⁴Institute of microbiology and parasitology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia

* Corresponding author: Zorica Nanovic, znanovic@hotmail.com

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 7-12

ABSTRACT

Objective. The challenge of early and accurate diagnosis of tuberculosis (TB) took advantage several years ago, by World Health Organization – endorsement of molecular assays for simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and resistance to anti-tuberculous drugs. In this study we assess the performance of GeneXpert MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA; Xpert) on respiratory specimens.

Material and methods. We examined 156 respiratory samples by conventional methods (fluorescence microscopy, solid culture medium, drug susceptibility test=DST) and Xpert. Statistical evaluation of Xpert, smear and culture tests and their comparisons were performed using XLSTAT software add-on for Excel 2016.

Results. Out of 156 respiratory samples, 141 (90.38 %) were Xpert positive and 86 (55.13 %) were acid-fast-bacilli (AFB) positive. The quantitative Xpert results significantly correlate with smear positivity status (Linear regression test, $p < 0.001$). Xpert detected rifampicin-resistance in one sample, being discordant with conventional DST in another one. Compared with culture as a reference test, sensitivity of Xpert was 90.38% (85.76 - 95.01; 95% CI), and of smear microscopy was 55.13% (47.32-62.93; 95% CI). Xpert sensitivity in smear-positive samples was 97.67% (94.49-100.00; 95% CI) and in smear-negative samples was 81.43% (72.32-90.54; 95% CI). Xpert identified additional 57 smear-negative culture-positive samples, increasing the TB detection rate by 35.26% compared to smear microscopy (Xpert added value, Δ Xpert vs smear).

Conclusions. Xpert assay offers undoubted advantage in early diagnosis of pulmonary TB, particularly in smear-negative cases. A dose of cautiousness is needed when considering rifampicin-resistance results and should be improved by introducing the genome sequencing methods.

Key words: pulmonary tuberculosis, molecular test, GeneXpert MTB/RIF

INTRODUCTION

Worldwide, tuberculosis (TB) remains one of the top 10 causes of death and the leading cause of a single infectious agent [1]. The early and accurate diagnosis of TB enables starting a prompt treatment, being the crucial step of infection control and interrupting the chain of infection.

The conventional diagnostic procedures – smear

microscopy and culture-confirmation – have limited performance, due to low sensitivity and long time needed for bacteriological confirmation of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC), respectively.

The challenge of diagnosing TB took advantage several years ago when the World Health Organization (WHO) endorsed two of nucleic acid amplification tests (NAAT)

as a sensitive and rapid diagnostic tool for TB [2, 3]. Furthermore, these molecular tests enable simultaneous detection of resistance to isoniazid (INH) and rifampicin (RIF) – the two most important anti-tuberculous first-line drugs for less than 24 hours.

The implementation of molecular diagnostic procedures recommended by WHO in our country started in late 2014. According to the 2016 European Centre for Diseases Control and Prevention report on TB, 36.7 % of all pulmonary TB (PTB) cases registered in 2014 in the Republic of Macedonia were smear-negative on microscopy. It represents unsatisfactory sensitivity for a country pretending to achieve the threshold for low-incidence countries, i.e. under 10/100 000 population [4].

Assuming that the majority of TB cases are PTB (~ 80 %), we decided to examine the performance of molecular tests on respiratory samples [1, 4]. For the purpose of this study, we used the GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, USA) and assess its performance on respiratory samples, with a particular accent on smear-negative cases.

MATERIAL AND METHODS

Study design. From January 2016 through December 2017 we carried out a prospective observational study at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis – Skopje (ILD/TBS), to evaluate the performance of GeneXpert MTB/RIF assay in patients with PTB. During this period 1889 respiratory and 420 non-respiratory specimens from patients with clinical and/or radiological suspicion for TB were examined with the above molecular assay, along with smear microscopy and mycobacterial culture. Complete microbiological processing of specimens took place at National referral mycobacteriology laboratory, which is an integral part of ILD/TBS. For the purpose of this study, we enrolled in consecutive manner patients aged ≥ 16 , capable of obtaining informative consent and who underwent HIV-testing advisory interview. The main inclusion criteria were: 1. Processing the same respiratory sample by fluorescence microscopy, solid culture medium (Löwenstein-Jensen = LJ) and molecular test (GeneXpert MTB/RIF = Xpert), and 2. Bacteriological confirmation of MTBC in culture. We excluded patients in whom molecular assay and conventional bacteriological analyses were done in different respiratory samples.

The study was approved by the local Ethic committee of the Faculty of Medicine, of Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

Clinical samples and microbiological diagnosis of TB. Respiratory specimens consisted of two expectorated samples of sputum or one of tracheal/bronchial aspirate. After decontamination with N-acetyl-L-cysteine-NaOH, the concentrated sediment was used for preparing smears for fluorescent microscopy (Auramine-O Fluorochrome Acid-fast Stain Procedure) and inoculated in solid culture medium (LJ). Inoculation in liquid culture medium was used as an add-on method, depending on current availability (BACTEC MGIT 960, Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD). Positive cultures were identified as MTB by MGIT TBc Identification Test (Becton Dickinson, USA) and conventional drug susceptibility testing (DST) was performed by agar proportion method on LJ medium (for INH, RIF, ethambutol = EMB and streptomycin = SM). GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA, version G4), a real-time PCR method for detection of MTBC and RIF resistance, was performed following the manufacturer's manual. A molecular test based on DNA-STRIP technology for identification of MTBC and detection of RIF and INH resistance – i.e. GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience, GmbH, Germany, VER 2.0) – was used according to manufacturer's recommendation as an add-on method in RIF-resistant samples. Regarding the sputum samples, participants were invited to obtain two samples, the first one being the early morning sputum sample. Fluorescence smear microscopy and culture in the solid medium were performed in both samples, while Xpert and culture in liquid medium were performed only in early morning sample. For the purpose of this study and statistical analysis, we used the microbiological results in early morning sample of sputum.

The procedure of collecting clinical samples and bacteriological diagnostic protocol for mycobacteria were performed following the standardized protocols, described in details elsewhere [5-9].

Statistical evaluation of Xpert, smear and culture tests and their comparisons with confidence intervals at 95% (95% CI) were performed using XLSTAT software add-on for Excel 2016.

RESULTS

A flow-chart of the study is presented in Fig.1: out of 2314 tests performed, five were excluded because of the invalid result. Among 2309 samples of Xpert with a valid result, 420 were non-respiratory specimens and therefore were not included in the study, while 1889 were respiratory specimens (i.e. sputum, and bronchial/tracheal aspirate)

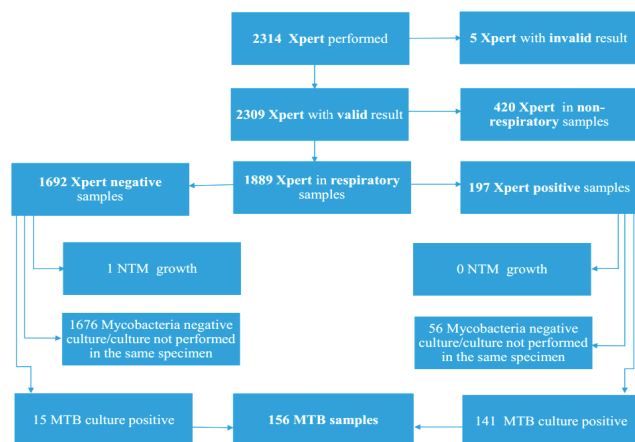


Figure 1. Flow-chart of the study. MTB, Mycobacterium tuberculosis; NTM, Non-Tuberculous Mycobacteria; Xpert, GeneXpert MTB/RIF. Xpert showed positive results in 197 and a negative result in 1692 respiratory specimens. Among Xpert positive-samples, 141 samples yielded positive MTBC culture, while 56 samples yielded no positive MTBC culture or have no mycobacteria culture at all. Among Xpert negative-samples 15 samples yielded positive MTBC culture, while 1676 yielded no positive MTBC culture or have no mycobacteria culture at all. The final result was: 156 respiratory samples with culture-confirmed MTBC which were included in the study. Among these 156 respiratory samples, a positive result for both solid and liquid culture was obtained in 87 (55.77 %) samples, while 39 (25 %) samples yielded positive result only in solid and 30 (19.23 %) only in liquid culture. Of these, 139/152 (91.44 %) of sputum samples and 2/4 (50 %) of bronchial / tracheal aspirate samples were Xpert positive, with the following grading: very low in 12, low in 47, medium in 58 and high in 24 samples. Regarding the smear microscopy results, 84/152 (55.26 %) of sputum samples and 2/4 (50 %) of bronchial/tracheal aspirate were acid-fast-bacilli (AFB) positive, with following grading: scarce-positive in 19, (1+) positive in 46, (2+) positive in 18 and (3+) positive in 3 samples.

Among Xpert positive samples, 57 (40.43 %) were smear-negative and 84 (59.57 %) were smear positive, while in 13 samples was obtained negative result both on Xpert and smear microscopy. Two samples were Xpert negative and AFB scarce-positive. The quantitative Xpert results significantly correlate with smear positivity status (Linear regression test, $p < 0.001$).

Xpert detected RIF-resistance in one sample, later confirmed by MTBDRplus and conventional phenotypic DST (LJ medium, proportion method) being the multi-drug resistant TB (MDR-TB). In another case, Xpert didn't

detect RIF-resistance, while DST result being positive on RIF-resistance. MTBDRplus in the culture isolate revealed only INH-resistance along with RIF-susceptibility. This second case was also classified and treated as MDR-TB case.

Xpert and smear test evaluation

Table 1 reports the evaluation of Xpert and AFB smear microscopy on one side, with MTBC-culture positive samples on the other side, the latter considered as a reference test. Xpert showed an overall sensitivity of 90.38% (85.76 - 95.01; 95% CI), while the overall sensitivity of smear microscopy was poor: 55.13% (47.32-62.93; 95% CI). In smear positive samples, Xpert sensitivity was 97.67 % (94.49-100.00; 95% CI) and in smear-negative samples was 81.43% (72.32-90.54; 95% CI). Xpert contributed to identifying additional 57 smear-negative culture-positive samples and therefore increased the TB detection rate by 35.25% compared to smear microscopy (Xpert added value, i.e. Δ Xpert vs smear, %).

Table 1. Performance of Xpert and AFB smear-microscopy vs culture-positive samples.

	Culture result				Total	Sensitivity, % (95% CI)		Δ Xpert vs smear (%)
	MTBC (+)					vs culture	vs Xpert	
		LJ and liquid medium (No.)	LJ only (No.)	Liquid medium only (No.)				
Xpert result (No.)	(+)	82	35	24	141	90.38 (85.76-95.01)	35.25	
	(-)	5	4	6	15			
	Total	87	39	30	156			
Smear - microscopy result (No.)	(+)	57	18	11	86	55.13 (47.32-62.93)	81.43 (72.32-90.54)	
	(-)	30	21	19	70			
	Total	87	39	30	156			

Abbreviations: Xpert, GeneXpert MTB/RIF; LJ, Löwenstein-Jensen; MTBC, Mycobacterium tuberculosis complex.

DISCUSSION

Sputum smear microscopy is commonly used test for diagnosis of pulmonary TB in low- and middle-income countries, despite the low sensitivity of 50-60% and additional disadvantages (i.e. provides no information about drug resistance and distinction of non-tuberculous mycobacteria) [10]. To overcome the growing problem of

drug-resistant TB and strengthen the control of infection, WHO has endorsed new diagnostic molecular techniques for rapid detection of MTBC and drug resistance to anti-tuberculous drugs: Line Probe Assays (LPA) in 2008, and Xpert assay in 2010 [8, 9].

Since rolling out of Xpert assay in 2010 by WHO, many published papers considered its performance in comparison with conventional diagnostic methods for TB. Most of them are focused on high-incidence countries [11-18], while the low-incidence countries contribute with not so many reports [4, 19-22]. This is the first evaluation of the performance of Xpert assay in the Republic of Macedonia, a country with a continuously declining incidence rate of TB approaching the low-incidence countries (13/100 000 population in 2017) [1].

The meta-analysis of Kaur in 2016 concluded that sensitivity and specificity of Xpert are higher than smear microscopy, liquid and solid culture, while less prone to contamination and does not pose a biosafety concern [23]. In our study, we covered a two-year period (2016-2017), with 156 respiratory samples examined both by conventional methods and Xpert. In comparison with culture as a gold standard, Xpert showed overall sensitivity of 90.38 % that is similar to values reported by Rice [20] and higher than the value reported by Lombardi [19], both being obtained in a low-incidence setting. Higher sensitivity could not be attributed to performing the assay in concentrated sputum-sediment instead of the whole sputum but more to the performance of the assay itself and probably the geographical and epidemiological difference in circulating strains of MTBC [24]. Also, the variations in the geographical distribution of MTBC strains, along with a possibility of the presence of PCR inhibitors and low bacterial load in AFB scarce-positive samples, could clarify the false-negative Xpert results [11, 20, 25].

The sensitivity of 97.67 % in smear-positive samples is in concordance with the Cochrane's review from 2014 and other researcher's results, being important because of marking off the MTBC from other mycobacteria and assessing RIF-resistance at the moment of establishing the diagnosis for TB [19-22, 26, 30]. Regarding the smear-negative samples, the sensitivity of Xpert in our study was 81.43 % and approaches the upper range of 46 % to 86.55 % in previously published studies [25-31]. The value of Xpert sensitivity in smear-negative samples is even much more important, due to enabling a prompt diagnosis of TB in as long as 2 hours from specimen collection. The output

of Xpert performance in both smear-negative and smear-positive subgroups is starting a prompt and adequate anti-tuberculous therapy, i.e. shortening the time from 6-12 weeks (needed for culture and DST results) to less than 24 hours. This time-sparing in decision-making offers a cost-effective way to diagnose PTB.

Different studies reported a good correlation of the semi-quantitative MTBC load estimates from Xpert with the smear status of the patients [11, 19]. Similarly, our study found a significant correlation between smear positivity and Xpert grading (Linear regression test, $p < 0.001$). This should certainly be considered as encouraging information, considering the use of Xpert as an initial TB-diagnostic test instead of microscopy.

As a reflection of the very low rate of MDR-TB in our country, RIF-resistance was uncommon in this study and appeared only in 2 samples [1, 4]. The first sample demonstrated concordance with DST and LPA molecular test (both in sputum sample and in culture isolate), while the second one showed discordant result - being MTBC-positive RIF-sensitive with Xpert, and RIF-resistant in conventional DST. Interestingly, an additional LPA molecular screening for INH-resistance in culture isolate yielded a concordant result with Xpert regarding the RIF-sensitivity but revealed INH-resistance. Two possibilities could be an explanation for this situation: the presence of *rpoB* gene mutation that's not in the spectrum of mutations covered by these molecular assays, or simply a laboratory oversight. The second possibility seems more probable, as Xpert uses the same segment of *M. tuberculosis rpoB* gene to detect both MTBC and rifampin resistance [24, 25]. In order to resolve the discrepant Xpert result and the clinical relevance of the mutation amenable for DST result, and to rapidly rule-out or confirm MDR-TB with further grading of RIF-resistance level, direct *rpoB* sequencing of the 81-bp core-region and additional sequencing of INH-resistance associated gene mutations (i.e. *katG* and *InhA* promotor region) should be performed [20, 24, 32, 33]. As DNA sequencing for TB is not available in our country, both the DST and molecular test results were accepted as relevant and the strain marked as MDR-TB.

The previous observation raises the concern of potential omission of RIF-resistant strains, regardless of the method used (genotyping assay or conventional DST). This imposes that emerging methods have to be taken into account - like whole genome sequencing (WGS) and in particular targeted next-generation sequencing (NGS)

- which offer deeper, more comprehensive and precise information regarding the gene mutations conferring drug-resistance in TB, as well as quantification of their effect [34].

The main limitation of our study was drop off to a number of samples, due to missing a correspondent culture examination. On the other hand, a sample size of 156 respiratory specimens is a sufficiently representative number for a total number of 386 cases of PTB registered during the period 2016-2017 [1, 4]. The conclusions from our study impose by themselves: Xpert assay offers an undoubted advantage in early diagnosis of PTB, particularly in smear-negative cases, and in starting an anti-tuberculous therapy in time. A dose of additional cautiousness is needed when considering RIF-resistance results and should be improved by introducing the genome sequencing methods. Moreover, in the foreseeable future, it can be expected that the genotype DST will be used to replace the conventional phenotypic DST.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization. Policy Statement: Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
3. World Health Organization. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and Operational 'How-to' Practical considerations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
4. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016.
5. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1985.
6. Mycobacteriology Laboratory Manual. A publication of the Global Laboratory Initiative; a Working Group of the Stop TB Partnership. Stop TB Partnership, First Edition, April 2014. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon MK, Mitchison DA, Rist N,
7. Smelov NA. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull. W. H. O.* 1969; 41:21-43.
8. Cepheid Xpert® MTB/RIF Assay [Package-insert-301-1404 rev. C May 2015]. Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA. <http://www.cepheid.com/manageddownloads/xpert-mtb-rif-english-package-insert-301-1404-rev-c.pdf>. (Accessed on June 01, 2015).
9. Genotype MTBDRplus™, version 2.0 [Product insert] Nehren, Germany: Hain Lifescience, GmbH. http://www.hainlifescience.com/pdf/304xx_pbl.pdf (Accessed on June 01, 2015).
10. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(5):288-96.
11. Geleta D. A., Megerssa Y. C., Gudeta A. N., Akalu G. T., Debele M. T., Tulu K. D. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in sputum specimens in remote health care facility. *Clinical microbiology and vaccines.* BMC Microbiology. 2015;15(1):220.
12. Thapa, A., Gurung, P., & Ghimire, G. Evaluation of Gene Xpert Mtb/Rif Assay for the Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum of Patients Suspected of Pulmonary Tuberculosis Visiting National Tuberculosis Centre, Thimi, Bhaktapur, Nepal. *SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Diseases and HIV/AIDS*, 2017;13(1): 16-22.
13. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative study of GeneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):DC09-12.
14. Van Rie A, Page-Shipp L, Hanrahan CF, et al. Point-of-care Xpert® MTB/RIF for smear-negative tuberculosis suspects at a primary care clinic in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(3):368-72.
15. Kim CH, Hyun IG, Hwang YI, et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance in Clinical Specimens Using the Xpert MTB/RIF Assay. *Ann Clin Lab Sci.* 2015; 45 (1):32-38.
16. Reechaipichitkul W, Phetsuriyawong A, Chaimanee P, Ananta P. Diagnostic test of sputum GeneXpert MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2016; 47(3):457-466.
17. Meyer AJ, Atuheire C, Worodria W, et al. Sputum quality and diagnostic performance of GeneXpert MTB/

- RIF among smear-negative adults with presumed tuberculosis in Uganda. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180572.
18. Kurbatova EV, Kaminski DA, Erokhin VV, Volchenkov GV, Andreevskaya SN, Chernousova LN. Performance of Cepheid® Xpert MTB/RIF® and TB-Biochip® MDR in two regions of Russia with a high prevalence of drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32:735–743.
 19. Lombardi G, Di Gregori V, Girometti N, Tadolini M, Bisognin F, Dal Monte P. Diagnosis of smear-negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF. *PLoS ONE*. 2017;12(4): e0176186.
 20. Rice JP, Seifert M, Moser KS, Rodwell TC. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting. *PLoS One*. 2017;12(10): e0186139.
 21. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(12):4138-41.
 22. Moussa HS, Bayoumi FS, Ali AM. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF assay for direct diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Saudi Med J*. 2016; 37(10):1076-81.
 23. Kaur R, Kachroo K, Sharma JK, Vatturi SM, Dang A. Diagnostic Accuracy of Xpert Test in Tuberculosis Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Glob Infect Dis*. 2016; 8(1):32-40.
 24. Miotto P, Cabibbe AM, Borroni E, Degano M, Cirillo DM. Role of Disputed Mutations in the *rpoB* Gene in Interpretation of Automated Liquid MGIT Culture Results for Rifampin Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(5): e01599-17.
 25. Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Courcol R, Lemaitre N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(5):1772-6.
 26. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1):CD009593.
 27. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):76-84.
 28. Li Q, Bao XD, Liu Y, Ou XC, Pang Y, Zhao YL. Comparison of Two Molecular Assays For Detecting Smear Negative Pulmonary Tuberculosis. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(4):248–253.
 29. Moure R, Muñoz L, Torres M, Santin M, Martín R, Alcaide F. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and rifampin resistance in smear-negative clinical samples by use of an integrated real-time PCR method. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(3):1137–1139.
 30. Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(4):1621–3.
 31. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*. 2011; 377(9776):1495-505.
 32. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*. 2017; 50(6):1701354.
 33. Somoskovi A, Deggim V, Ciardo D, Bloemberg GV. Diagnostic implications of inconsistent results obtained with the Xpert MTB/Rif assay in detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with an *rpoB* mutation associated with low-level rifampin resistance. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(9):3127-9.
 34. Walker TM, Merker M, Kohl TA, Crook DW, Nieman S, Peto TE. Whole genome sequencing for M/XDR tuberculosis surveillance and for resistance testing. *Clin. Microbiol. Infect*. 2017; 23(3):161–166.

TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (TIA): A CLINICAL MODEL OF ISCHEMIC TOLERANCE IN THE BRAIN

Petrov Igor, M.D., PhD. Barbov Ivan, M.D., PhD. Baneva Natalija. M.D., PhD. Kerala Coskun M.D.

University Clinic for Neurology, Skopje, Macedonia
Medical faculty at the University Ss. Cyril & Methodius – Skopje, Macedonia

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 13-16

ABSTRACT

The concept of ischemic tolerance has not been investigated in Macedonian population. The present study aims to evaluate if the patients with previous TIA have better neurological outcomes after surviving stroke in the same vascular territory. In total 104 patients were included, of which 26 with at least one TIA before stroke in the same vascular territory. The median interval between TIA and stroke was 21 days (range 6 hours to 2 years). The immediate outcome after TIA or stroke must keep the possibility of ischemic tolerance in mind. Despite no significant differences in baseline characteristics, independence (Rankin scale score of 0 to 1) and favorable outcome (Glasgow Coma Scale score of 5) were significantly associated with prior TIA in univariate analysis. Our study supports the hypothesis and patients with previous TIAs have better neurological outcomes.

TABLE 1. Baseline characteristics of the included patients

Characteristic	TIA before stroke?	
	Yes (n=526)	No (n=578)
Diabetes, n 0.91	6 (24)	20 (25)
AF, n 0.8	4 (16)	14 (18)
IHD, n 0.53	4 (16)	14 (18)
PVD, n 0.49	3 (11)	5 (7)
Lipid elevation, n 0.41	9 (35)	22 (28)
Smoking, n 0.76	9 (35)	25 (32)
Aspirin n 0.77	4 (16)	9 (12)
Phenoprocoumon, n 0.19	0 (0)	4 (5)
Diabetes or htn drugs n 0.17	13 (50)	28 (36)
Time to treatment (mean, SD, in hours)	15.86 (0.821)	17.16
Cardioembolic stroke n 0.15	3 (11)	17.22
Other n 0.84	9 (35)	29 (37)
Left carotid n 0.50	12 (46)	31 (40)
Right carotid n 0.70	10 (38)	31 (40)
Posterior circulation n 0.45	4 (13)	16 (40)
Hospital time n 0.44 (mean, SD)	17.87	23.56
ICU treated n 0.01	2 (8)	23 (29)
Complications n 0.73	5 (19)	17 (22)
Improvement n 0.21	17 (65)	41 (53)
Unchanged n 0.32	7 (27)	28 (36)

TABLE 2. Impact of previous TIA on Stroke Severity and Outcome

TIA	Cases	Controls	OR(95% CI)
No (n5111)	Severestroke(n528) 36	Mildstroke(n576) 75	
Yes (n526)	3	23	3.96(1.38-11.38)
No (n581)	Dependent,n552 45	Independent,n556 36	
Yes(n519)	5	14	3.57(1.39-9.14)
No (n593)	Unfavorable,n573 59	Favorable,n554 34	
Yes(n524)	10	14	2.48(1.12-5.49)

Independent indicates Rank in scale score 0-1; favorable outcome, Glasgow Coma Scale score 5; and unfavorable outcome, Glasgow Coma Scale score 1-4.

BACKGROUND

A transient ischemic attack (TIA) is clinically defined as a functional neurological lesion due to ischemia without

acute infarction(1). It has been estimated that, depending on stroke etiology, 7% to 40% of patients with stroke had an antecedent TIA. Although used as predictor of cerebrovascular incidents and mortality, there are contradictory findings in terms of severity of outcome in later strokes(2)(3). The findings from animal studies have suggested the concept of ischemic tolerance(4)(5), where tissues exposed to sublethal ischemia become more resistant to the effects of hypoxia. It is also demonstrated that these changes are regional and not significantly global One of the forms called ischemic preconditioning has been demonstrated in brain and spinal cord tissues across many species(6). Currently, several studies have showed this association in human population, showing that this is clinically detectable. Still, this association have not been consistently reproduced in other population Following that, the aim of the present study is to investigate whether the occurrence of TIA is associated with better outcomes after ischemic events in the same vascular territory in macedonian patients.

Our hypothesis was, that if a TIA is a clinical correlate of ischemic tolerance, it might lead to reduced severity of a subsequent stroke(5). As a first approach, we retrospectively compared patients who suffered a TIA in the same vascular territory before a stroke to patients with an unheralded stroke.

SUBJECTS AND METHODS

The present study included 197 patients with the diagnosis of acute stroke, admitted at the University Clinic of Neurology – Skopje between January to December 2012. From the identified 197 patients, we excluded 93 patients (31 with hemorrhagic stroke or subarachnoid hemorrhage; 19 with cerebral sinus thrombosis, complete aphasia, or preexisting dementia; 12 with previous strokes or TIAs with infarction on CT within the same vascular territory; 22 with TIAs only; and 9 with one or more TIAs before stroke in another vascular territory). The remaining patients were divided into two groups, according to past experience of transient ischemic attack(s). Hemispheric TIAs were defined as attacks of unilateral motor or sensory symptoms or dysphasia, whereas posterior circulation TIAs were defined as attacks that included at least 2 of the following signs: vertigo, dysarthria, diplopia, hemianopia, or unilateral or bilateral motor or sensory symptoms, according to previously released guidelines(7). The exclusion criteria in this study are the presence of hemorrhagic stroke or

subarachnoid bleeding as finding on CT scan, confirmed cerebral sinus thrombosis during follow-up, previous dementia due to previous infarction. TIA in a vascular territory other than that of subsequent stroke, and TIA without subsequent stroke. As the primary end point, we used the validated Canadian Neurological Scale, to assess stroke severity. The scale provides score ranging from 0 to 12, where lower values indicate higher severity (8). Mild stroke (primary and point) was defined as CNS 6.5 and severe stroke as CNS 7. Disability was assessed with the modified Rankin scale (9), dichotomized into the criteria for independence (modified Rankin score of 0 to 1 after at least 3 months after the event) or dependence (modified Rankin score 2 to 5). Outcome was defined as unfavorable (Glasgow Coma Scale score of 1 to 4) or favorable (Glasgow Coma Scale score 5 or above (10)). The cases were matched by age and gender with controls with the ratio 1:3.

RESULTS

From 104 stroke patients included in the analysis, 26 confirms TIA in the past, while the remaining 78 patients did not report TIA in the past 6 months. The median interval between TIA and stroke was 21 days (range = 6 hours to 2 years). There were no significant differences in the baseline characteristics (Table 1). The mean follow-up time was 14.96 months. The primary and secondary outcomes are shown in Table 2. To assess the influence of previous TIA on stroke severity and disability, the original data set was dichotomized into 2 categories to perform a classical case-control study. Twenty three of 26 TIA/stroke patients (89.2%) and 53 of 78 stroke-only patients (67.6%) had mild stroke on admission (absolute difference 21.6%; OR = 53.96, P=0.01). Fourteen of 19 TIA/stroke patients (74.1%) and 25 of 57 stroke without TIA patients (44.4%) were independent (absolute difference 29.6%; OR= 53.57; P 50.008). Fourteen of 24 TIA/stroke patients (58.8%) and 24 of 65 stroke patients (36.6%) had a favorable outcome (absolute difference 22.3%; OR = 52.48; P 50.025).

DISCUSSION

In summary, we found that a TIA before stroke was significantly associated with less-severe stroke on admission and better outcome on follow-up while comparing with patients with unheralded stroke. The indicated odds ratio implied that patients with a previous TIA in the same vascular territory have an increased chance of suffering only a mild stroke and were more

likely to be independent as measured by the CNS. A TIA, nonetheless, is an important warning signal and usually indicates an underlying severe cardiovascular disease. The results suggest that TIA may lead to better tolerance to ischemic changes in the same vascular territory, which translates to better outcome and less impairment. Thus, the presence of TIA may be informative in the prognosis of patients with ischemic stroke. Other aspects remain uninvestigated, such as the duration of this association. Future studies regarding the immediate outcome after TIA or stroke must keep the possibility of ischemic tolerance in mind. Despite no significant difference in baseline characteristics, independence (Rankin scale score of 0 to 1) and favorable outcome (Glasgow Coma Scale score of 5) were significantly associated with prior TIA in univariate analysis. After correction for other cardiovascular risk factors, TIA before stroke also was an independent predictor of mild stroke (Canadian Neurological Scale score of ≥ 6.2) in multivariate models (absolute difference 21.6%; P=0.01). These results are consistent with findings from both animal studies and human trials.

The limitations of the present study are the possibility for selection bias, small sample size which may falsely inflate the effect size estimations and censoring owing to different length of follow-up.

CONCLUSION

The results of our study suggest that mechanisms of ischemic tolerance might develop in patients who suffered TIA. This investigation warrants further studies that should verify this hypothesis and eventually collect longitudinal data to examine the duration of these effects.

1. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. *Neurology* [Internet]. 2005 Mar 8 [cited 2018 Sep 17];64(5):817–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753415>
2. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* [Internet]. 2000 Jun 13 [cited 2018 Sep 18];54(11):2089–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851368>
3. Zhao W, Meng R, Ma C, Hou B, Jiao L, Zhu F, et al. Safety and Efficacy of Remote Ischemic Preconditioning in Patients With Severe Carotid Artery Stenosis Before Carotid Artery Stenting: Clinical Perspective. *Circulation* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2018 Sep 17];135(14):1325–35. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/>

- doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024807
4. Takahata Y, Shimoji K. Brain injury improves survival of mice following brain ischemia. *Brain Res* [Internet]. 1986 Sep 3 [cited 2018 Sep 18];381(2):368-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3756510>
 5. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res* [Internet]. 1990 Sep 24 [cited 2018 Sep 17];528(1):21-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2245337>
 6. Yunoki M, Kanda T, Suzuki K, Uneda A, Hirashita K, Yoshino K. Ischemic Tolerance of the Brain and Spinal Cord: A Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2017 Nov 15 [cited 2018 Sep 18];57(11):590-600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954945>
 7. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* [Internet]. 1993 Jan [cited 2018 Sep 17];24(1):35-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678184>
 8. Côté R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* [Internet]. [cited 2018 Sep 17];17(4):731-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3738958>
 9. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the Modified Rankin Scale: A Systematic Review. *Stroke* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2018 Sep 17];40(10):3393-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679846>
 10. Stanczak DE, White JG, Gouview WD, Moehle KA, Daniel M, Novack T, et al. Assessment of level of consciousness following severe neurological insult. *J Neurosurg* [Internet]. 1984 May [cited 2018 Sep 18];60(5):955-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6716164>

ПОЈАВАТА НА ПОСТ 5АРИ СИНДРОМ КАЈ ТРЕТМАН НА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА ХИПЕРПЛАЗИЈА СО 5 АЛФА РЕДУКТАЗА ИНХИБИТОРИ

Маја Софрониевска Главинов¹, С Јовевска², Михаил Кочубовски³

¹Универзитетска клиника по хируршки болести „Св.Наум Охридски“, Скопје, Р. Македонија

²Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, Р. Македонија

³Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Р. Македонија

Кореспонденција: Маја Софрониевска Главинов (msofronievska@yahoo.com)

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 17-23

ИЗВАДОК

Медикаментозниот третман на бенигна простатична хиперплазија подразбира користење на главно две групи лекови: селективни алфа блокатори и 5 алфа редуктаза инхибитори. Кај пациентите кои се на двојна терапија, по воведувањето на 5АРИ во лекувањето, може да се појават несакани дејства кои го чинат „пост 5АРИ синдромот“ кој опфаќа сексуални нарушувања и Бекова депресија. Целта на оваа студија е да ја истражи појавата на несакани ефекти, сексуална дисфункција и нарушување на расположението со цел полесно надминување на истите. Спроведовме рандомизирана контролирана проспективна фармакоепидемиолошка студија за евалуација на корелацијата на несаканите ефекти од употребата на 5-алфа-редуктаза инхибитори (5АРИ) кај мажи со бенигна простатична хиперплазија (БПХ). Во прилог на оваа анализа испитани се поврзаноста на еректилната дисфункција и депресијата во моментот на започнување на терапијата и во времето на активна употреба на терапијата во два последователни периоди од по 6 месеци, вкупно во тек на 12 месеци. Направивме евалуација на две групи пациенти преку 3 прашалници и тоа: ИПСС (Интернационален простата скор систем) за скорирање на симптомите од бенигната простатична хиперплазија (лесни, средни или тешки), ИИЕФ (Интернационален индекс за еректилна функција) прашалник за еректилна дисфункција (ЕД) и прашалник за Бекова депресија. Првата (контролна) група ја сочинуваат пациенти со БПХ кои се на терапија со алфа блокатор, додека втората група (испитувана) од пациенти се на комбинирана терапија со алфа блокатор и 5 алфа редуктаза инхибитор. Заклучивме дека постои правопрпорционална врска помеѓу еректилната дисфункција и депресивното расположение во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите со БПХ лекувани со 5АРИ.

Клучни зборови: БПХ, еректилна дисфункција, депресија

ВОВЕД

Бенигна хиперплазија на простата (БПХ) е бенигно зголемување на простатата во кое доаѓа до прекумерен раст на нормалните клетки (жлездените и/или мускулните), и кое предизвикува симптоми на долниот уринарен тракт (СДУТ). Преваленцата на БПХ се зголемува со стареењето и на возраст од 80 години надминува 80%.¹

Главните ризик фактори за настанување на болеста се возраста и хормоните кои ги продуцира нормалниот тестис. За растот на простатичните клетки како во текот на ембриолошкиот развој, така и кај возрасните

мажи најголема улога има дихидротестостеронот (ДХТ) кој е многу помоќна верзија на тестостеронот. Оваа конверзија ја овозможува ензимот 5 алфа редуктазата кој се јавува во две изоформи: тип 1 и тип 2. Освен оваа функција, според неколку истражувања спроведени со животни, дихидротестостеронот ја подобрува генската експресија на азот оксид синтетазата (NOA) во корпус кавернозум и игра важна улога и во ерекцијата на кавернозните тела.²

Медикаментозниот третман на БПХ подразбира користење на главно две групи лекови: селективни

алфа блокатори и 5 алфа редуктаза инхибитори.

Пет АРИ ја инхибираат конверзијата на тестостерон (ТСТ) во дихидротестостерон (ДХТ) кој е примарно одговорен за развојот и растот на простатата.³ Од таа причина 5АРИ влијаат на намалување на СДУТ, редуцирајќи го волуменот на простатата до 20-30%.⁴

Кај пациентите кои се на двојна терапија, по воведувањето на 5АРИ во лекувањето, може да се појават несакани дејства кои го чинат „пост 5АРИ синдромот“ кој опфаќа сексуални нарушувања и Бекова депресија.

Најчестите несакани ефекти од 5АРИ подразбираат сексуална дисфункција како што се ерекtilна дисфункција, намалено либидо и ејакулаторни нарушувања. Големиот број на податоци во литературата покажуваат дека по 2 годишна терапија со 5АРИ околу 12% од пациентите мораат да го прекинат третманот со овие лекови заради појавата на несакани ефекти, особено ерекtilната дисфункција.^{5 6}

Несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ најчесто се појавуваат во почетокот на земањето на лекот и евидентно се намалуваат по интензитет и фреквентност со текот на времето.^{7 8 9}

Резултатите од истражувањата укажуваат на тоа дека 5АРИ освен што ја блокираат конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, тие предизвикуваат и редукција на активноста на азотната оксид синтетаза (NOA), заради што е компромитирана и ерекцијата кај овие единки.¹⁰

Инхибиторите на 5 алфа редуктаза се група на лекови кои не делуваат само на конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, туку и на конверзијата на други стероиди и неуростероиди кои во мозочното ткиво делуваат како антиепилептици, антидепресиви и анксиолитици.

Инхибиторите на 5 алфа редуктаза се одговорни за продукција на неколку неуроактивни стероиди.¹¹

Исто така, тестостеронот и дихидротестостеронот го модулираат неуроендокриниот одговор на стрес и се обратнопропорционални со депресивните состојби.^{12 13 14 15}

Неуростероидот алопрегнанолон кој е продуциран од 5 алфа редуктазата, покажува пониски вредности кај мажите со депресивни симптоми.^{16 17} Исто така докажано е дека пациентите со клиничка депресија

имаат пониски вредности на 5 алфа редуктаза во префронталниот кортекс.¹⁵

Заради тоа што до сега има многу малку клинички студии за поврзаноста на симптомите на депресија во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите кои страдаат од БПХ, се изнудува потребата од повеќе клинички анализи за поврзаноста на овие симптоми како меѓу себе така и со останатите симптоми на бенигната простатична хиперплазија.

Целта на оваа студија е да ја истражи појавата на несакани ефекти, сексуална дисфункција и нарушување на расположението со цел полесно надминување на истите.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Спроведовме рандомизирана контролирана проспективна фармакоепидемиолошка студија за евалуација на корелацијата на несаканите ефекти од употребата на 5-алфа-редуктаза инхибитори (5АРИ) кај мажи со бенигна простатична хиперплазија (БПХ). Овие несакани ефекти се опфатени во т.н пост 5АРИ синдром, кој се карактеризира со сексуални нарушувања и Бекова депресија.

Инклузиони критериуми за анализа беа мажи со БПХ на возраст од 45 до 70 години. Ексклузиони критериуми беа деменција, глувост, медицинска историја за ментални нарушувања, васкуларни заболувања и инфаркт на миокардот и простатичен карцином. Дијагнозата на БПХ беше поставена со рутинска анализа на волуменот на простата со ехосонографија, одредување на простата специфичен антиген (ПСА) и јачина на СДУТ со ИПСС.

Во прилог на оваа анализа испитани се поврзаноста на ерекtilната дисфункција и депресијата во моментот на започнување на терапијата и во времето на активна употреба на терапијата во два последователни периоди од по 6 месеци, вкупно во тек на 12 месеци. Откако пациентите потпишаа согласност за користење на податоците за изработка на студијата, урологот го одреди ИПСС скорот и степенот на ЕД преку прашалник и им даде прашалник за самоевалуација за Бекова депресија. Самоевалуацијата се смета дека дава пообјективен увид на степенот на депресија, бидејќи пациентот не се срами да даде објективен одговор кога се самоевалуира, што би се случило ако е соочен со лекарот. Притоа урологот го нотира и интерпретира крајниот скор од прашалниците.

За реализација на студијата се користеа 3 прашалници и тоа: ИПСС (Интернационален простата скор систем) за скорирање на симптомите од бенигната простатична хиперплазија (лесни, средни или тешки), ИИЕФ (Интернационален индекс за еректилна функција) прашалник за еректилна дисфункција (ЕД) и прашалник за Бекова депресија. Скорот добиен од ИПСС прашалникот ги класифицира во три групи пациентите со БПХ и тоа: пациенти со лесни (1-7), средни (8-19) и тешки (20-35) симптоми.

Бековата депресија ја евалуиравме преку спроведување на прашалник за Бекова депресија кој содржи 21 прашање и е предмет на самоevaluација на пациентите. Скорирањето и интерпретацијата на резултатите ја направи уролог, при што според скалата за БД беа класифицирани пациентите: нормални осцилации (1-10), умерени осцилации (11-16), гранична клиничка депресија (17-20), умерена депресија (21-30) и тешка депресија (>40).

Прашалникот за еректилна функција ИИЕФ содржи 5 прашања за самоevaluација на пациентите, кои ги скорира и интерпретира уролог. Според добиениот скор пациентите може да бидат класифицирани како што е прикажано на табела 1.

Табела 1. ИИЕФ-5 класификација на пациентите во однос на еректилната функција

КРАЕН ЗБИР ОД ИИЕФ-5 ПРАШАЛНИКОТ	СТЕПЕН НА ЕД
22-25	Нема ЕД
17-21	Лесна ЕД
12-16	Лесна до средна ЕД
8-11	Средна ЕД
5-7	Тешка ЕД

РЕЗУЛТАТИ

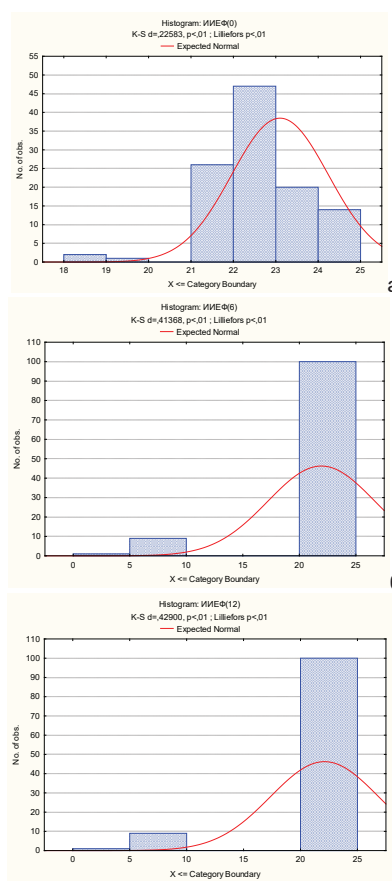
Податоците кои ги добивме во текот на истражувањето беа внесени во датабаза и обработени со програмот Статистика 7.

Од направените анализи на добиените податоци добивме увид во влијанието на терапијата на сексуалната функција на пациентите со БПХ.

Како што е прикажано на графикон 1а индексот на еректилна функција кај сите пациенти пред почетокот на терапијата се движи во распон од 18 до 25, со преминација на пациенти со ИИЕФ 22 кои имаат нормална еректилна функција. По воведување на терапија за БПХ по 6-тиот месец (графикон 1б),

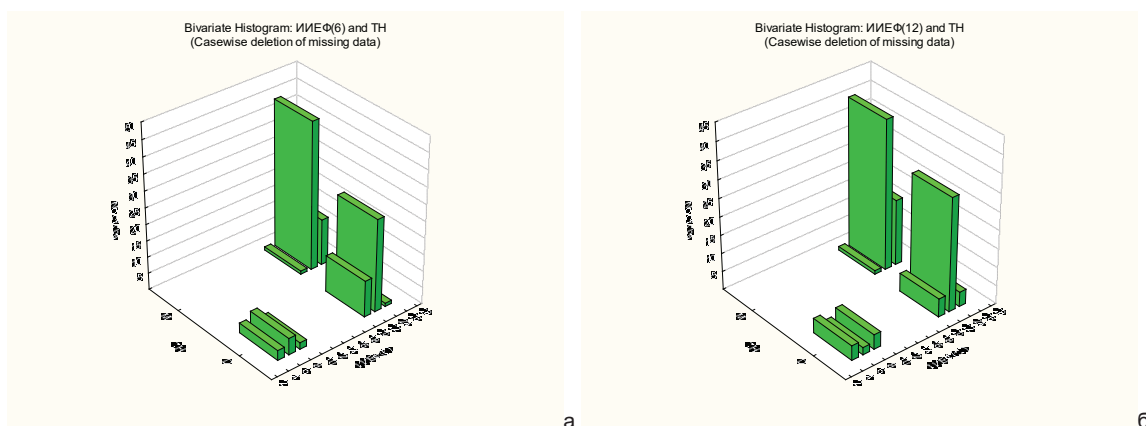
еректилната функција се подобрува кај значителен број на пациенти и ИИЕФ се движи помеѓу 20 и 25. Задоволителната еректилна функција се должи на намалување на симптомите на долен уринарен тракт и подобрувањето на квалитетот на живот на повеќето пациенти како резултат на терапијата за БПХ.

Кај дел од пациентите (n=12) доаѓа до нарушување на еректилната функција, кој тренд продолжува и по 12 месеци терапија (графикон 1в). Ова се должи на терапијата со 5АРИ и појавата на несакани ефекти во рамки на пост 5АРИ синдром.

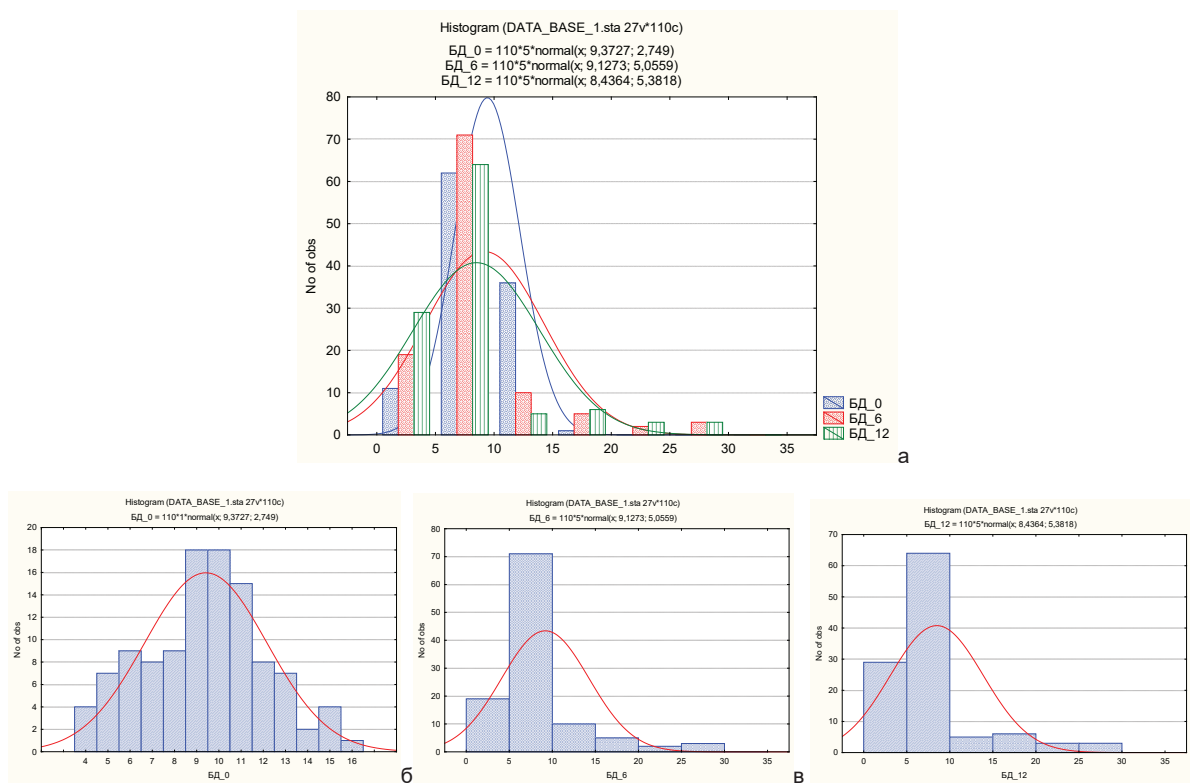


Графикон 1. Еректилна функција кај сите n=110 пациенти а) пред почеток на терапија, б) по 6 месеци терапија и в) по 12 месеци терапија

Анализирајќи ги поединечно контролната и испитуваната група, констатиравме дека кај пациентите од контролната група (n=56/110) третирани со алфа блокатор, сексуалната функција по 6 и по 12 месеци беше еднакво сочувана и уредна. Кај испитаниците од втората група (n=54/110), третирани со комбинирана терапија од алфа блокатор и 5АРИ беше евидентирана појава на сексуална дисфункција кај одреден број пациенти (n=12/54) како што е прикажано на графиконот 2а и 2б.



Графикон 2. Појава на ЕД кај пациенти во двете групи а) по 6 месеци терапија б) по 12 месеци терапија
Од добиените резултати утврдивме дека пациентите пројавуваат различни степени на нарушување на расположението пред почетокот на терапијата за БПХ (графикон 3а).



Графикон 3. Депресивно расположение кај сите пациенти (а) во почетокот (б) по 6 месеци (в) и по 12 месеци (г) терапија за БПХ
Нарушувањето на расположението и појавата на депресивни симптоми пред почнувањето на терапијата се должи на СДУТ особено на ноктуријата и фреквенцијата. (графикон 4). По 6-тиот месец депресивните симптоми се подобруваат како резултат на подобрување на ИПСС скорот и квалитетот на живот. Корелацијата на ИПСС со индексот на депресија е прикажана на графикон 4.

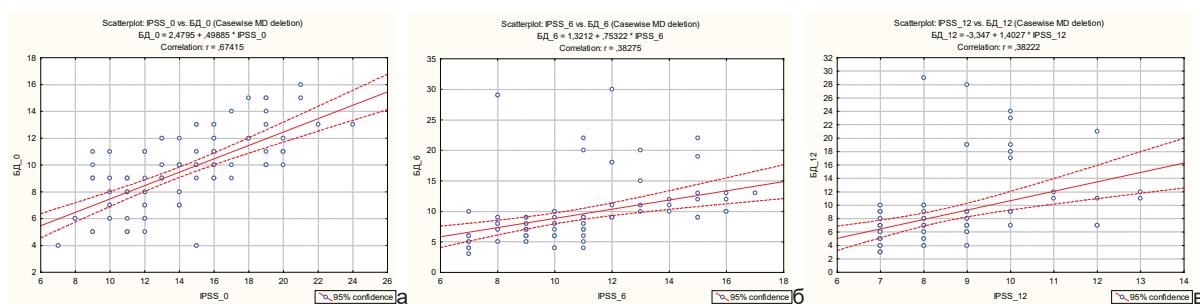
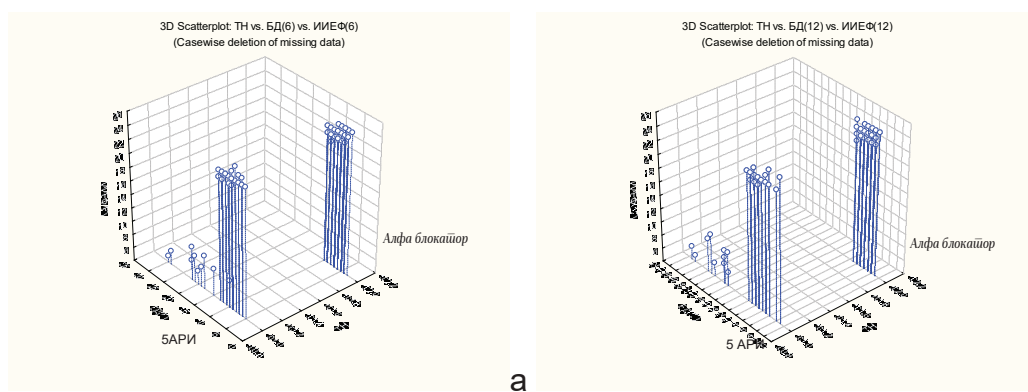


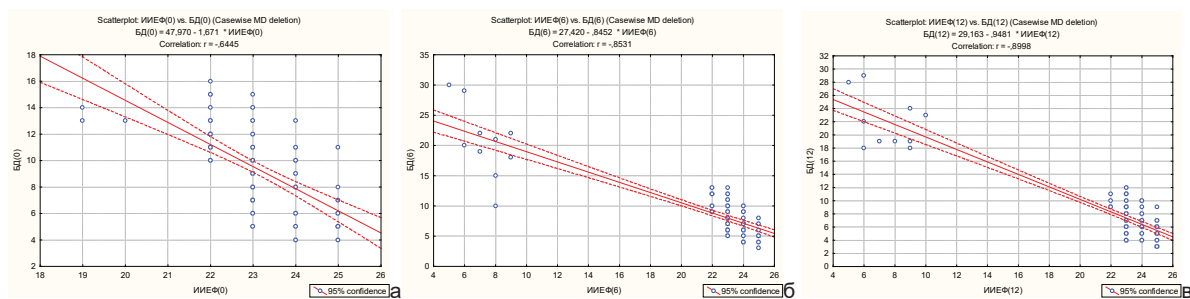
График 4. Корелацијата на ИПСС со индексот на депресија а) пред терапијата б) по 6 месеци и в) по 12 месеци терапија за БПХ

Пациентите кои по 6 и 12 месеци од терапијата пројавија ерекtilна дисфункција, истовремено имаа повисок индекс на Бекова депресија, во прилог на нарушување на расположението (графикон 5а и 5б).



Графикон 5. Корелација помеѓу БД и ЕД кај двете групи пациенти а) по 6 месеци терапија б) по 12 месеци терапија

Статистички сигнификантна е корелацијата помеѓу појавата на ерекtilна дисфункција и депресивно расположение кај пациентите од испитуваната група. Оваа позитивна корелација е евидентна и по 6-тиот и по 12-тиот месец од комбинираната терапија (графикон 5 и 6).



Графикон 6. Корелација на ерекtilната функција и депресивните симптоми кај сите (n=110) пациенти со БПХ во а) нулто време, б) по 6 месеци терапија и в) по 12 месеци терапија

ДИСКУСИЈА

Ерекtilната дисфункција и депресивното расположение настануваат заради блокирањето на 5 алфа редуктазата и пореметувањето на настанувањето на дихидротестостерон и неуростероиди.

Дихидротестостеронот покрај својата улога да ги храни простатичните клетки игра улога и во активирањето на азот оксид синтетазата (НО-с) на ниво на кавернозните

тела. Инхибиторите на 5 алфа редуктазата спречувајќи ја конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, делуваат и на намалување на ерекtilната функција. Ерекцијата на кавернозните тела не зависи само од ТСТ и ДХТ; на неа делува и дехидроепиандростеронот (ДХЕА), прохормон синтетизиран во адrenalните жлезди. Неговата улога не е до крај разјаснета, но се смета дека кај пациентите кај кои со 5АРИ е блокирана конверзијата на тестостерон во ДХТ, има значење во

одржувањето на ерекцијата. Појавата на еректилна дисфункција само кај некои од пациентите кои се на терапија со 5АРИ може да доаѓа од иницијално ниските нивоа на ДХЕА кај овие пациенти, што би требало да биде предмет на понатамошни истражувања.

Истовремено блокирањето на синтезата на неуростероиди како на пример алопрегнолон во мозокот, доведува до појава на нарушувања на расположението и варијабилан степен на депресија кај пациентите со БПХ кои се лекуваат со 5АРИ. Депресивната состојба дополнително придонесува кон настанување на психолошка еректилна дисфункција кај овие пациенти.

ЗАКЛУЧОК

Употребата на 5 АРИ во терапијата на БПХ во значајна мера ги намали компликациите на болеста како што е акутната уринарна ретенција и потребата од хируршки третман на БПХ. Сепак кај дел од пациентите се јавуваат несакани ефекти од оваа терапија т.е пост 5АРИ синдром кој го чинат еректилната дисфункција и депресивно расположение.

Од сето погоре изнесено се заклучува дека постои правопрпорционална врска помеѓу еректилната дисфункција и депресивното расположение во рамките на пост 5АРИ синдромот кај пациентите со БПХ лекувани со 5АРИ.

Заради прецизирањето и дефинирањето на профилот и карактеристиките на пациентите кај кои се јавува пост 5 АРИ синдромот потребно е да се продлабочи истражувањето во насока на прецизирање од кои фактори зависи настанувањето на несакани ефекти кај пациентите како би можеле соодветно да влијаеме на пресретнување и отклонување на истите.

ЛИТЕРАТУРА

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL (1984) The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*132:474-479.
- Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999;83:327-33.
- Iehlé C, Délos S, Guirou O, Tate R, Raynaud JP, Martin PM. Human prostatic steroid 5 alpha-reductase isoforms--a comparative study of selective inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*1995;54:273-9.
- Marihart S, Harik M, Djavan B. Dutasteride: a review of current data on a novel dual inhibitor of 5alpha reductase. *Rev Urol* 2005;7:203-10.
- Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol* 2002;2:14.
- Byung Hoon Chi, Sae Chul Kim Changes in Sexual Function in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Dutasteride: 1-Year Follow-Up Results www.kjurology.orghttp://dx.doi.org/10.4111/kju.2011.52.9.632
- Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:579-84.
- Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*1994;43:284-92.
- Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia *Urology* 2004;63:709-15.
- Seo SI, Kim SW, Paick JS. The effects of androgen on penile reflex,erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl* 1999;1:169-74.
- Celec P, Ostatnikova D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci.* 2015;9(12):1-17.
- Handa RJ, Kudwa AE, Donner NC, McGivern RF, Brown R. Central 5-alpha reduction of testosterone is required for testosterone's inhibition of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to restraint stress in adult male rats. *Brain Res.* 2013;1529:74-82.
- Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84 (2):573-577.
- Agis-Balboa RC, Guidotti A, Pinna G. 5α-reductase type I expression is downregulated in the prefrontal cortex/Brodmann's area 9 (BA9) of depressed patients. *Psychopharmacology (Berl).*2014;231(17):3569-3580.
- Hammond GL, Hirvonen J, Vihko R. Progesterone, androstenedione, testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone and androsterone concentrations in specific regions of the human brain. *J Steroid Biochem.* 1983;18(2):185-189.

- 16 Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(6):3239-3244.
- 17 Melcangi RC, Caruso D, Abbiati F, et al. Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *J Sex Med.* 2013;10(10):2598-2603 2013;10(10):2598-2603.

CULTURE DEPENDENT ANALYSIS OF GENITAL MICROBIOTA IN REPRODUCTIVE AGE-WOMEN WITH NORMAL, INTERMEDIATE VAGINAL FLORA AND BACTERIAL VAGINOSIS

Kornelija Trajkova¹, Milena Petrovska², Biljana Curcic²

¹Clinical Hospital Acibadem Sistina Skopje

²Institute of Microbiology and Parasitology, Medical Faculty, Skopje

Contact: Kornelija Trajkova

Str. Majakovski 40 Skopje, 1000

E-mail: kornelijatrajkova@gmail.com ; kornelija.trajkova@acibademsistina.mk

Tel. +389(0)70343238

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 24-28

ABSTRACT

Culture Dependent Analysis of Genital Microbiota in Reproductive Age-Women with Normal, Intermediate Vaginal Flora and Bacterial Vaginosis

Objective: To analyze the culture-dependent isolated pathogens among reproductive age women with normal (NF), intermediate vaginal flora (IM) and bacterial vaginosis (BV).

Background: BV is the most frequent condition associated with disturbed vaginal flora. It may facilitate the transmission of pathogens.

Methods: We included 100 reproductive age women – screened for BV according to Nugent, vaginal pH, cervical swabs including Ureaplasma/Mycoplasma and Chlamydia trachomatis (CT). They were divided in NF, IM, BV groups according to Nugent score.

Results: Out of 100 women 55% were NF, 25% IM and 20% BV. Disturbed vaginal pH was measured in 35: 20 in BV, 9 in IM vs. 6 in NF ($p=0.0076$). Gardnerella vaginalis (GV) was isolated in 20 (all BV); Candida albicans in 15: 1 of BV group of 20 pats, 14 of IM group of 25 pats; Escherichia coli in 7: 3 in BV group of 20 pats and 4 in IM group of 25 pats ($p=0.927$); Enterococcus (Ent) in 1 in BV and 1 in IM; Prevotella and Peptostreptococcus in 1 woman with BV; Streptococcus Agalactiae (GBS) in 3: 1 in each group. Ureaplasma Urealyticum was positive in 20: 6 in BV group of 20 pats, 6 in

IM group of 25 pats and 8 in NF group of 55 pats (14.54%); Mycoplasma hominis in 4: 3 in BV group of 20 pats, 1 in IM group of 25 pats; CT in 6: 3 in BV group of 20 pats, 2 in IM group of 25 pats and 1 in NF group of 55 pats.

Conclusion: Disturbed vaginal pH is a precursor for developing bacterial vaginosis and other types of genital infections. There is correlation between BV and colonization with other pathogens. Since these are easily preventable risk factors, additional research in this area may be of great assistance for prevention.

Keywords: bacterial vaginosis, Gardnerella vaginalis, vaginal pH, Nugent score.

INTRODUCTION

The human vaginal microbiota is an important ecosystem in the maintenance of the vaginal health. It plays a protective role in prevention of colonization by potentially pathogenic organisms, thus preventing ascending genital infections (1). The most frequent condition associated with imbalance in the vaginal microbiota is bacterial vaginosis (BV), which affects about 40–50% of women in the world (2).

BV or anaerobic dysbiosis is a poly-microbial syndrome characterized by a dramatic shift in the vaginal microbiome from predominant *Lactobacillus* species with other, mainly anaerobic bacteria such as *Prevotella* species, *Mobiluncus* species, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Porphyromonas* species, *Bacteroides* species, *Peptostreptococcus* species, *Fusobacterium* species, *Atopobium vaginae*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, and lately, genetically determined organisms of the Clostridiales group, etc (3). Diagnosis is based on two-pronged approach. In clinical practice BV can be diagnosed using the Amsel criteria: thin, white, yellow, homogeneous discharge; Clue cells on microscopy, pH of vaginal fluid >4.4; release of a fishy odor on adding 10% potassium hydroxide (KOH) solution. Three criteria, at least should be present for a confirmed diagnosis. Modification of the Amsel criteria accepts the presence of two instead of three factors and is considered equally diagnostic (4).

An alternative is to use a Gram-stained vaginal smear, with the Hay/Ison criteria or the Nugent criteria. The Nugent score is calculated by assessing for the presence of large Gram-positive rods (*Lactobacillus* morphotypes; decrease in *Lactobacillus*, scored as 0 to 4), small Gram-variable rods (*Gardnerella vaginalis* morphotypes, >30% Clue cells scored as 0 to 4), and curved Gram-variable rods (*Mobiluncus* spp. morphotypes; scored as 0 to 2). The Nugent Score of 0–3 is considered negative for BV; 4–6 is considered intermediate; 7+ is considered indicative of BV (5, 6).

In many BV-positive women their microbiota is in fact unrelated to pathology. Whether or not the dominance of BV-associated bacteria persists depends upon interactions between host and bacterial factors (7).

The factors responsible for normal microflora disturbance are not fully understood, but fact is that this condition is a precursor for development and ascending of genital infections.

Gardnerella vaginalis, a short rod (cocci) is the

main culprit in BV. Hence, the presence of Clue cells and Gram variable coccobacilli are indicative or diagnostic of BV.

Many studies showed association of BV with an elevated risk of preclinical pregnancy loss following in vitro fertilization (IVF), spontaneous abortion, pregnancy loss, preterm delivery, increased neonatal morbidity, postpartum endometritis, HPV infection and precancerous cervical lesions, postoperative infections (8, 9). It may facilitate the transmission of other sexually transmitted bacteria such as *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* (7).

Results from recent studies that examined the role of uropathogens in BV showed that the leading uropathogens, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* form a bio-film of the urogenital tract. Although little is known about the underlying bacterial interactions between uropathogens and *G. vaginalis*, some studies reported that this association could lead to an increase of the BV or urinary tract infections-associated complications (10).

Mycoplasma Hominis, is a frequent isolate in BV-positive women, also (7). There is evidence of its role in BV, and a potential synergy with *Gardnerella Vaginalis*. This synergy could be an important trigger of the condition, and a sexual contact the conduit for transmission of an otherwise commensally bacterium that could initiate it (11).

The relationship between *Candida albicans*, and bacterial vaginosis is still controversial. It is considered that coexistence of the two is rare because growth requirements of each are completely opposite, however, that appears to be incorrect (12, 13).

In spite of many conducted studies, the role of bacterial vaginosis has not yet been clearly defined.

The aim of the study was to analyze culture-dependent, isolated pathogens among women with normal, intermediate vaginal flora and bacterial vaginosis.

METHODS AND MATERIAL

We conducted a prospective study at the Clinical Hospital Acibadem Sistina that included 100 reproductive-age women.

Inclusion criteria: Signed informed consent.

Exclusion criteria: pregnancy; menstrual or other type of uterine or vaginal bleeding; treatment with antibiotics

within the last month; sexual intercourse, use of vaginal tablets, capsules, jellies, douching within the last three days; trans-vaginal interventions (conization, biopsy, hysterosalpingography, dilatation and curettage) within the last month; menopause.

PROTOCOL

We measured the pH value of vaginal discharge with indicators strips pH 4.0 - 7.0 (Special indicator - Merck KGaA); the strip was attached to the vaginal wall into the area of the vaginal introits for a few seconds. The indicator was compared with the color chart of the pH values. We made a gynecological examination with sterile speculum and took four samples with a sterile stick for culture-dependent analysis and Nugent score: one vaginal and three cervical including analysis for presence of Ureaplasma / Mycoplasma, and Chlamydia trachomatis.

According to the Nugent score, we divided women in three groups: normal vaginal flora (NF), intermediate flora (IM) and bacterial vaginosis (BV). We analyze the types and frequency of isolated microorganisms in every group.

The results were statistically evaluated by SPSS for Windows using nonparametric statistics (X2 test, Fischer exact test). The level of significance was set at $p < 0,05$

RESULTS

Of the total number of 100 women, 55 (55%) were scored with normal vaginal flora (NF), 25 (25%), intermediate (IM), and 20 (20%) with bacterial vaginosis (BV).

Total number of women with disturbed vaginal pH was 35: 20 of them in BV group (100%); 9 in the IM group of 25 pats (36%) versus 6 in the NF group of 55 pats (10.91%) group ($p=0.0076$)

Gardnerella vaginalis (GV) was isolated in 20 women, all of them from the BV group; Candida albicans (CA) was isolated in 15: 1 in BV group of 20 pats, 14 in IM (56% of IM group of 25); Escherichia Coli (EC) was isolated in 7: 3 in BV group of 20 pats (15%) and 4 in IM group of 25 pats (16%) ($p=0.927$); Enterococcus spp. (Ent) was isolated in 2, 1 in BV group of 20 pats and 1 in IM group of 25 pats. Prevotella (P) and Peptostreptococcus (PS) were isolated in 1 woman from the BV group. Streptococcus agalactiae (GBS) was isolated in 3: 1 in each of the three groups. Twenty (20) samples of the total number were positive for Ureaplasma urealyticum (UU): 6 in BV group of 20 pats (30%), 6 in IM group of 25 pats (24%) and 8 in NF group of 55 pats (14.54%). Four (4) were positive for Mycoplasma hominis (MH): 3 in BV group of 20 pats (15%), 1 in IM group of 25 pats (4%). Chlamydia trachomatis (CT) was positive in 6: 3 in BV group of 20 pats (15%), 2 in IM group of 25 pats (10%) and 1 in NF group of 55 pats (1.81%).

The results are shown in Table 1 enclosed below:

Table 1.

	BV (N=20)	IM (N=25)	NF (N=55)	Total (N=100)	BV vs IM*	IM vs NF*	NF vs BV*
pH >4.4	20	9	6	35	20(20) vs 9(25)	9(25) vs 6(55) ($p=0.0076$)	6(55) vs 20(20)
GV	20	0	0	20	-	-	-
CA	1	14	0	15	1(20) vs 14(25) ($p=0.0003$)*	-	-
EC	3	4	0	7	3(20) vs 4(25) ($p=0.927$)*	-	-
Ent	1	1	0	2	1(20) vs 1(25) ($p=0.87$)*	-	-
P	1	0	0	1	-	-	-
Ps	1	0	0	1	-	-	-
GBS	1	1	1	3	1(20) vs 1(25) ($p=0.87$)	1(25) vs 1(55) ($p=0.562$)	1(55) vs 1(20) ($p=0.449$)
UU	6	6	8	20	6(20) vs 6(25) ($p=0.65$)	2(25) vs 8(55) ($p=0.412$)	8(55) vs 6(20) ($p=0.129$)
MH	3	1	0	4	3(20) vs 1(25) ($p=0.197$)	-	-
CT	3	2	1	6	3(20) vs 2(25) ($p=0.458$)	2(25) vs 1(55) ($p=0.177$)	1(55) vs 3(20) ($p=0.025$)

*Fischer exact test

DISCUSSION

Over the last decade, it has been demonstrated that *G. vaginalis* had a significantly higher virulence potential than many other BV-associated species, as defined by higher initial adhesion and cyto-toxic effect, as well as a greater tendency to form a bio-film (14-16).

Most of the results in our study are aligned with the published data. *Gardnerella Vaginalis*, and increased vaginal pH was registered in every woman from the BV group, as anticipated. Incidence of increased vaginal pH was significantly higher among intermediate group compared to the group of normal vaginal flora. Disturbed vaginal pH may be a precursor for developing bacterial vaginosis, and other types of genital infections. It may be the only abnormal parameter as the part of the routine gynecological screening, which may mean only dysbiosis, without infection or vaginosis. Its early detection is important in terms of prediction and prevention of infection.

The study of Wei et al, demonstrate that *Candida albicans* and bacterial vaginosis can coexist (12, 13). We found *Candida albicans* significantly more frequent in the group of intermediate compared to normal vaginal flora. This correlates to the results from in vitro studies which have shown that lactobacilli can inhibit the growth of *Candida albicans* and/or its adherence on the vaginal epithelium (17). Thus means that *Candida albicans* leads to disturbed vaginal environment, and may be interpreted as a "potential precursor" for developing bacterial vaginosis.

According to the statistical analysis *E.coli*, *Enterococcus*, *GBS*, *Ureaplasma Urealiticum*, and *Mycoplasma hominis* are colonizers, or bacteria that do not interfere in classification of patients according to described, and used scores.

Chlamydia trachomatis is associated with sexually transmitted infections (STI). Bacterial vaginosis is significant predictor for recurring *Chlamydia*. This finding needs to be confirmed in further studies (18). There is ongoing debate as to whether BV is an STI, or is simply a sexually enhanced disease (19). The mechanisms of the relationship between *Chlamydia*, and BV are unclear given the lack of a definitive etiologic agent for this condition (18). *Chlamydia trachomatis* is significantly more frequent in the BV group, which is in line with published studies.

The evidence of our study points towards assumption that coexisting bacteria affect progress of BV. More research

is needed to provide a better insight into the complex interplay between genital bacteria, and a wide range of BV-associated species. Understanding the molecular basis, and biological effect of these inter-bacterial processes, molecular diagnosis, and analysis of vaginal microbioma may provide novel information necessary to define new targets and strategies for BV control (7).

REFERENCES

1. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Ann Rev Microbiol*. 2012; 66:371-389.
2. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;209:505-523.
3. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:223-238.
4. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015;64 (No. 3).
5. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology* 1991 29 (2):297-301.
6. Bennett J, Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.
7. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, et al. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG*. 2017;124:61-69.
8. Trajkova K, Adamova G, Jovcevski S, Lazarova Stojovska A. Vaginal pH value in women with spontaneous preterm delivery. *Acta morphol*. 2011;8(1):90-95
9. Trajkova K, Petrovska M, Jankoska G, Stojovska Lazarova A. Bacterial vaginosis correlation to pregnancy loss prior to 22nd gestation week. *Acta morphol*. 2018;15(1):15-20.
10. Castro J, Machado D, Cerca N. *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* are able to incorporate and enhance a pre-formed *Gardnerella vaginalis* biofilm. *Pathog Dis*. 2016;74:ftw007.
11. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:481-7.
12. Donders G, Bellen G, Ausma J, et al: The effect of antifungal treatment on the vaginal flora of women with

- vulvo-vaginal yeast infections with or without bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:59–63.
13. Wei Q, Fu B, Liu J, Zhang Z, Zhao T: *Candida Albicans* and Bacterial Vaginosis Can Coexist on Pap Smears. *Acta Cytologica* 2012;56:515-519.
 14. Machado A, Jefferson KK, Cerca N. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and bacterial vaginosis (BV)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation. *Int J Mol Sci*. 2013b;14:12004–12.
 15. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*.2010; 156:392–9.
 16. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis*. 2014;210:593–6.
 17. Matthew E. Falagas, Gregoria I. Betsi, Stavros Athanasiou; Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006;58(2):266–272.
 18. Bautista CT, Wurapa EK, Sateren WB, Hollingsworth BP, Sanchez JL. Longitudinal association of gonorrhea and bacterial vaginosis with repeat chlamydia diagnoses among U.S. Army women: a retrospective cohort analysis. *Mil Med Res*. 2018;5(1):37.
 19. Verstraelen H, Verhelst R, Vanechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behavior. *BMC Infect Dis*. 2010;10:81.

ЕФЕКТОТ НА ЈОНИЗИРАНАТА ВОДА ЗБОГАТЕНА СО ГЛУТАТИОН И ВИТАМИН С ВРЗ КОНЦЕНТРАЦИЈАТА НА ТРИГЛИЦЕРИДИ И ХОЛЕСТЕРОЛ ПРИ АКУТЕН ХИПЕРТЕРМИЧКИ СТРЕС КАЈ БЕЛИОТ ЛАБОРАТОРИСКИ СТАОРЕЦ

Мајлинда Адеми^{*1}, Ицко Ѓорѓоски², Илберт Адеми³

¹Факултет за Медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип, Р.Македонија.

²Природно-математички факултет, Институт за биологија, Универзитет “Св.Кирил и Методиј”, Скопје, Р.Македонија

³Општа болница “Ферид Мурад”, Хируршко одделение со урологија, Гостивар, Р.Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 29-35

АБСТРАКТ

Јонизираната вода е во фокусот на научниот интерес во последниве десетина години, заради нејзината способност за алкализација на човечкиот организам, како и заради нејзиниот антиоксидациски ефект. Целта на нашето истражување е да го утврдиме влијанието на јонизираната вода со додавање на ензимски и неензимски антиоксиданси, глутатион и витамин С, при хипертермички стрес, врз концентрацијата на триглицеридите и холестерол. Експериментот беше изведен врз бели лабораторијски стаорци од сојот Wistar, женски пол, со тежина 180-220 гр., млади стаорци, поделени во три групи по 15 единки. Оксидативниот стрес беше предизвикан со акутна хипертермичка експозиција на 41°C. Првата група е контролна група (КПМ), втората група е третирана со јонизирана вода (ТАМ), а третата група со јонизирана вода со додаден глутатион и витамин С (ТАД). Времетраењето на третманот траеше 21 ден. Кај триглицеридите статистички значајна разлика се констатира при компарација на било кои две групи на 7-от, 14-от и 21-от ден од соодветниот третман. Ваквата значајна разлика е највоочлина на 21-от ден со вредност $p < 0.001$ добиена при сите направени споредби. Акутното хипертермичко експонирање на експерименталните животни во однос на третманот со јонизирана вода, со или без додатоци на истата, доведе до значајна разлика ($p < 0.001$) во концентрацијата на холестерол во однос на сите три групи. Степенот на оксидативно оштетување на триглицеридите и холестеролот ќе зависи од јачината на антиоксидативната одбрана кај секоја група стаорци. Поради тоа, очекувано, кај ТАД групата немаме значајно намалување на концентрацијата на триглицериди и холестерол бидејќи третманот со јонизирана вода обогатената со глутатион и витамин С превенирало оксидација на истите.

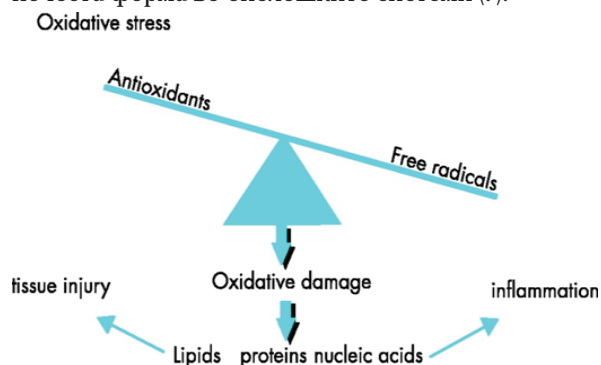
Клучни зборови: јонизирана вода, хипертермички стрес, триглицериди, холестерол, Wistar стаорци

ВОВЕД

Јонизирана или редуцирана вода претставува елетрохемиски активирани вода со рН вредност поголема од 7. Јонизираната вода (ERW) се продуцира во близина на анодата, додека електрохемиски оксидирана вода т.н. кисела вода се создава во близина на катодата (1). Јонизираната вода се смета како главна безбедносна стратегија во справувањето со експериментално индуцираната метаболичка ацидоза кај животни (2). ERW има хепатопротективен ефект во CCl₄- индуцираното оштетување на

црниот дроб кај стаорци (3). Промените на телесната температура се одржуваат во многу тесни граници преку балансирање меѓу нивото на примената и метаболички продуцираната топлина во организмот од една страна и оддадената топлина од организмот од друга страна (4). Во услови на дисбаланс помеѓу овие два процеси кога телото апсорбира или продуцира повеќе топлина отколку што може да оддаде настанува покачување на телесната температура, состојба означена како хипертермија (5). Топлотен стрес и топлотен шок претставуваат форми на хипертермија кои резултираат од експонираност на организмот

на висока амбиентална температура. При акутен температурен стрес се јавуваат системски и клеточни одговори на организмот со цел да се одржи нормална телесната температура. Овие одговори вклучуваат: терморегулација (со аклиматизација), акутно-фазен одговор и одговор кој инволвира продукција на heat shock протеини (4). Сите оксидативни чекори во катаболизмот на јагленхидратите, липидите и протеините конвергираат во процесот на оксидативна фосфорилација во митохондриите каде се синтетизира АТФ и се редуцира O_2 до краен продукт вода. Респираторната верига испушта електрони и се создаваат радикални форми кои понатаму вршат оксидација на ДНА, протеини, липиди. Примарни извори на ендогено продуцираните ROS се митохондриите, плазма мембраната, ендоплазматичниот ретикулум и пероксизомите (6). Нарушување на редокс хомеостазата настанува во случај на дисбаланс во организмот помеѓу редуцирачките агенси (електрон донорите) и оксидантите (електрон акцепторите) резултирајќи со редукциски стрес или пак оксидативен стрес кој е почеста форма во биолошките системи (7).



Слика 1. Приказ на состојба при оксидативен стрес
Оксидативниот стрес е состојба кога продукцијата на слободни радикали го надминува одбрамбениот капацитет на клетките за нивно неутрализирање (8). Две големи фамилии на оксиданти во биолошките системи се: реактивни кислородни радикали (ROS) и реактивни азотни радикали (RNS) (9). Клеточни и екстраклеточни пуферни системи, кои вклучуваат мали молекули и протеин-базирани пуфери како што се редокс двојките GSH/GSSH (глутатион/глутатион дисулфид), цистеин/цистин и оксидиран/редуциран тиоредоксин, вршат функција во одржување на редокс хомеостазата во организмот (10). Балансот на овие пуферни системи се одржува од страна на клучни антиоксидативни ензими, супероксид димутаза, каталаза, селенопротеините глутатион пероксидаза и тиоредоксин редукаста, како и од не-ензимските

антиоксиданти -токоферол (витамин Е), аскорбат (витамин С), -каротени и флавоноиди (11,12).

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Експериментален модел

Како експериментален модел беа користени бели лабораториски стаорци од сојот Wistar, од женски пол со телесна тежина од 180-220 грами, поделени во три групи (по 15 животни, $n=45$) за аплицирање на соодветен третман. За време на експериментот животните претстојуваша на собна температура 20 ± 2 °C, при светлосен режим 12:12 часа. На сите животни вклучени во експериментот им беше давана стандардна лабораториска храна и вода ad libitum.

Експерименталните групи од по 15 животни беа организирани и обележани на следниот начин:

1. Прва група животни (КПМ) - кои во текот на целиот експериментален период беа под горенаведените услови и во понатамошниот текст ќе бидат спомнувани како контролна група која ќе прима само вода.
2. Втора група животни (ТАД) - кои во текот на целиот експериментален период беа под горенаведените услови и беа третирани со јонизирана вода
3. Трета група животни (ТАМ) - одгледувани под истите експериментални услови и беа третирани со јонизирана вода обогатена со додатоци на глутатион и витамин С

Експериментален протокол

Трите групи на стаорци во експериментален период во времетраење од 21 ден, секојдневно во утринските часови беа третирани со соодветно модифицирана природна вода. Контролната група во наведениот период добиваше само природна вода. Двете останати групи, соодветно, примаа јонизирана вода (ERW, алкална вода) и јонизирана вода со додадени глутатион и витамин С во истата. Водата беше аплицирана интрагастрално во волумени од по 2 ml. Примероците за анализа на одбраните параметри беа земени на 7-ми, 14-ти и 21-ви ден од третманот. Потребната крв за анализа на 7-ми и 14-ти ден беше земена од опашката на стаорците и истата беше колекционирана во соодветно обележани епендорфи. Крвен серум за анализа се доби по 5 минути центрифугирање на 1500 грм и истиот беше замрзнат на -80 °C за потребните анализи. Пет часа по добивање на соодветниот третман на 21-

ви ден, животните од соодветните групи беа изложени на хипертермна средина до постигнување на фаза на секундарна хипертермија (телесна температура од 43 °C). Експозицијата се изведуваше индивидуално во клима комори на 40±1 °C во времетраење од 80 минути. Завреме на хипертермичката експозиција беше следена и ректалната температура. Телесната температура беше мерена на секои 20 минути, а 10 минути по последното мерење животните беа жртвувани преку поткожно аплицирање на 3 ml тиопентал. Крвта беше земена од абдоминалната аорта. Добиениот крвен серум понатаму беше аликвотиран и замрзнат на -80 до понатамошните анализи.

Одредување на концентрација на триглицериди

Присутните триглицериди во серумот за анализа под дејство на липаза се хидролизираат до глицерол и слободни масни киселини. Ослободениот глицерол во реакцијата катализирана од глицеролкиназа и присуство на АТФ се фосфорилира до глицерол фосфат. Глицерол фосфатот под дејство на глицеролфосфат оксидаза дава дихидроксиацетон фосфат и H₂O₂. Создадениот H₂O₂ реагира со хлорфенол и 4-аминофеназон во присуство на пероксидаза и дава обоен продукт кинонимин [4-(p-benzoquinone-10-oxoimino)-phenazone]. Интензитетот на обојувањето на оваа соединение е пропорционално на концентрацијата на триглицериди во серум. Апсорбцијата е измерена на бранова должина од 500 nm. За определување на овој параметар беше користен аутоматизиран биохемиски анализатор (спектрофотометар Cobas Integra 700).

Одредување на концентрација на холестерол

Принципот на оваа метода се базира на ослободување на холестерол и неговите естри од липопротеините со помош на детергенти. Ослободените естри се хидролизираат под влијание на холестерол естераза до холестерол и масни киселини. Во понатамошниот тек на процесот, холестеролот реагира со кислородот во присуство на холестерол оксидаза при што како продукти се јавуваат 4-колестен-3-оне и H₂O₂. Во присуство на пероксидаза, H₂O₂ се оксидира до 4-аминоантипирин при што се формира обоено соединение квинолимин, чии интензитет на обојување е пропорционален со нивото на холестерол во серумот. Апсорбција е измерена на бранова должина од 500 nm. За определување на овој параметар беше користен аутоматизиран биохемиски анализатор

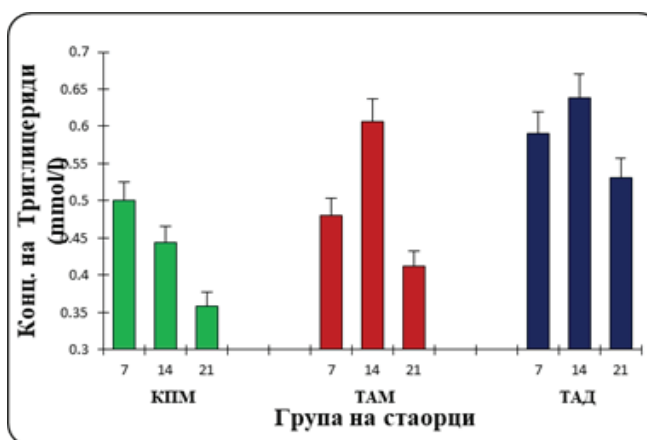
(спектрофотометар Cobas Integra 700).

Статистичка анализа

Статистичката обработка на добиени резултати во текот на експериментот беше извршена со статистичката програма InStat. Резултатите се претставени како средни вредности со стандардна грешка (SEM). Ефектот од индивидуалниот третман со алкална вода како и со додадоци на витамин С и GSH во истата во комбинација со хипертермичко изложување на експерименталниот модел беше утврдено со примена на One-way analysis of variance (ANOVA). Присуството на статистички значајна разлика беше утврдено во рамките на поединечна група како и при споредба на комбинација од три дадени групи. Сигнификантноста на разликите при споредби во рамките на иста група стаорци, во функција на време, беше утврдена со Repeated measures ANOVA, додека при споредбите на различни групи животни беше искористена Ordinary ANOVA. Како сигнификантни промени беа забележани вредностите на $p < 0.001$.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите од нашето истражување за влијанието на третманот со јонизирана вода, без и со додадоци на соодветните антиоксиданти во истата, како и акутната хипертермичка експозиција воведена на 21от ден од третманот врз нивото на триглицеридите се прикажани на графикон 1 и табела 1.



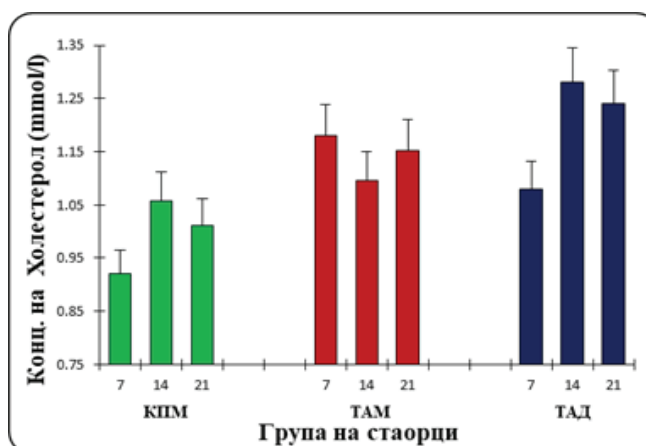
Графикон 1. Концентрација на триглицеридите во крвен серум
 Легенда: КПМ – контролна група третирана со природна вода; ТАМ – група третирана со јонизирана вода; ТАД – група третирана со јонизирана вода со додадоци на глутатион и витамин С

Статистичка анализа – концентрација на триглицериди				
Споредувани групи			Резултат	
КПМ 7	vs	КПМ 14	p > 0.01	Ns
КПМ 7	vs	КПМ 21	p < 0.01	**
КПМ 14	vs	КПМ 21	p < 0.01	**
ТАМ 7	vs	ТАМ 14	p < 0.001	***
ТАМ 7	vs	ТАМ 21	p < 0.001	***
ТАМ 14	vs	ТАМ 21	p < 0.001	***
ТАД 7	vs	ТАД 14	p > 0.05	Ns
ТАД 7	vs	ТАД 21	p < 0.01	**
ТАД 14	vs	ТАД 21	p < 0.001	***
КПМ 7	vs	ТАМ 7	p > 0.05	Ns
КПМ 7	vs	ТАД 7	p < 0.001	***
ТАМ 7	vs	ТАД 7	p < 0.001	***
КПМ 14	vs	ТАМ 14	p < 0.01	**
КПМ 14	vs	ТАД 14	p < 0.01	**
ТАМ 14	vs	ТАД 14	p > 0.05	Ns
КПМ 21	vs	ТАМ 21	p < 0.01	**
КПМ 21	vs	ТАД 21	p < 0.001	***
ТАМ 21	vs	ТАД 21	p < 0.001	***

Табела 1. Промени во концентрација на триглицериди помеѓу групите на стаорци

Контролната група КПМ во тек на целиот третман од 21 ден доведе до значајна статистичка разлика ($p < 0.001$) односно намалување на концентрација на триглицериди. Третманот со јонизирана вода аплициран на ТАМ групата и третманот на групата ТАД со обогатена јонизирана вода со GSH и витамин С доведе до значајна разлика ($p < 0.001$) во однос на концентрацијата на триглицериди во временскиот период на хипертермички неекспонирани стаорци. Акутното хипертермичко експонирање на експерименталните животни во однос на третманот со јонизирана вода, со или без додатоци на истата, доведе до значајна разлика ($p < 0.001$) во концентрацијата на триглицериди во однос на периодот без аплицирање на висока температура. Статистички значајна разлика се констатира при компарација на било кои две групи на 7от, 14от и 21от ден од соодветниот третман. Ваквата значајна разлика е највоочлина на 21от ден со вредност $p < 0.001$ добиена при сите направени споредби. Отстапка од ваквиот заклучок прават разликите меѓу КПМ и ТАД групите на 7от ден како и разликата меѓу третираните ТАМ и ТАД групи на 7от ден, кои ги детектиравме како статистички незначајни ($p > 0.05$).

Резултатите од нашето истражување за влијанието на третманот со јонизирана вода, без и со додатоци на соодветните антиоксиданти во истата, како и акутната хипертермичка експозиција воведена на 21от ден од третманот врз нивото на холестерол се прикажани на графикон 2 и табела 2



Графикон 2. Концентрација на холестерол во крвен серум
 Легенда: КПМ – контролна група третирана со природна вода; ТАМ – група третирана со јонизирана вода; ТАД – група третирана со јонизирана вода со додатоци на глутатион и витамин С

Статистичка анализа – концентрација на холестерол				
Споредувани групи			Резултат	
КПМ 7	vs	КПМ 14	p < 0.001	***
КПМ 7	vs	КПМ 21	p < 0.01	**
КПМ 14	vs	КПМ 21	p > 0.05	Ns
ТАМ 7	vs	ТАМ 14	p > 0.05	Ns
ТАМ 7	vs	ТАМ 21	p > 0.05	Ns
ТАМ 14	vs	ТАМ 21	p > 0.05	Ns
ТАД 7	vs	ТАД 14	p < 0.001	***
ТАД 7	vs	ТАД 21	p < 0.001	***
ТАД 14	vs	ТАД 21	p < 0.01	**
КПМ 7	vs	ТАМ 7	p < 0.001	***
КПМ 7	vs	ТАД 7	p < 0.001	***
ТАМ 7	vs	ТАД 7	p < 0.001	***
КПМ 14	vs	ТАМ 14	p < 0.01	**
КПМ 14	vs	ТАД 14	p < 0.001	***
ТАМ 14	vs	ТАД 14	p > 0.05	Ns
КПМ 21	vs	ТАМ 21	p < 0.001	***
КПМ 21	vs	ТАД 21	p < 0.001	***
ТАМ 21	vs	ТАД 21	p < 0.001	***

Табела 2. Промени во концентрација на триглицериди помеѓу групите на стаорци

Контролната група во функција на временскиот период на истражувањето покажа значајна разлика во однос на концентрацијата на холестерол. КПМ7 и КПМ14 доведе до значајна статистичка разлика ($p < 0.001$), исто така и кај КПМ7 и КПМ21 доведе до статистичка разлика ($p < 0.01$). Третманот со јонизирана вода аплициран на ТАМ групата н доведе до значајна разлика ($p > 0.05$). Третманот на групата ТАД со обогатена јонизирана вода со GSH и витамин С доведе до значајна разлика ($p < 0.001$) во однос на концентрацијата на холестерол во временскиот период на хипертермички неекспонирани стаорци, исто така и значајна разлика ($p < 0.001$) помеѓу ТАД7 и ТАД21 (хипертермички експонирани стаорци). Акутното хипертермичко експонирање на експерименталните животни во однос на третманот со јонизирана вода, со или без додатоци на истата, доведе до значајна разлика ($p < 0.001$) во концентрацијата на холестерол во однос на сите три групи.

ДИСКУСИЈА

Јонизираната вода (ERW) се вбројува меѓу природните агенси со кои може да се засили антиоксидативната одбрана на организмот (1). ERW покажува алкална рН вредност поради продуцираните ОН- јони, ниска

концентрација на растворен кислород, висока сатурација со молекули на водород (H_2) и активен водород, како и негативен оксидо-редукциски потенцијал (13). Клиничките податоци сугерираат дека ERW ја подобрува состојбата на болестите поврзани со оксидативниот стрес како канцер, дијабетес, атеросклероза, неуродегенеративни болести итн. (14) и исто така било докажано дека ERW ги неутрализира ROS и го инхибира ROS индуцираното DNA оштетување *in vitro* (15). Како резултат на бис-алилните структури на полинезаситените масни киселини, липидите се една од најосетливите цели на радикалниот напад посредуван од ROS познат како процес на липидна пероксидација (16). Ако зголемувањето на слободните радикали е поголемо од способноста за нивно неутрализирање, радикалите ќе ги напаѓаат клеточните компоненти, особено липидите. Нападот врз липидите иницира верижна реакција наречена липидна пероксидација, што доведува до генерирање на повеќе радикали и ROS кои можат да им наштетат и на другите клеточни компоненти (17).

Како резултат на експонирањето на стаорците на висока амбиентална температура се создава термален градиент што резултира со можност

топлината од околината да ја апсорбираат животните се до изедначување на телесната температура со температурата на околината. Животните започнуваат да ја покачуваат својата телесна температура влегувајќи во состојба на хипертермија. Нашето истражување, во временскиот период пред воведување на хипертермичкиот стрес, поточно од 7-ми до 14-ти ден, покажа незначајна разлика на триглицериди и холестерол во крвниот серум кај животните третирани со јонизирана вода и јонизирана вода со додатоци на глутатион и витамин С, како и кај контролната група. На 21-ви ден од третманот кога воведовме хипертермички стрес, како причинител на оксидативен стрес кај стаорците, кај КПМ, ТАМ и ТАД групата констатираме статистички значајна пониска концентрација на триглицериди во однос на претходниот период на третман како резултат на високата концентрација на ROS кои интензивно оксидативно ги оштетуваат овие макромолекули. На 21-ви ден од третманот кога воведовме хипертермички стрес, како причинител на оксидативен стрес кај стаорците, кај ТАД групата констатираме статистички значајна повисока концентрација на холестерол за разлика од КПМ и ТАМ. Степенот на оксидативно оштетување на триглицеридите и холестеролот ќе зависи од јачината на антиоксидативната одбрана кај секоја група стаорци. Поради тоа, очекувано, кај ТАД групата нема значајно намалување на концентрацијата на триглицериди и холестерол бидејќи третманот со јонизирана вода обогатената со глутатион и витамин С превенирало оксидација на истите. Липидната пероксидација е процес при кој настанува оксидативна деградација на полинезаситените масни киселини кои потекнуваат од клеточните мембрани резултирајќи со формирање на радикал на масна киселина (L·) кој рапидно врзува кислород и се добива пероксил радикал (LOO·) (18). Иницијатор и пропагатор на липидната пероксидација е ОН· кој неспецифично ги напаѓа сите биомолекули. Овој процес е ланчана реакција која еднаш активирана продолжува автокаталитички во прогресивна насока водејќи кон структурна и функционална промена на субстратот. Пероксидативната деструкција на мембранските липиди има директен ефект врз структурниот интегритет на клеточните мембрани и како таква може да ги уништи хепатоцитите многу брзо (19).

ЗАКЛУЧОК

Акутната апликација на третманот со јонизирана вода, без или во комбинација со глутатион и витамин С, во периодот кога отсуствува хипертермичкиот стрес не доведува до значајна алтерација во концентрацијата на триглицериди и холестерол.

Хипертермичката експозиција ја интензивира продукцијата на кислородни радикали и можноста за оксидативна модификација на триглицеридите и холестерол. Индивидуалното делување на јонизираната вода како и синергизмот со додадените антиоксиданти условил висок протективен ефект врз оксидативното оштетување. Поради ова, ефектот на оксидативно цепање е помалку изразен кај стаорците третирани со јонизирана вода и антиоксиданти бидејќи кај нив има посилна антиоксидативна одбрана која ги превенира од оксидативна модификација триглицериди, холестерол и сите биомолекули во организмот.

Степенот на оксидативно оштетување на триглицеридите и холестеролот ќе зависи од јачината на антиоксидативната одбрана кај секоја група стаорци. Поради тоа, очекувано, кај ТАД групата немаме значајно намалување на концентрацијата на триглицериди и холестерол бидејќи третманот со јонизирана вода обогатената со глутатион и витамин С превенирало оксидација на истите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shirahata, S., Hamasaki, T., Teruya, K. (2012a). Advanced research on the health benefit of reduced water. *Trends in Food Science & Technology*, 23(2), 124-131.
2. Abol-Enein, H., Gheith, O.A., Barakat, N., Nour, E., Sharaf, A. (2009). Ionized alkaline water: new strategy for management of metabolic acidosis in experimental animals. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 13(3):220-224 International Society for Apheresis
3. Tsai, C.-F., Hsu, Y.-W., Chen, W.-K., Chang, W.-H., Yen, C.-C., Ho, Y.-C., & Lu, F.-J. (2009). Hepatoprotective effect of electrolyzed reduced water against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 47(8), 2031-2036.
4. Leon, L. R., & Helwig, B. G. (2010). Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 109(6), 1980-1988

5. Lugin, J., Rosenblatt-Velin, N., Parapanov, R., & Liaudet, L. (2014). The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological Chemistry*, 395(2), 203-230.
6. Moldovan, L., & Moldovan, N. I. (2004). Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*, 122(4), 395-412.
7. Shao, D., Oka, S., Brady, C. D., Haendeler, J., Eaton, P., & Sadoshima, J. (2012). Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(3), 550-558.
8. Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2), 291-295.
9. Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315-424.
10. Banerjee, R. (2012). Redox outside the box: linking extracellular redox remodeling with intracellular redox metabolism. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(7), 4397-4402.
11. Steinbrenner, H., & Sies, H. (2009). Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1790(11), 1478-1485.
12. Chen, A. F., Chen, D.-D., Daiber, A., Faraci, F. M., Li, H., Rembold, C. M., & Laher, I. (2012). Free radical biology of the cardiovascular system. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 123(2), 73-91.
13. Shirahata, S., Li, Y., Hamasaki, T., Gadek, Z., Teruya, K., Kabayama, S., Otsubo, K., Morisawa, S., Ischii, Y., Katakura, Y. (2007). Redox Regulation by Reduced Waters as Active Hydrogen Donors and Intracellular ROS Scavengers for Prevention of type 2 Diabetes. In R. Smith (Ed.), *Cell Technology for Cell Products* pp. 99-101.
14. Hayashi, H., Kawamura, M. (2002). Clinical application of electrolyzed-reduced water. *Animal cell technology: Basic & applied aspects*, Vol. 12, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht pp. 31-3.
15. Shirahata, S., Kabayama, S., Nakano, M., Miura, T., Kusumoto, K., Gotoh, M., Hayashi, H., Otsubo, K., Morisawa, S., Katakura, Y. (1997). Electrolyzed-reduced water scavenges active oxygen species and protects DNA from oxidative damage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 234(1), 269-274.
16. Gutteridge, J.M., Halliwell, B. (1990) The measurement mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem. Sci.*, 15, 129-135.
17. Urso, M. L., Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 189(1-2):41-54.
18. Yin, H., Xu, L., & Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111(10), 5944-5972.
19. Jaeschke, H. (2011). Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26 Suppl 1, 173-179.

СЛАБ ВИД И СЛЕПИЛО КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СПОРЕД ICD-10 НА КЛИНИКА ЗА ОЧНИ БОЛЕСТИ ЗА ПЕРИОД ОД 3 ГОДИНИ

Милена Голубовиќ, Емилија Ѓошевска Даштевска, Наташа Трпевска Шекеринов

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

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 36-41

АПСТРАКТ

Вовед: Очите претставуваат најважен и најразвиен сензорен орган во човековото тело. Добриот вид е неопходен за лесно спроведување на активностите во секојдневниот живот и влијае врз развојното учење, комуникацијата, работата, здравјето и пред се квалитетот на живот.

Последните истражувања за превенција на слепило покажуваат дека бројот на слепи лица во светски рамки е во пораст.

Цел: Приказ на причините за слаб вид и слепило кај деца и адолесценти дијагностицирани на Клиниката за очни болести во Скопје, за период од 3 год. класифицирани според меѓународната класификација ICD - 10 ревизија.

Материјал и методи: Ретроспективна студија која прикажува деца и адолесценти со слаб вид и слепило, дијагностицирани во период од 3 години (01.11.2015-01.11.2018год.) на Универзитетската клиника за очни болести во Скопје. Кај сите вклучени индивидуи беше направен комплетен офталмолошки преглед со потребни дополнителни иследувања, и потоа категоризација според меѓународната класификација за слепило и слаб вид ICD - 10 ревизија.

Резултати: Како најчести причини за слепило се прематурната ретинопатија (РОП) и атрофија на оптичкиот нерв, десцендентен облик, како резултат на церебрална парализа. Во нешто помал процент се застапени останатите причини како конгенитален глауком, вродени нарушувања на корнеа и макула, постоперативни компликации на конгенитална катаракта и трауми на окото.

Заклучок: Прематурната ретинопатија (РОП) и атрофијата на оптичкиот нерв се најчести причини кои доведуваат до слепило и слаб вид кај најмладата популација. Со утврдување на главните причини кај нејсензитивната популација, се прави проценка за потребите за медицинска грижа, превенција и рехабилитација на оваа категорија лица.

Клучни зборови: слаб вид, слепило, деца и адолесценти

ВОВЕД

Очите претставуваат најразвиен сензорен орган во човековото тело, кои го овозможуваат најважното чувство за безбедност и самоодржување. Без добар вид не може да се функционира самостојно. Добриот вид е неопходен за лесно спроведување на активностите во секојдневниот живот и влијае врз развојното

учење, комуникацијата, работата, здравјето и пред се квалитетот на живот.

За повеќето работи во општеството е потребна добра визуелна способност. Затоа лицата без оваа способност се соочуваат со многу пречки во животот. Очите имаат клучна улога во комуникацијата со другите луѓе, започнувајќи уште од лицевата експресија на личноста

со која треба да се воспостави комуникација. Очите се “прозорец кон светот”, “прозорец на душата”.

Глобално, последните истражувања за превенцата на слепилото покажуваат дека бројот на лицата со слепило во светот се зголемува за 1- 2 милиони годишно. (1,2)

“Слепило” во детството е приоритет на «Визија 2020 - Право на вид» - глобална иницијатива за елиминација на слепилото кое што може да се избегне. (3)

Слепите деца имаат ограничување во можности за нивното образование и вработување. (4) Слепилото негативно влијае врз психомоторниот, социјалниот и емоционалниот развој, и слепите деца имаат повисока стапка на смртност. (4) Се проценува дека бројот на слепи деца е постојано во пораст, односно инциденцата изнесува околу 500 000 деца годишно. Во земјите во развој, околу 60% се смета дека ќе починат за период од една година откако ќе станат слепи. (4) Речиси половина од слепите деца, особено кај оние во најсиромашните заедници, слепилото се должи на причини кои се подложни на ефективни интервенции, и истото во голем процент е превентабилно. (5)

Распространетост и причини за слепило кај деца:

- епидемиологијата на слепило кај децата го одразува социо-економскиот развој, - преваленцата на слепи деца изнесува околу 3/10 000 деца во развиените земји (60 слепи деца / 1 милион население), до 15/10 000 во сиромашните заедници, а 75% од живеат во земјите во развој,
- околу 500 000 деца стануваат слепи секоја година, повеќето во земјите во развој,
- слепите деца имаат висока стапка на смртност. (2)

Некои од состојбите кои предизвикуваат губење на видот во моментот на раѓање или кај доенчиња вклучуваат: генетски и метаболни заболувања, дефекти или абнормалности во окото (колобом, глауком, катаракта), инфекции (цитомегало вирус -CMV) и невролошко нарушувања на видот (NVI). (6, 7)

Некои бебиња се родени слепи или со тешка загуба на видот. Ова може да биде предизвикано од различни фактори, вклучувајќи ги и абнормалностите во развојот на окото или повреди на структурите на окото.

Прематурната ретинопатија (РОП) и инфекции кои доведуваат до прематуритет, нарушувања во развојот, трауми на мозокот во центарот за вид, церебрални

крварења, семејна историја за ретинобластом, конгенитална катаракта, метаболна или генетска болест се причини кои можат да доведат до слепило.

Можни причини за слаб вид и слепило може да бидат и интраутерини инфекции на мајката како рубеола, токсоплазмоза, цитомегаловирус, ХИВ и сексуално преносливи инфекции, вклучувајќи херпес, гонореја и хламидиа, проблеми со централниот нервен систем (ЦНС), како задоцнет развој, церебрална парализа, епилептични напади и хидроцефалус. (6, 7)

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е ретроспективна и ги прикажува причините за слаб вид и слепило кај деца и адолесценти дијагностицирани во период од 3 години (01.11.2015-01.11.2018год), на Клиника за очни болести во Скопје.

Направен е комплетен офталмолошки преглед со дополнителни потребни иследувања. Одредена е најдобрата коригирана видна острина (BCVA) на секое око поединечно, детален преглед на предниот и задниот сегмент на окото, со утврдување на причината која довела до слаб вид или слепило. Кај истите е направена и категоризација, согласно меѓународната класификација за слаб вид и слепило ICD – 10 ревизија.

РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучени 21 дете, од кои 11 од машки пол (52,38%) и 10 од женски пол (47,62%) на возраст од 2-18 год. (табела 1 а. б.)

Поголем дел од пациенти вклучени во студијата имаа повеќе од едно заболување односно дијагноза кои довеле до слепило.

Најчеста причина за слепило беше прематурната ретинопатија (РОП) и атрофијата на оптичкиот нерв кај 47,61%. Аблацијата на ретината кај сите тројца пациенти вклучени во студијата беше последица, односно секундарна компликација на РОП. Тројца од пациентите кои имаа атрофија на оптичкиот нерв беа со церебрална парализа (paralysis cereбрalis). Останатите причини за слепило и слаб вид беа церебрален тумор, ретинобластом, конгенитален и секундарен глауком.

Според категоризацијата на СЗО, (табела 2), 15 деца и адолесценти вклучени во студијата, припаѓаат на категоријата на слепило 5, односно 19 лица или 90,47 % во категорија 3, 4 и 5.

а.		б.	
пол	пациенти (%)	возраст (год.)	пациенти (%)
машки	11 (52,38)	2-6 г.	6 (28,57)
женски	10 (47,62)	7-10 г.	3 (14,28)
Вкупно	21	11-14	8 (38,0)
		15-18	4 (19,0)
		Вкупно	21

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

Дијагноза	број на пациенти	BCVA OD Snellen chart	BCVA OS Snellen chart	категоризација ICD 10 ревизија
Coloboma iridis et choroideae	1	0.25	L+P	1
Retinopathy of prematurity (ROP)	7	L+P-	L+P-	5
Albinismus, Nystagmus, Astigmatismus hypermetropicus	1	0.25	0.25	1
Retinoblastoma	1	L-P	L-P	5
Glaucoma sec. St post op. cataracta congenitalis, Subluxatio IOL	1	0.04	0.02	3
Atrophio PNO, Tumor cerebri	1	L+P-	hm	5
Glaucoma sec. St post uveitidem et op. cataracta congenitalis	1	0.05	L+P-	5
Glaucoma congenitalis	1	0.01	0.01	4
Hypoplasio NO, Coloboma iridis,	1	L+P	L+P	5
Dystrophio maculae lutae	1	0.01	0.01	4
Atrophio NO, Paralysis cerebri	3	L+P	L-P	5
Uveitis totalis, St post ruptura bulbi	1	L+P	L-P	5
OCR Syndrome Nystagmus, Atrophio NO Pseudophakia	1	L+P	L+P	5

* NO (nervi opici)
OCR Syndrome (Oculocerebro-renal syndrome)
IOL (Intraocular lens)

Таб. 2 Приказ по дијагнози, нивна застапеност, видна остринa според Snellen - ов оптотип и категоризација согласно ICD-10 ревизија

ДИСКУСИЈА

Визуелниот систем е еден од најважните сензорни системи. Окото е примарно средство за интеграција помеѓу поединецот и надворешната средина. Видот е резултат на влезот на светлината во окото и интерпретација на овој стимул од страна на мозокот. (8)

Слабиот вид е дефиниран како видна остринa помала од 6/18, но еднаква или подобра од 3/60 или соодветна загуба на визуелното поле помала од 20 степени на подобро око, со најдобра можна корекција. Од друга

страна, слепилото се однесува на видна остринa помала од 3/60 или соодветна загуба помала од 10 степени во подоброто око со најдобра корекција. (8)

Визуелното оштетување и слепило се главни здравствени проблеми во земјите во развој каде нема доволно здравствени услуги. (8-10)

Се проценува дека 1,6 милијарди луѓе во светот страдаат од намалена видна остринa и инциденцата е постојано во пораст. (8)

Околу 90% од лицата со оштетен вид живеат во земјите во развој, додека во најсиромашните региони на

Африка и Азија се речиси три четвртини од слепите деца во светот. (8) Од 1,4 милиони слепи деца на глобално ниво, околу 300 000 живеат во Африка. Во земјите во развој, особено во Африка, педијатриската офталмологија е речиси неразвиена. Впрочем преваленцата на слепило кај децата во една земја е поврзана со исхраната, здравјето и социо-економскиот статус. (8)

Студија спроведена на деца од рурално основно училиште во Танзанија ја прикажува преваленцата на билатерална нарушена видна острина (VA <6/12 на подоброто око) кај 0,7%. (8)

Околу 100 000 од 226 милиони деца под 15-годишна возраст се слепи во Америка и Карибите. (6) Вкупната преваленца изнесувала 0,45 на 1000, од кои 67% се од земји со стапка на смртност под 5, или 30/1000 живородени деца. (6)

Кај децата, причините за оштетување на видот значително варираат во различни земји. Во земји со ниски приходи, вродената катаракта е водечка причина, додека кај развиените земји е прематурната ретинопатија (РОП). (5,9,11)

Од околу 1,4 милиони слепи деца во светот, речиси $\frac{3}{4}$ живеат во најсиромашните региони на Африка и Азија. (7) Поголема е веројатноста слепото дете да живее во социоекономска депривација, да биде почесто хоспитализирано во детството и да истото почине во детството, во споредба со дете со нормален вид. (12,13) Тежината на инвалидитетот во однос на слепилото кај овие деца, претставува голем социјален, емоционален и економски товар како за самите деца, така и за нивните семејства, заедница и нација. (7) Постојат географски варијации во главните причини за слепило во детството. Во рамките на одредена земја, овие причини се разликуваат со текот на времето. Ова ги одразува различните нивоа на социо-економски развој и обезбедување здравствени услуги. Студиите направени во Нигерија откриваат дека непросирноста на рожницата по мали сипаници и дефицит на витамин А, фтизирање на очното јаболко, катаракта, траума и оптичка атрофија се водечки причини за слепило во детството. (7)

Според Ezegwui, катаракта е најважната причина за слепило во детството во светот. (7) Во програмата на Визија 2020 (Vision 2020) е опфатена и обуката на педијатриски офталмолози во земјите во развој, како една од стратегиите за контрола на слепило во

детството. (3) Катаракта во детството, како причина за слепило се јавува во сите земји, со помала застапеност во САД. (6) Најчестите причини за детска катаракта се вродени, последица на рubeола и генетски болести. (6) Ezegwui и сор. во истата судија спроведена на деца на возраст до 15 години во Југоисточна Нигерија, студија за идентификација на главните причини за тешки визуелни нарушувања кај децата, покажала дека катарактата е најчеста причина, застапена во речиси 30,4% од испитаниците. (7) Овие деца не биле дијагностицирани и не им била понудена можност за хируршки третман, туку истите биле запишани во специјални училишта. (7) Се претпоставува дека рubeолата била одговорна за слепилото, односно за конгенитална катаракта, бидејќи систематска имунизација за рubeола во Нигерија не се спроведувала. (7) Глауком бил одговорен за 9,3% од детското слепило, со напомена дека перинаталните состојби, како прематурната ретинопатија (РОП), не биле опфатени. (7)

Како причина за корнеално слепило се малите сипаници, кои се јавуваат преку неколку механизми, вклучувајќи акутен дефицит на витамин А, кератитис, херпес симплекс кератит, секундарна инфекција и употреба на штетни традиционални лекови. (4)

Во Боливија, Доминиканска Република и Перу, околу 20% од слепилото се припишува на корнеално заматување (опацификација), во споредба со ниту еден или многу малку случаи во САД, Чиле и Аргентина (6) Иако е тешко да се утврди етиологијата за непросирноста на рожницата, резултатите од други спроведени студиите сугерираат дека главните причини се веројатно корнеална улцерација после мали сипаници, херпес симплекс инфекција, дефицит на витамин А и неонатална офталмија. (6) Како резултат на проширената програма за имунизација, бројот на случаи со мали сипаници опаднал, од 4 милиони годишно во 1980 година, на 830 000 во 2001 година. (4)

Глобалната покриеност со имунизација во моментот изнесува 72%. (4)

Невролошките оштетувања на видот или кортикалното слепило е резултат на причини кои влијаат на визуелните патишта во мозокот, како што се конгенитални мозочни инфекции, трауматска и аноксична повреда на мозокот. Очите се уредни, но зоните на визуелна обработка во мозокот кои ги интерпретираат дојдовните визуелни информации се

патолошки. На овие причини отпаѓа 21% од слепилото кај децата.

За децата во земјите со повисок доход, церебралното нарушување на видот и аномалиите на оптичкиот нерв остануваат најчести причини за слаб вид и слепило. (12)

И во нашата студија атрофијата на оптичкиот нерв е една од најчестите причини за слаб вид и слепило. Од вкупниот број деца во нашата студија кои имаа слепило поради инволвирање на оптичкиот нерв, 3 имаа церебрална парализа, конгенитален глауком, а едно хипоплазија на оптичкиот нерв.

Потребно е епидемиолошко истражување базирано врз популацијата, особено за церебрално оштетување на видот и хипоплазија на оптичкиот нерв, со цел да се поддржи развојот на нови терапии за овие нарушувања, кои во моментот се сметаат за «неизлечиви». (12)

Ретинобластомот е најчестиот интраокуларен тумор во детската возраст. Околу 250 деца во САД се дијагностицираат со овој тип на тумор секоја година. Инциденцата е најчеста кај деца на возраст до 5 години.

Во нашата студија имаше едно дете со дијагностицирано слепило, како последица на билатерален ретинобластом.

Денес, прематурната ретинопатија (РОП) и конгениталната катаракта се најчести причини за слепило и слаб вид во детска возраст кои може да се избегнат, односно се превентивни. (9,12,14)

Подобрувањата на здравјето на бремените жени, на мајките и новородените и инвестирањето во одржување на националната инфраструктура за офталмолошка заштита, се клучни за намалување и избегнување на слепилото кај најмладата популација. (12)

Преваленцата на слепило е повисока во земјите во развој, бидејќи таму првенствено се јавуваат состојби кои доведуваат до слепило како недостаток на витамин А, употреба на штетни традиционални лекови за очи или церебрална маларија, кои не се јавуваат во богатите општества.(4) Превентивните мерки кои се контролираат во развиените земји, како што се мали сипаници, конгенитална рубела или неонатална офталмија, се многу често причина за слепило во неразвиените земји. (4) Недостигаат објекти, апаратура и квалификуван персонал за

изведување на потребните хируршки интервенции кај оваа сензитивна популација. (4)

Инциденцата на слепило поради РОП, во развиените земји се движи од 6-18%. (6) Сепак, во земјите со умерен развој, постои епидемија на РОП, што се должи делумно, и на зголеменото преживување на доенчињата со ниска родилна тежина, каде постои и неоптимална неонатална нега. (6) Околу 90 % од сите новороденчиња со РОП се во поблага категорија и без индикација за третман. Сепак дел може да развијат оштетен вид и дури и слепило. Околу 1100-1500 новороденчиња годишно развиваат РОП, и со потреба за хируршки третман. Во САД околу 400-600 бебиња секоја година стануваат законски слепи од РОП. (6)

Прематурната ретинопатија (РОП) е важна причина за слепило во земјите со просечна стапка на смртност каде преживувањето на новороденчињата со ниска родилна тежина е во пораст, но технологијата за неонатална нега е проблематична. (6,16) Студии прикажуваат дека речиси една третина од слепите или деца со сериозни оштетувања на видот кои посетуваат училишта за слепи во Аргентина, Куба и Парагвај имале РОП како примарна причина за визуелна загуба. (6) Спротивно на тоа, помала застапеност била забележана во студиите од САД (8%-19%), како резултат на подобрувања во интензивната нега на новородените. (6)

Добра неонатална нега може да ја превенира прематурната ретинопатија во голема мера, но треба да се идентификуваат бебињата кои развиваат прагматични болести, бидејќи навременото откривање и адекватниот третман се многу ефикасни во спречувањето на визуелната загуба.

Katibeh и сор. укажуваат дека епидемиолошките податоци се потребни за да се планираат програми за елиминација на причините за оштетување на видот. (2,15). Затоа неопходно е воспоставување на Национален регистар за преваленца на причини за слаб вид и слепило и во нашата држава, кој ќе биде важен извор на епидемиолошки податоци.

Според податоците од јануари 2016 година, од годишниот извештај на Американската печатница за слепи (American Printing House for the Blind, APH), во образовните средини има приближно 63 657 деца, млади и возрасни ученици во САД кои се законски слепи. (10)

Република Македонија нема национален регистар за лица со слепило. Овие податоци ќе придонесат во

утврдување на главните причини за слаб вид и слепило кај нејсензитивната популација, а со тоа и во проценка за потребите за медицинска грижа, превенција и рехабилитација на оваа категорија на лица.

ЗАКЛУЧОК

Повеќето заболувања кои доведуваат до слаб вид и слепило кај најмладата популација се превентабилни, доколу причините бидат идентификувани навремено. Добиените податоци за застапеноста, односно најчестите причини за овие заболувања ќе помогнат во насочување на идните стратегии во јавно здравство во насока за нивна превенција.

Контролата на слепило кај децата е сложен процес, и бара вклучување и ангажман на целокупното општество. Потребна е мултидисциплинарна соработка со сеопфатно доставување на услуги, промоција на здравјето, специфични превентивни мерки, оптички, медицински и хируршки услуги, како и специјално образование и рехабилитација.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43754>
- Radojichikj DD. Prevalence and causes of blindness among Macedonian adult population. *Journal of Special Education an Rehabilitation*, 2017; 18 (1-2): 17-25.
- www.v2020.org
- Gilbert C, Awan H. Blindness in children. Half of it is avoidable, and suitable cost effective interventions are available. *BJM*. 2003 Oct 4; 327 (7418): 760-761.
- Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 716-722.
- Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol*. 2002 May; 86(5): 498-504.
- Ezegwui R, Umeh ER, Ezepue FU. Causes of childhood blindness: results from schools for the blind in south eastern Nigeria. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jan; 87(1): 20-23.
- Darge FH, Shibru G, Mulugeta A, Dagnachew MY. The Prevalence of Visual Acuity Impairment among School Children at Arada Subcity Primary Schools in Addis Ababa, Ethiopia. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 9326108.
- Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Resnikoff S, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis.
- www.afb.org/info/blindness-statistics/children-and-youth/children-and-youth-with-vision-loss/235
- <http://who.int/new-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
- Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child*. 2017 Sep; 102(9): 853-857.
- Solebo AL, Rahi J. Epidemiology, aetiology and management of visual impairment in children. *Arch Dis Child*. 2014 Apr; 99(4): 375-379.
- Munier A, Gunning T, Kenny D, O'Keefe M. Causes of blindness in the adult population of the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jun; 82(6): 630-633.
- Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS*. 2012 Dec; 16 (6): 501-507.
- <http://www.mychildwithoutlimits.org/understand/vision-loss/what-are-the-causes-of-vision-loss/>

EARLY VARICOCELE DETECTION IN PREVENTION OF MALE INFERTILITY

Ilbert Ademi^{*1}, Adnan Vrajnko¹, Adnan Xhabiri¹, Nevzat Elezi², Bekim Ismaili², Majlinda Ademi³

¹General City Hospital "Ferid Murad", Department of surgery with urology- Gostivar, Republic of Macedonia; e-mail: ylberademi@live.com

²Faculty of Medical Sciences, State University of Tetovo-Tetovo, Republic of Macedonia

³Faculty of Medical Sciences, "Goce Delcev" University-Stip, Republic of Macedonia

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 42-45

ABSTRACT

Infertility is considered as one of the main public health issues, as it affects about 15% of the couples in their reproductive age. Dilatation and distension of testicular veins- varicocele is the cause of male infertility in almost 40-50%. The main noxious influence of varicocele is in spermatogenesis disorders. The objective of this study was to find out the varicocele among adolescents 14-18 year age in our area analyzing the clinical grade and performing subinguinal varicocelectomy in order to contribute in prevention of male infertility. From total 182 investigated adolescents and young men in a period of 3 years, 33 of them were with left clinical varicocele and underwent to subinguinal varicocelectomy. Preoperative evaluation included a complete history, physical examination, semen analysis and scrotal colour Doppler ultrasound (CDU) grading. The age of all patients (years) treated with subinguinal varicocelectomy was 16 ± 1.6 , operating time (min) was 39.2 ± 3.3 and hospitalization (days) 1.9 ± 0.73 . The estimate prevalence was 18.33%. There was a gradually increase of volume ejaculate and sperm motility after 3-12 months in each group of follow-up. Subinguinal varicocelectomy as a minimally invasive procedure could be a worthy method for treating male infertility in adolescents due to clinical varicocele.

Key words: varicocele, subinguinal varicocelectomy, scrotal colour Doppler ultrasound, semen analysis, male infertility

INTRODUCTION

A varicocele is defined as an abnormal venous dilatation and/or tortuosity of the pampiniform plexus in the scrotum. Although varicoceles are almost always larger and more common on the left side, up to 50% of the men with varicocele, have bilateral varicoceles (1). Varicocele is an abnormal dilatation and tortuosity of the pampiniform venous plexus of the spermatic cord, chiefly affecting the internal spermatic vein and less commonly the cremasteric (external spermatic) vein (2). The rare, isolated right sided varicocele generally suggests that the right internal spermatic vein enters the right renal vein, but it should prompt further investigation as this finding may be associated with situs inversus or retroperitoneal tumors. It is generally reported that varicoceles are present in 15% of the general male population, in 35%

of men with primary infertility, and in up to 80% of men with secondary infertility (3). The male factor is involved in 40%-50% of infertility cases (4). The most common type of male infertility is idiopathic infertility, which is characterized by the presence of one or more abnormal semen parameters with no identifiable cause (5). Another common cause of male infertility is varicocele. While varicocele has an incidence of 4.4%-22.6% in general population, 21%-41% of men with primary infertility and 75%-81% of those with secondary infertility have this condition (6). A large number of varicocele in over 80% of cases occur quite randomly during a routine examination. Varicoceles rarely cause pain, but if they do, the pain will probably: be worse when standing or during physical exertion, vary from sharp to dull pain or decrease when lying on your back. The surgical treatment is varicocelectomy which involves ligation of

testicular veins. Scrotal hyperthermia likely represents the primary mechanism by which a varicocele affects endocrine function and spermatogenesis, both sensitive to temperature elevation. The creation of sperm is most efficient at around 34.5-35 °C, rather than the body's standard 37°C. The main role of the pampiniform plexus is to cool the arterial blood before it reaches the sperm. It does this through a "heat exchange" mechanism. Clinical (palpable) varicoceles are detected and graded based on physical examination: a grade 1 clinical varicocele is one that is only palpable during the Valsalva maneuver, a grade 2 varicocele is easily palpable with or without Valsalva but is not visible, while grade 3 refers to a large varicocele that is easily palpable and detected by visual inspection of the scrotum (7). According to one theory, varicocele is the result of anatomical differences between the right and left spermatic vein. In fact, the right internal spermatic vein inserts directly into the inferior vena cava at an acute angle, while the left internal spermatic vein inserts into the left renal vein at a right angle. It is believed that this disparity leads to an increase in the hydrostatic pressure of the left spermatic vein, which is subsequently transferred to the venous plexus of the spermatic tone causing its dilation (8). Most of the early epidemiological studies on varicocele evaluated the prevalence of this condition in young men (military recruits, adolescent school boys). These early studies reported that the prevalence of varicocele in the general male population is about 15% (9). Access to the veins can be gained through subinguinal, transinguinal, or suprainguinal incision. This operation can be done by open, laparoscopic, microscopic, or embolization unilaterally or bilaterally (10,11). The widespread concept of "minimally invasive" has stimulated many surgeons to use a simple, safe and efficient technique for the treatment of varicocele (12).

MATERIAL AND METHODS

In our hospital we have examined 182 patients, aged from 14-18, from Gostivar area during the period January 2015-December 2017. Before the examination to all patients, we explained the importance of varicocele as well as benefit of varicocelectomy. Preoperative evaluation included a complete history, physical examination, and semen analysis. The diagnosis included inspection and palpation of genital region and scrotal colour Doppler ultrasound (CDU). A total of 33 patients with left clinical varicocele underwent to varicocelectomy. CDU was performed using the probe with high frequency

broadband linear transducer (7.5-10 MHz) placed over the spermatic cord in the subinguinal area. It has the ability to measuring the size of the pampiniformis plexus and blood flow parameters of the spermatic vein. CDU imaging is now the gold standard for the diagnosis of varicocele. Prolonged flow augmentation, depicted on real time imaging as lightened hues within a colored flow, confirms the reversal of flow that is characteristic of a varicocele. The varicocele diagnosis with CDU was assigned according to the World Health Organization grading (WHO 1993), Grade 1-3. Semen analysis was performed manually and included measurement of the volume of ejaculate and determination of sperm concentration, motility, and morphology according to the World Health Organization criteria. Sperm concentration less than or equal to 20 (10 /mL), sperm motility at first hour less than or equal to 50%, and normal sperm morphology less than or equal to 30% were considered abnormal. Specifically the abstinence period was 4 days in all cases. All patients were with semen anomalies: azoospermia, oligospermia or oligoasthenoteratozoospermia.

To all patients after induction of general anesthesia we performed subinguinal approach. The external inguinal ring was identified by palpation along the spermatic cord and then a 2-3-cm transverse incision was made over the cord at the level of two finger-widths below the external inguinal ring. The incision was deepened and the Scarpa's fascia was slowly incised, and we determined the spermatic cord in the Camper's fascia. When the spermatic cord was reached, a Penrose drain with a 1 cm width was placed behind the spermatic cord for support. The external spermatic, cremasteric and internal spermatic fascia were opened. Dilated external, internal spermatic and vasal veins were disclosed. The spermatic cord dissection was continued to preserve testicular arteries and lymphatics. The bundle containing internal spermatic veins was carefully divided into parts and ligated by 3-0 silk suture, in the confidence that it did not contain any main arteries. Finally all internal spermatic veins, dilated external spermatic veins and veins of the vas deferens were ligated. At the completion of this dissection, all main arteries, a majority of the lymphatics, vas deferens and cremasteric muscle were preserved. After the spermatic cord was replaced to the anatomical space, both Scarpa's fascia and Camper's fascia were simultaneously closed with interrupted sutures using 3-0 silk and the skin was closed. The operative time not including the time for anesthesia was 35-45 minutes. The hospitalization period required for subinguinal ligation

was 2-3 days.

RESULTS

Among 182 patients we have detected varicocele in 33 patients is 18.13%. Varicocele frequency in age groups is shown in table 1 and gradus frequency in table 2.

Table 1

Age	Number of patients	Number of affected patients with varicocele	%
14	20	4	20.00
15	21	5	23.81
16	36	6	16.67
17	66	11	16.67
18	39	7	17.95
Total	182	33	18.13

Table 2

Gradus	Gr I	Gr II	Gr III	Total
No of patients	20	11	2	33
%	60.61	33.33	6.06	100

The results are represented as mean ± standard deviation (SD). The age of all patients (years) treated with subinguinal varicocelectomy was 16 ± 1.6, operating time (min) was 39.2 ± 3.3 and hospitalization (days) 1.9 ± 0.73. Grade 1 varicocele was present in 20 (60.61%) patients. Grade 2 varicocele was present in 11 (33.33%) patients and Grade 3 varicocele was present in 2 (6.06%) patients. Semen analysis included measurement of the volume of ejaculate and determination of sperm concentration, motility, and morphology after 3, 6 and 12 months postoperatively. There was increase in sperm motility after 3-12 months of follow-up from 30.12±1.6 to 55.15±1.8 in patients who underwent Grade 1 varicocelectomy and from 28.8±1.32 to 51.31±0.09 in patients who underwent varicocelectomy for Grade 2 varicocele and from 19.53±1.4 to 47±0.12 in patients who underwent varicocelectomy for Grade 3 varicocele after 1 year of follow-up . There was also increase in sperm concentration after 3-12 months of follow-up in patients who underwent varicocelectomy for Grade 1 varicocele from 16.18±3.25 to 40.14±1.86 and in patients who underwent varicocelectomy for Grade 2 varicocele from 14.45±1.25 to 31.63±1.69 and in patients who underwent varicocelectomy for Grade 3 varicocele from 9.48±2.28 to 18.12±3.48. Follow-up at 3, 6 and 12 months after surgery, there was 1 case of secondary

hydrocele wich is a common complication. Only 2 cases were registered with wound inflammation. Also there were no cases of orchitis, orchio-epididymitis, orchio-funiculitis, or testicular atrophy.

DISCUSSION

The modified technique such as subinguinal approach appears to be relatively easy and safe, and to of low cost. Given the promising results in terms of complications and persistence, the treatment appears to be a suitable first-line approach for the surgical treatment of varicocele (13).

Varicocele testis is a perfect condition to be evaluated by CDU. Doppler scanning is a much more reliable and reproducible technique and a diagnostic tool which could also be valuable in the operating room. We suggest that a clinical examination and CDU could be the gold standard in the investigation of varicocele because CDU is non-invasive, involves no ionizing radiation and is well-tolerated by the patient (14).

It is important to note that in 78% - 93% of cases varicocele is located on the left side. The prevalence of varicocele in the general population varies from 4% to 30%, in our study 18.33%. The hypothesis that varicocele progressively affects testicular function in adult men is based on the observation that the condition is more frequent in infertile men, especially in those with secondary infertility . It is speculated that secondary infertility is due to the chronic and progressively increased influence of varicocele . Based on these assumptions, some studies suggest the surgical repair of varicocele, in order to avoid any negative effects on testicular function (15).

CONCLUSION

Varicocele prevalence is 18.13% and there is no statistically significant difference of varicocele prevalence among examined age groups. We concluded that subinguinal varicocelectomy could be a minimally invasive procedure compared to the other techniques and a worthy method for treating male infertility due to clinical varicocele. Based upon current data available several conclusions may be reached. First, there is very strong evidence to support the fact that, varicocele exerts a deleterious effect upon sperm motility, concentration, morphology, and testicular volume. Second, repair of varicocele improved all the parameters. Third, testicular volume on scrotal colour Doppler ultrasound correlates well with severity

of oligospermia in men with subfertility and 32–41% of infertile men achieved pregnancy within one year after treatment and it also helps in downgrading the level of assisted reproductive therapy required.

REFERENCES

1. Abdulmaaboud, M. R., Shokeir, A. A., Farage, Y., Abd El-Rahman, A., El-Rakhawy, M. M., Mutabagani, H. (1999) Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology*. 1998;52:294–300
2. Sathesan, B & Goonewardena, S. A. S. (2008). The continuing conundrum of varicocele. *Sri Lanka Journal of Urology*, 9, 1-6
3. Gorelick, J. I., & Goldstein, M. Loss of fertility in men with varicocele. (1993). *Fertil Steril*. 1993;59:613–6
4. Speroff, L., Glass, R. H., and Kase, N. G. (1999). "Infertility," in *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*, pp. 201–246, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md, USA, 6th edition
5. Baker, H.W.G. (1994). "Male infertility," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 23, no. 4, pp. 783–793
6. Saypol, D. C. "Varicocele," (1981). *Journal of Andrology*, vol. 2, pp. 61–71
7. Alsaikhan, B., Alrabeeah, K., Delouya, G., Armand Zini, A. (2016). Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl*. Vol: 18(2); 179–181.
8. Naughton, D. K., Nangia, A. K., Agarwal, A. (2001) Varicocele and male infertility: Part II. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update*; 7:473–481
9. Vaughan, E.D.J., Perlmutter, A.P., Lue, T.F., Goldstein, M. (2013). *Impotence and Infertility*. USA: Springer Science and Business Media.
10. Al-Kandari, A.M., Shabaan, H., Ibrahim, H. M., Elshebiny, Y. H., Shokeir, A.A. (2007). "Comparison of outcome of different varicoectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and sub inguinal microscopic varicoectomy: a randomized clinical trial," *Urology*, vol. 69, no. 3, pp. 417–420,
11. Gat, Y., Bachar, G.N., Everaert, K., Levinger, U., Gornish, M. (2005). "Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele," *Human Reproduction*, vol. 20, no. 4, pp. 1013–1017
12. Watanabe, M., ATSUSHI Nagai, A., Kusumi, N., Tsuboi, H., Nasu, Y., Kumon, H. (2005). Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicoectomy: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. *International Journal of Urology*; 12, 892-898.
13. Colpi, G. M., Carmignani, L., Nerva, F., Piediferro, G., Castiglioni, F., Grugnetti, C., Galasso, G. (2006). Surgical treatment of varicocele by a subinguinal approach combined with antegrade intraoperative sclerotherapy of venous vessels. *BJU Int.*;97(1):142-5.
14. Liguori, G., Trombetta, C., Garaffa, G., Bucci, S., Gattuccio, I., Salame, L., Belgrano, E. (2004). Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol* 22: 378–381
15. Kantartzis, P. D., Goulis, Ch. D., G D Goulis, G. D., Papadimas, I. (2007). Male infertility and varicocele: myths and reality. *Journal List Hippokratia* v.11(3)

EFIKASITETI NDËRMJET TERAPISË TRESHE DHE KATËRSHE NË ÇRRËNJOSJEN E INFEKSIONIT ME HELICO BACTER PYLORI

Nexhibe Nuhii¹, Driton Selmani¹, Enis Rexhepi³, Sahmedin Sali¹, Sefedin Bilalli²

¹Fakulteti i Shkencave Mjekësore në Universitetin e Tetovës, R. e Maqedonisë së Veriut

²Klinika Universitare Biokimi klinike në Shkup, R. e Maqedonisë së Veriut

³Fakulteti i Stomatologjisë në Universitetin e Evropës, Shkup R. e Maqedonisë së Veriut

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 46-52

ABSTRAKT

Hyrje: Infeksioni kronik me *Helicobacter pylori* konsiderohet si faktori më i rëndësishëm në patogenezën e ulcerës peptidike, pasi pothuajse të gjithë të sëmurët me ulcerë kanë gastrit kronik të shkaktuar nga ky mikroorganizëm.

Qëllimi i këtij punimi ishte që të hulumtojmë më shumë njohuri në lidhje me infeksionin me *Helicobacter pylori*, etimologjinë, simptomat, diagnostifikimin; trajtimin terapeutik të pacientëve me infeksion të *Helicobacter pylori*; kohëzgjatjen e trajtimit dhe përqindjen e çrrënjosjes së tij.

Materiali dhe metodat: Të dhënat janë marrë nga kartelat ambulantore në ambulancën e mjekësisë primare. Popullata në përgjithësi është nga vendet rurale. Te të gjithë pacientët kemi marrë vlerat e HP, para dhe pas mbarimit të terapisë, për të kontrolluar çrrënjosjen e *Helicobacter pylori*. Të gjitha analizat janë kryer në laboratorin biokimik në Spitalin klinik të Tetovës. Analizat kanë qenë serologjike, edhe pse testet e tjera janë më të sakta për vlerësimin e çrrënjosjes së *Helicobacter pylori*. Mirëpo për shkak të kostos së lartë të tyre, analizat e gjakut janë bërë me aparatit Immulite 2000, me metodën imuno hemiluminishente. Vlerat referente të *Helicobacter pylori* janë 0.9-1.1. Nën vlerën 0.9 llogaritet si vlerë negative, kurse mbi vlerën 1.1 merret si pozitive.

Rezultatet: Sipas të dhënave, gjatë periudhës janar-dhjetor 2017, prej gjithsej 2800 pacientësh 105 qenë të diagnostikuar me infeksion të *Helicobacter pylori*. Prej këtyre 55 janë femra dhe 50 meshkuj. Grupmosha më e prekur është ajo nga 51 deri 60-vjeçe. Nga kartelat që shikua kemi vërejtur se: përqindja më e madhe e pacientëve janë trajtuar me terapinë e katërfishtë me ose pa bismuth të cilët edhe suksesi ishte më i madh.

Diskutimi: Efiqasiteti i terapisë duhet të jetë më shumë se 80%, të paktën për çrrënjosjen e *Helicobacter pylori* me terapi të linjës së parë dhe terapi trefishe me bazë të frenuesit të pompës protonike (FPP)[15]. Në mënyrë të veçantë, terapia e trefishtë, e bazuar në FPP, e përbërë zakonisht nga një FPP, amoksicilin dhe klaritromicinë, është një regjim i rekomanduar gjerësisht për trajtimin *Helicobacter pylori* në zonat ku rezistenca e klaritromicinës është e ulët [16]. Një regjim i ri me bazë P-CAB do të ishte një opsion i vlefshëm për zhdukjen e këtij infeksioni.

Përfundimi: Përqindje më e madhe e çrrënjosjes së *Helicobacter pylori*, pas analizës serologjike të gjakut, 4 muaj pas mbarimit të terapisë, u vërejt te grupi i parë dhe i dytë. Sipas kësaj mund të konkludojmë se trajtimi me i suksesshëm i *Helicobacter pylori* duhet të bëhet me një FPP, 2AB dhe probiotik ose me FPP, bismuth, 2 antibiotikë te rastet që shfaqin rezistencë të antibiotikëve, siç është klaritromicina me metronidazolin, të cilët janë shkaktarë të çrrënjosjes së *Helicobacter pylori*.

HYRJE

Helicobacter pylori dhe faktorët e Virulencës

H. pylori është një bakterie Gram negative, me formë spirale, e pajisur me 4-6 flagjelë. Forma dhe flagjelët e bëjnë të mundur që *H. pylori* të depërtojë në shtresën e mukusit, ku ai mund të qëndrojë pezull ose i ngjitur sipër në qelizat

e epitelit gastrik apo duodenal. *H. pylori* prodhon ureazë, enzimë që e kthen urenë në amoniak, e cila neutralizon pjesërisht ambientin acid përreth. Amoniak, së bashku me proteazat, katalazat dhe fosfolipazat e prodhuara nga *H. pylori* janë përgjegjëse për dëmtimin e qelizave epiteliale. *H. pylori* dëmton qelizat D dhe duke penguar frenimin e prodhimit të gastrinës nxit sekretimin e acidit

gastrik - hipergastrinemia dhe nëpërmjet prodhimit të antigjenëve të ndryshëm, faktorëve të virulencës dhe mediatorëve të tretshëm, shkakton inflamacion, i cili shton masën e qelizave parietale dhe për pasojë edhe sasinë e acidit gastrik të sekretuar. 95 % e ulcerave duodenale dhe 80-85% e ulcerave gastrike kanë të bëjnë me infeksionet e H. pylorit. Ecurinë e ulcerës peptidike e përcaktojnë shtamet e H. pylorit. Edhe pse shumica e specieve të gjinisë H. pylori kanë treguar lidhshmëri me patologjitë e lartpërmendura, disa shtame janë më virulente dhe kjo shpjegon përse H. pylori në kombinim me faktorët e tjerë të pranishëm te pacienti vetëm te 5-10% e rasteve zhvillojnë ulcerën peptidike. Studimet e gjenomit të H. pylorit kanë treguar se nga rreth 1550 gjene që ai përmban, 62 janë përgjegjëse për patogjenezën që shkakton. Ndërmjet tyre gjeni CagA, që kodon një ndër proteinat kryesore përgjegjëse për virulencën e H. pylorit. Kjo proteinë transportohet në qelizat epiteliale të stomakut të njeriut, ku çrregullon funksionin e citoskeletit. H. pylori gjithashtu mund t'i aktivizojë receptorët e Faktorit të rritjes epidermale të qelizave epiteliale, duke ndryshuar transduksionin e sinjaleve dhe shprehjen e gjeneve të këtyre qelizave.

Pato-fiziologjitë që shkakton ky mikroorganizëm

Infeksioni kronik me H. Pylori konsiderohet si faktori më i rëndësishëm në patogjenezën e ulcerës peptidike, sepse pothuajse të gjitha të sëmurët me ulcerë kanë gastrit kronik të shkaktuar nga ky mikroorganizëm. Me çrrënjosjen e infeksionit, edhe ulcera recidivon më rrallë. Në këto raste edhe gastritet kronike më rrallë shkaktojnë ndryshime anormale të mukozës gastrike, të cilat shpiejnë në zhvillimin e disa formave të kancerit. Është e pazakontë që të zhvillohet kancer prej infeksionit me H. pylori. Megjithatë, për shkak se kaq shumë njerëz në botë janë të infektuar prej saj, ky i fundit konsiderohet të jetë një shkak i rëndësishëm për zhvillimin e kancerit të stomakut. Njerëzit që jetojnë në vendet ku infektimi me H. pylori ndodh në moshë të hershme janë më të rrezikuar ndaj kancerit të stomakut. [1,2]. Tek ulcera duodenale kemi rritje të ngarkesës me acid dhe pepsinë, që vjen nga stomaku dhe metaplazi i duodenit.

Shkaktarët dhe faktorët e rrezikut

Ende nuk dihet shkaktari i vërtetë i infeksioneve me H. pylori. Ky infeksion mund të kalojë nga një person te tjetri me kontakt direkt me anë të pështymës, vjelljes apo fecesit. Infeksionet me H. pylori shfaqen zakonisht në fëmijëri. Faktorët e rrezikut të këtij infeksioni lidhen

me kushtet e jetesës gjatë fëmijërisë, si: jeta në ambient me shumë njerëz, jeta në vendbanime pa ujë të pastër, jeta nëpër vende në zhvillim e sipër, kushte jo të mira higjienike në vende të mbipopulluara, jeta me persona që janë të prekur nga ky infeksion. [1,2]

Gati gjysma e popullsisë së botës është e infektuar me H. pylori. Prevalenca e rëndësishme botërore dhe rritja e rezistencës antibiotike e detyruan Organizatën Botërore të Shëndetësisë të njohë H. pylori si një patogjen me prioritet të lartë në vitin 2017. Prevalenca e H. pylorit ndryshon sipas rajonit gjeografik dhe vlerësohet se 30% e popullsisë amerikane është e infektuar me të. [1,3,4] H. pylori është një patogjen i madh, që shkakton sëmundje gastrointestinale, si: sëmundja e ulcerës peptike, kanceri i stomakut dhe limfoma e indeve limfatike të lidhura me mukozën, si dhe ajo është e lidhur me sëmundjet jogastrike, duke përfshirë aneminë e mungesës së hekurit dhe purpura idiopatike trombocitopenike. [5,6] Rekomandimet e azhurnuara të SHBA-së dhe atyre kanadeze përfshijnë të dhënat më të fundit mbi menaxhimin e infeksionit me H. Pylori.

Simptomat

Dhimbje të abdomenit, dhimbje të abdomenit që përkeqësohet në stomak të zbrazët, nauze, humbje oreksi, gromësitje, fryerje, humbje e menjëhershme e peshës. Shumica e njerëzve nuk kanë fare shenja të infeksionit, gjë që ende nuk dihet përse, por mendohet se disa njerëz janë të lindur me rezistencë më të lartë ndaj efekteve negative të H. pylorit dhe disa shtame të tij. Gjithashtu, janë të rëndësishme vëzhgimet ndaj infeksionit me H. pylori te pacientët që i nënshtrohen terapisë afatshkurte apo afatgjate me Antiinflamatorë jo-steroid, pasi çrrënjosja e H. Pylorit redukton incidencën e sëmundjes së ulcerës te këta pacientë.

Diagnoza e infeksionit me H. pylori

Testet për H. pylori kategorizohen si joendoskopike dhe endoskopike. Konsideratat për zgjedhjen e një prove diagnostike përfshijnë aftësinë për të kryer testin, gjendjen klinike dhe koston. Megjithëse nuk ekziston një test i standardit të artw për identifikimin e H. pylori, testimi i frymëmarrjes me ure (UBT) preferohet te pacientët pa simptoma alarmi, sepse nuk është invazive, është e lirë dhe shumë e ndjeshme e specifike. Kultura, një metodë tjetër për diagnostikimin e H. Pylorit, lejon testimin e ndjeshmërisë, megjithatë nuk është gjerësisht i disponueshëm. Në kulturën dhe testimin e ndjeshmërisë duhet të konsiderohet në fushat me rezistencë të lartë

të klaritromicinës ose kur terapia ka dështuar, sepse dështimi i një regjimi të linjës së parë tregon një mundësi rezistence prej 60% deri në 70% të. D.m.th. diagnostifikimi bëhet me analizat e gjakut. Testi i frymëmarrjes me ure, analizat e fecesit me antigjen dhe endoskopia. [2,5]

Qëllimet e terapisë

Më parë është bërë vetëm trajtimi simptomatik i sëmundjeve si ulcera peptidike, pa i çrrënjosur infeksionet me rezultate të pakënaqshme in vitro dhe in vivo. Në ditët e sotme terapisë e sugjeruara po e ndryshojnë kursin natyror të sëmundjes, duke e çrrënjosur në masë të gjerë infeksionin, duke e shëruar inflamacionin gastrik, me preventivë të ulcerave dhe me preventivë të ripërsëritjes së ulcerave. Ndër të metat e kësaj terapie është fakti që po ndryshon njëkohësisht edhe rrezistenca e këtij mikroorganizmi ndaj antibiotikëve, edhe atë prej regjioni në region, gjë që paraqet sfidë në këtë mjekim.

Mjekimi i infeksionit me H. pylori

Rregullat për çrrënjosjen e infeksionit të Helicobacter pylorit zgjidhen zakonisht empirikisht në bazë të modeleve rajonale të rezistencës bakteriale, rekomandimeve lokale dhe disponueshmërisë së barnave.[6] Ofruesit e kujdesit shëndetësor duhet t'u kërkojnë pacientëve të tyre ndonjë përdorim ose ekspozim të mëparshëm të antibiotikut dhe t'i marrin ato informacione përpara se të zgjedhin një regjim trajtimi. [1].

Efektet anësore të mjekimit

Mbi 50% e pacientëve kanë efekte anësore gjatë marrjes së mjekimit për H. pylori. Zakonisht këto efekte janë të lehta dhe më pak se 10% e pacientëve ndalojnë mjekimin prej efekteve anësore të forta. Për ata që kanë efekte anësore prej mjekimit mund të bëhen ndryshime në doza ose në kohën e marrjes së mjekimit. Disa prej efekteve anësore më të shpeshta janë: shija metalike në gojë, skuqja e lëkurës, kokëdhimbja, të vjellat, djersitja dhe shpeshtim i rrahjeve të zemrës (takikardia). Të gjitha këto efekte anësore ndodhin në qoftë se gjatë mjekimit konsumohet alkool. Efekte të tjera janë edhe: konstipacioni (kapsllëku) dhe feçet e ngjyrosura, diarreja (barkëqitja) dhe dhimbja e stomakut në formë krampesh (shtrëngimesh).

QËLLIMI I PUNIMIT

Qëllimi i këtij punimi ishte që të hulumtojmë më tepër njohuri lidhur me infeksionin me H. pylori, etimologjinë e tij, simptomet diagnostifikimin, trajtimin terapeutik të pacientëve me këtë infeksion, kohëzgjatjen e trajtimit

dhe përqindjen e çrrënjosjes së Helicobacter pylorit.

MATERIALE DHE METODA

Të dhënat janë marrë nga kartelat ambulantore në ambulatën e mjekësisë primare. Popullata në përgjithësi janë nga vendet rurale. Të gjithë pacientët i kemi marrë vlerat e Helicobacter pylorit para dhe pas mbarimit të terapisë në mënyrë që të kontrollojmë çrrënjosjen e tij. Të gjitha analizat janë kryer në laboratorin biokimik të Spitalit Klinik të Tetovës. Analizat kanë qenë serologjike, janë bërë me aparatit Immulite 2000, me metodën imuno hemiluminishente. Vlerat referente të H. pylorit janë 09-1.1. Nën vlerën 0.9 llogaritet si vlerë negative, kurse mbi vlerën 1.1 si pozitive. Tek të gjithë pacientët janë shënuar vlerat e HP-së para fillimit të terapisë dhe katër muaj pas mbarimit të saj, me qëllim që të vërtetohet çrrënjosja e H. pylorit. Për shkak të kostos së lartë për vërtetimin e çrrënjosjes së infeksionit, të gjithë pacientët janë udhëzuar për analiza serologjike të gjakut katër muaj pas mbarimit të terapisë.

REZULTATET

Sipas të dhënave, nga gjithsej 2800 pacientë, gjatë periudhës janar-dhjetor të vitit 2017, 105 ishin të diagnostifikuar me infeksion të helicobacter pylorit, prej të cilëve 55 femra dhe 50 meshkuj. Grupmosha më e prekur ishte prej 51 deri 60-vjeç. Nga kartelat që shikua vërejtëm se:

Grupi I. 29 pacientë dhjetë ditë janë trajtuar me pantoprazol 20 mg, metronidazol 400 mg, levofloxacin 500 mg, probiotik e pastaj janë mjekuar me FPP dhe probiotik.

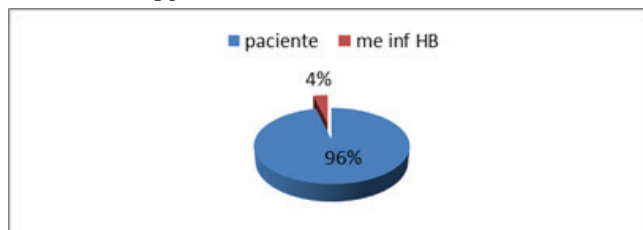
Grupi II. 35 pacientë dy javë janë trajtuar me esomeprazole 40 mg, bismuth oxide 120 mg, levofloxacin 500 mg, metronidazol 400 mg, e pastaj me FPP dhe probiotik.

Grupi III. 22 pacientë dhjetë ditë janë trajtuar me lansoprazole 20 mg, claritromycin 500 mg, metronidazole 400 mg, e pastaj me FPP me probiotik.

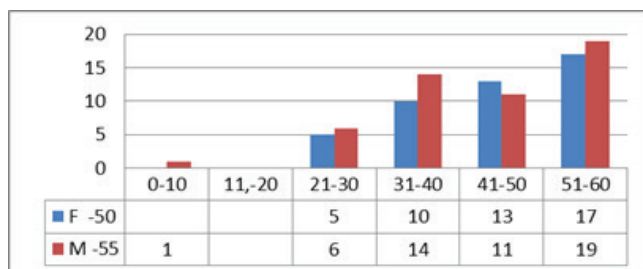
Grupi IV. 19 pacientë dhjetë ditë janë trajtuar me omeprazole 20 mg, metronidazole 400 mg, amoksicilin 500 mg, e pastaj me FPP dhe probiotik.

Përqindja më e madhe e çrrënjosjes së helicobacter pylorit pas analizës serologjike të gjakut, 4 muaj pas mbarimit të terapisë, u vërejt te grupi i parë dhe i dytë. Sipas së cilës mund të konkludojmë se trajtimi më i suksesshëm i infeksionit me H. pylori është terapia katërfishe me ose

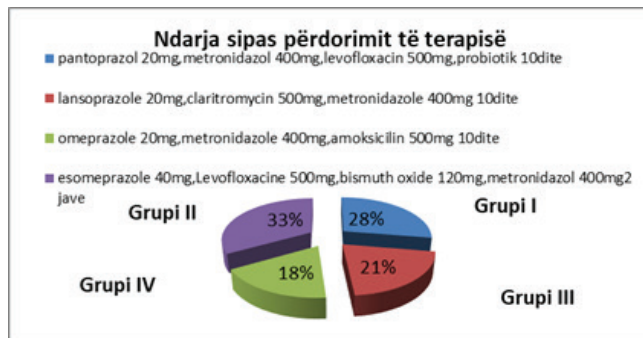
pa bismuth, e cila duhet të bëhet me një FPP, 2AB dhe probiotik, si dhe me FPP, bismuth oxide dhe 2 antibiotikë (si klaritromicina me metronidazolin) në rastet që shfaqin rezistencë të antibiotikëve, me të cilat çrrënjosjet helicobacter pylori.



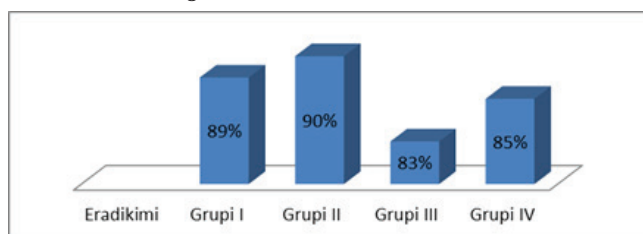
Grafikoni nr.1 Sipas grafikoni vërejmë se gjatë periudhës janar-dhjetor 2017, 4% nga numri i përgjithshëm i pacientëve në ambulantën e mjekësisë primare janë diagnostikuar me infeksion të HP-së.



Grafikoni nr.2. Sipas këtij grafikoni vërejmë se grupmosha më e prekur nga infeksioni me helicobacter pylori është grupmosha 51-60 vjeçe në të dyja gjinitë. Ndërkaq, sipas numrit të përgjithshëm gjinia mashkullore është më e prekur.



Grafikoni nr.3 Sipas këtij grafikoni vërejmë se numri më i madh i pacientëve dhjetë ditë janë trajtuar me pantoprazol 20 mg, metronidazol 400 mg, levofloxacin 500 mg, probiotik. Grupi i dytë dy javë janë trajtuar me esomeprazole 40 mg, levofloxacin 500 mg, bismuth oxide 120 mg, metronidazol 400mg, 2javë. Grupi i tretë është trajtuar dhjetë ditë me lansoprazole 20 mg, klaritromicin 500 mg, metronidazole 400 mg, si dhe grupi i katërt është trajtuar po ashtu dhjetë ditë me omeprazole 20 mg, metronidazole 400 mg, amoxicilin 500 mg.



Grafikoni nr.4 Sipas këtij grafikoni vërejmë se përqindja më e lartë e çrrënjosjes së H.pylorit ndodh te grupi i parë dhe i dytë.

DISKUTIMI

Farmacistët duhet të jenë të vetëdijshëm për medikamentet që mund të ndikojnë në llojet e ndryshme të testeve. [2,14] Për të shmangur rezultatet e gabuara negative me testin e shpejtë të ureazës, testin e frymëmarrjes me ure (UBT) ose testin e antigjenit në feces (SAT), inhibitorët e pompës së protonit FPP, duhet të ndërpriten më së paku 2 javë para testimit dhe bismuti e antibiotikët duhet të ndërpriten të paktën 4 javë më parë. Antagonistët e receptorëve H2 kanë efekt minimal në ndjeshmërinë e testeve diagnostikuese për H. pylori, dhe nuk ka asnjë rekomandim për t'i mbajtur ato para testimit. Antacidet nuk kanë efekt në testet diagnostike dhe mund të përdoren për lehtësimin e simptomave, ndërsa terapia FPP është e ndaluar. [2].

Efikasiteti i terapisë duhet të jetë më shumë se 80%, të paktën për terapi të çrrënjosjes H. pylori të linjës së parë dhe terapia trefishe me bazë të frenuesit të pompës protonike (FPP) është një nga regjimet e rekomanduara për terapi të çrrënjosjes së H.pylorit [15]. Në mënyrë të veçantë, terapia e trefishtë, e bazuar në FPP zakonisht e përbërë nga një FPP, amoxicilin dhe klaritromicinë, është një regjim i rekomanduar gjerësisht për trajtimin H. pylori në zonat ku rezistenca në klaritromicin është e ulët [16]. Megjithëse normat e rezistencës antibiotike u rritën për amoxicilin (6.3% në 14.9%) dhe klaritromicin (17.2% në 23.7%) nga 2003 deri 2012 [17], normat e çrrënjosjes, duke përdorur terapinë trefishe që përmbajnë klaritromicinë, u raportuan si 77.0% në 85.5% [18-22]. Në këto rrethana terapia e trefishtë e përbërë nga FPP, amoxicilin dhe klaritromicin vazhdon të jetë trajtimi i rekomanduar i parë për H. pylorin në Kore [23]. Bllokuesi i acidit konkurrues të kaliumit (P-CAB), vonoprazan, mund të përmirësojë normat e çrrënjosjes duke rritur pH-në intragastrik dhe duke rritur ndjeshmërinë bakteriale antibiotike. Vonoprazan 20 mg demonstroi një efekt më të shpejtë dhe të qëndrueshëm acid-inhibitor me esomeprazol 20 mg ose rabeprazol 10 mg [34]. Studimet e fundit zbuluan se terapia e trefishtë e bazuar në P-CAB ishte më efektive se terapia e trefishtë me bazë FPP si një metodë e zhdukjes H. pylori të linjës së parë [35-38]. Për më tepër, edhe në prani të shtameve rezistente ndaj klaritromicinës, terapia trefishe me bazë P-CAB tregoi norma të mira të çrrënjosjes që ishin më të larta se ato për terapi trefishe me bazë PPI (76.1% kundrejt 40.2%) [39]. Terapia e trefishtë që përmban klaritromicin tani konsiderohet kryesisht si një "terapi trashëgimi", sepse efikasiteti i saj terapeutik zvogëlohet edhe me

rezistencën ndaj klaritromicinës prej 7-10% [40]; pra është bërë jo efektiv në rajonet me rezistencë të lartë ndaj klaritromicinës. Prandaj, regjime të njëpasnjëshme ose shoqëruese rekomandohet si trajtim i linjës së parë në rajonet me norma të rezistencës së lartë ndaj klaritromicinës. Megjithatë, efektet terapeutike të këtyre dy regjimeve në prani të rezistencës së dyfishtë ndaj klaritromicinës dhe metronidazolit duhet ende të përcaktohen [25]. Në raste të tilla, regjimi hibrid mund të jetë një alternativë [29]. Regjimi i katërfishtë me bismuth mund të jetë një alternativë e parë e mirë, pavarësisht nga normat e rezistencës ndaj klaritromicinës, por efikasiteti i saj është më i mirë në krahasim me atë të terapisë trefishe dhe kërkon një administrim 14-ditor. Kur terapia e linjës së parë, terapia katërfishe me bismuth ose terapia katerfishe pa bismuth, dështon regjimi i përshtatshëm të linjës së dytë duhet të përmbajë një kinolon; megjithatë, ka shumë pak kërkime për ta mbështetur këtë dhe duhet theksuar se shumë rajone kanë norma të larta të rezistencës kinolone. Terapia e përshtatur, bazuar në testimin e ndjeshmërisë antibiotike, do të ishte qasja optimale, por ka disa kufizime për përdorim klinik, duke bërë thirrje për zhvillimin e një teknike të re alternative. Një regjim i ri me bazë P-CAB do të ishte një opsion i vlefshëm për zhdokjen e *H. pylori*.

PËRFUNDIMI

H. pylori është një patogjen me rrezikshmëri të lartë i përhapur globalisht. Testimi i rekomanduar për *H. pylori* është zgjeruar dhe të gjithë pacientët me vlera pozitive të HP duhet të trajtohen. UBT (testi i frymëmarrjes me ure) është më i mirë për zbulimin e çrrënjosjes së *H. Pylori*. Antibiotikët dhe bizmuti duhet të mbahen për të paktën 4 javë dhe FPP duhet të mbahen për të paktën 2 javë para të gjitha testeve diagnostikuese *H. pylori* përveç serologjisë. Çrrënjosja e suksesshme e *H. pylori* bazohet në faktorët bakterialë dhe pritës. Terapia e trefishtë me klaritromicinë ishte trajtimi historikisht i parë; megjithatë, rritja e rezistencës ndaj klaritromicinës kërkon terapi shtesë të linjës së parë. Për ta përzgjedhur regjimin empirik më të efektshëm, pacientët duhet të pyeten për përdorimin e mëparshëm të makrolidit dhe për alergjitë mjekësore. Farmacistët duhet të njihen me regjimet e trajtimit të *H. Pylori* dhe t'i edukojnë pacientët për rëndësinë e aderimit. Testimi për çrrënjosjen rekomandohet në grupet specifike të pacientëve 4-8 javë pas përfundimit të trajtimit.

Përqindje më e madhe e çrrënjosjes së *Helicobacter pylori*

pas analizës serologjike të gjakut, 4 muaj pas mbarimit të terapisë u vërejt te grupi i parë dhe i dytë. Sipas kësaj mund të konkludojmë se trajtimi më i suksesshëm i *Helicobacter pylori* duhet të bëhet me një FPP, 2AB dhe probiotik dhe me FPP, bismuth dhe 2 antibiotik te rastet që shfaqin rezistencë ndaj antibiotikëve, siç është klaritromicina me metronidazolin, të cilat janë shkaktare të çrrënjosjes së *Helicobacter pylori*.

REFERENCAT

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:212-239.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6-30.
3. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:383-388.
4. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2011;20:299-304.wwd
5. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1808-1825.
6. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul 5. [Medline].
7. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter.* 2013 Sep. 18 Suppl 1:58-65. [Medline].
8. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Repici A, Bruzzese V, et al. Modified sequential therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review. *Dig Liver Dis.* 2013 Jan. 45(1):18-22. [Medline].
9. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication: an update. *Eur J Intern Med.* 2013 Jan. 24(1):16-9. [Medline].
10. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Dueñas-Sadornil C, Hernandez-

- Alonso M. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter*. 2012 Aug. 17(4):269-76. [Medline].
11. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Mahachai V. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand. *Helicobacter*. 2012 Aug. 17(4):282-5. [Medline].
 12. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter*. 2013 Apr. 18(2):129-34. [Medline].
 13. Hsu PI, Kao SS, Wu DC, Chen WC, Peng NJ, Yu HC, et al. A Randomized Controlled Study Comparing Reverse Hybrid Therapy and Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec. 94 (48):e2104. [Medline].
 14. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-1825.
 15. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59:1143-1153. [PubMed]
 16. Prasertpetmanee S, Mahachai V, Vilaichone RK. Improved efficacy of proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in low clarithromycin resistance areas or for tailored therapy. *Helicobacter*. 2013;18:270-273. [PubMed]
 17. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter*. 2013;18:206-214. [PubMed]
 18. Song JG, Lee SW, Park JY, et al. Trend in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in the last 11 years. *Korean J Med*. 2009;76:303-310.
 19. Choi YS, Cheon JH, Lee JY, et al. The trend of eradication rates of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: single center experience for recent eight years. *Korean J Gastroenterol*. 2006;48:156-161. [PubMed]
 20. Na HS, Hong SJ, Yoon HJ, et al. Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and reinfection rate after successful eradication. *Korean J Gastroenterol*. 2007;50:170-175. [PubMed]
 21. Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of *Helicobacter pylori* infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. *Korean J Gastroenterol*. 2010;55:368-375. [PubMed]
 22. Cho HJ, Bae RC, Lee SH, et al. The trend in the eradication rates of first- and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in Daegu and Kyungpook provinces: a single center experience for the most recent 9 years. *Korean J Med*. 2009;76:186-192.
 23. Kim N, Kim JJ, Choe YH, et al. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2009;54:269-278. [PubMed]
 24. Roger-Walker-Clinical-Pharmacy-and-Therapeutics-5th-Edition
 25. D. Y. Graham, Y.-C. Lee, and M.-S. Wu, "Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no. 2, pp. 177.e3-186.e3, 2014. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
 26. P.-I. Hsu, D.-C. Wu, J.-Y. Wu, and D. Y. Graham, "Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days," *Helicobacter*, vol. 16, no. 2, pp. 139-145, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
 27. P. I. Hsu, D.-C. Wu, J.-Y. Wu, and D. Y. Graham, "Is there a benefit to extending the duration of *Helicobacter pylori* sequential therapy to 14 days?" *Helicobacter*, vol. 16, no. 2, pp. 146-152, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
 28. D. H. Oh, D. H. Lee, K. K. Kang et al., "The efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection compared with sequential therapy," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 29, no. 6, pp. 1171-1176, 2014. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
 29. J. Molina-Infante, M. Romano, M. Fernandez-Bermejo et al., "Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic

- resistance," *Gastroenterology*, vol. 145, no. 1, pp. 121.e1-128.e1, 2013. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
30. P.-I. Hsu, S.-S. Kao, D.-C. Wu et al., "A randomized controlled study comparing reverse hybrid therapy and standard triple therapy for helicobacter pylori infection," *Medicine*, vol. 94, no. 48, Article ID e2104, 2015. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
31. H.-Y. Woo, D. I. Park, H. Park et al., "Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens," *Helicobacter*, vol. 14, no. 1, pp. 22-28, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
32. M. M. Gerrits, A. H. van Vliet, E. J. Kuipers, and J. G. Kusters, "Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications," *Lancet Infectious Diseases*, vol. 6, no. 11, pp. 699-709, 2006. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
33. T. J. Hwang, N. Kim, H. B. Kim et al., "Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 44, no. 8, pp. 536-543, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
34. Y. Sakurai, Y. Mori, H. Okamoto et al., "Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—A Randomised Open-Label Cross-Over Study," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 42, no. 6, pp. 719-730, 2015. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
35. S. Shichijo, Y. Hirata, R. Niikura et al., "Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: a multicenter retrospective study in clinical practice," *Journal of Digestive Diseases*, 2016. View at Publisher · View at Google Scholar
36. K. Murakami, Y. Sakurai, M. Shiino, N. Funao, A. Nishimura, and M. Asaka, "Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study," *Gut*, vol. 65, no. 9, pp. 1439-1446, 2016. View at Publisher · View at Google Scholar
37. S. Suzuki, T. Gotoda, C. Kusano, K. Iwatsuka, and M. Moriyama, "The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day, PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 111, no. 7, pp. 949-956, 2016. View at Publisher · View at Google Scholar
38. H. Noda, S. Noguchi, T. Yoshimine et al., "A novel potassium-competitive acid blocker improves the efficacy of Clarithromycin-containing 7-day triple therapy against *Helicobacter pylori*," *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol. 25, no. 3, pp. 283-288, 2016. View at Google Scholar
39. H. Matsumoto, A. Shiotani, R. Katsumata et al., "Helicobacter pylori eradication with proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blockers: the effect of clarithromycin resistance," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 61, no. 11, pp. 3215-3220, 2016. View at Google Scholar
40. A. Federico, A. G. Gravina, A. Miranda, C. Loguercio, and M. Romano, "Eradication of *Helicobacter pylori* infection: which regimen first?" *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 3, pp. 665-672, 2014. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

ЗАСТАПЕНОТ И ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ПИЛОНОИДАЛЕН СИНУС ВО ОПШТА БОЛНИЦА „ФЕРИД МУРАД“ -ГОСТИВАР ВО ПЕРИОД ОД 2014-2018

Аднан Врајнко, Гафур Мемети, Јакуп Јакупи, Стојан Давидовски, Илберт Адеми, Гази Мустафа, Скендер Велији, Наим Исмаили, Аднан Џабири, Гази Селими

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 53-56

АПСТРАКТ

Пилоноидалниот синус (пилоноидалната болест) е хронично воспалително заболување причинета од пенетрација на туѓо тело, кое е обично влакно, во подкожното ткиво. Инциденцата на пилоноидалниот синус е 0,7 % во општата популација. Мажите се 2-4 пати почесто афицирани. Целта на овој труд е покажување на застапеноста и оперативниот третман на пилоноидалниот синус во сакро-кокцигеалната регија во општина Гостивар во период од 2014-2018 година. Студијата е извршена проспективно во период од 2014-2018 година во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад”, - Гостивар. Се обработени 106 пациенти, од кои 95 се мажи, додека 11 се жени. Користени оперативни методи за оперативен третман на пилоноидалниот синус се широка ексцизија со директна сатура (Karydakis метода) и широка ексцизија без директно затворање на дефектот. Од 106 пациенти дијагностицирани со пилоноидален синус 89,62% се од машки пол (95 пациенти), додека 10,38% се од женскиот пол (11 пациенти). Од вкупно 106 пациенти, во 2014 година се оперирани 19 (17,93%) пациенти, од кои 15 се мажи, додека 4 се жени. Во 2015 година се оперирани 22 (20,75%) пациенти, од кои 21 се од машкиот пол, и само еден пациент од женскиот пол. Во 2016 година се оперирани 19 (17,93%) пациенти, од кои 17 се од машкиот пол, додека 2 се од женскиот пол. Во 2017 година се оперирани 18 (16,98%) пациенти, од кои 17 се од машкиот пол, додека 1 пациент е од женскиот пол. Во 2018 година се оперирани 28 (26,41%) пациенти од кои 25 се од машкиот пол, додека 3 се од женскиот пол. Постоперативните компликации се јавиле кај 12 пациенти (11,32%), од кои најголем број (10 пациенти) биле оперирани по методата на широка ексцизија со директна сатура (Karydakis метода), во однос на методата на широка ексцизија без директно затворање на дефектот. Од вкупно 106 пациенти оперирани од пилоноидален синус, болеста рецидивирала кај 16 пациенти (15,09%), кои биле оперирани со широка ексцизија со директна сатура.

Клучни зборови: пилоноидален синус, сакро-кокцигеална регија

ВОВЕД

Пилоноидалниот синус (пилоноидалната болест) е хронично воспалително заболување причинета од пенетрација на туѓо тело, кое е обично влакно, во подкожното ткиво(1). Пилоноидалната болест за прв пат е опишана од Herbert Mayo во 1830 год., а потоа и од Waren 1852, Fere 1878 и Trousseau во 1887. Името Sinus pilonidalis го добила од Hodges во 1880 од латинските зборови pilus - влакно и nidus - гнездо(1,2).

Инциденцата на пилоноидалниот синус е 0,7 % во општата популација. Мажите се 2-4 пати почесто афицирани. Најчесто се јавува од пубертетот до 40 год. Точната етиологија на болеста не е позната. Долго време се мислело дека тоа е вродена промена која е настаната

поради некоја развојна аномалија во сакроилијачната регија. Според поновите теории, пилоноидалниот синус е стекнато воспалително заболување(1,2,3).

Почетна промена на болеста кај половина од пациентите е појава на долорозна тумефакција во интерглутеалната регија која спонтано се отвара со секреција на серопуролентна содржина. Понатаму пациентите се жалат на перманентна или интермитентна серозна, пурулентна или мешана секреција. Некои пациенти не го забележуваат присуството на болеста иако имаат еден или повеќе фистулозни отвори, се до формирање на абсцесот. Тогаш се јавува болка со можно зголемување на температурата, а локално постои оток црвенило и флукуација(4). Со тек на време дололку не се интервенира хируршки болеста зазема хроничен

тек со појава на рецидиви и фистули.

Дијагнозата се поставува со детална анамнеза, клинични преглед, фистулографија и по потреба се применуваат дополнителни имиџинг методи (КТ, МРИ).

Во терапијата на пилоноидалниот синус се употребуваат различни методи: а)методи без ексцизија како што е : curettage со фенолизација со 50% или 80% фенолна киселина аплицирана во искиретираната шуплина на синусот, б)методи со ограничена ексцизија на фистулозниот отвор, в)Методи со широка ексцизија фистулозниот отвор во здраво и до пресакрална фасција(5,6,7,8). Широката ексцизија е проследена со:

- Директна сатура (Karydakis метода)
- Без директно затворање на дефектот, со чести преврски , а раната се затвара per secundam intentionem (во рок од 8-10 недели)
- Покривање на дефектот со “Z” пластика
- Покривање на дефектот со “W” пластика
- Покривање на дефектот со резенка (ротациона или транспозициона)
- Одложено покривање на дефектот со слободен автотрансплантат по Tiersch.

ЦЕЛ

Целта на овој труд е покажување на застапеноста и оперативниот третман на пилоноидалиот синус во општина Гостивар во период од 2014-2018 година.

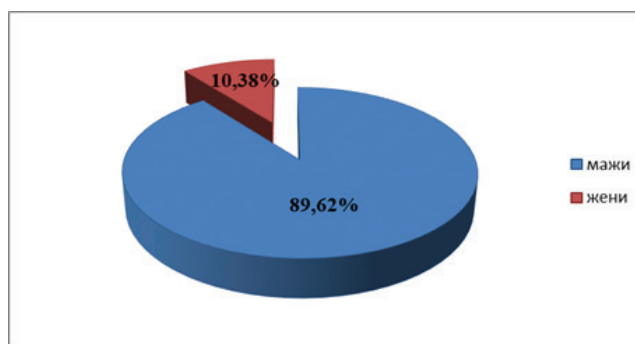
МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата е извршена проспективно во период од 2014-2018 година во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад,- Гостивар.Се обработени 106 пациенти, од кои 95 се мажи, додека 11 се жени.

Користени оперативни методи за оперативен третман на пилоноидалниот синус се широка ексцизија со директна сатура (Karydakis метода) и широка ексцизија без директно затворање на дефектот.

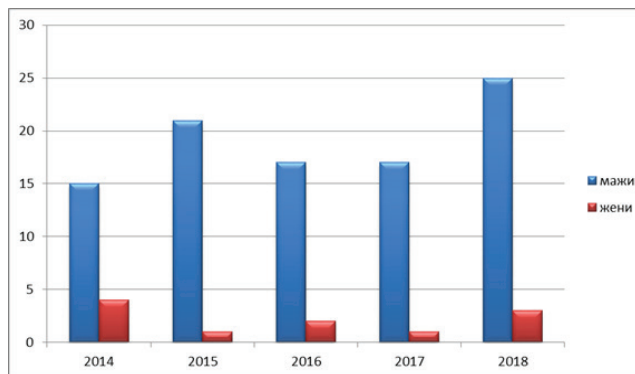
РЕЗУЛТАТИ

Од 106 пациенти дијагностицирани со пилоноидален синус 89,62% се од машки пол (95 пациенти) , додека 10,38% се од женскиот пол (11 пациенти).



Графикон 1. Застапеноста на пилоноидален синус според пол

Од вкупно 106 пациенти, во 2014 година се оперирани 19 (17,93%) пациенти, од кои 15 се мажи, додека 4 се жени. Во 2015 година се оперирани 22 (20,75%) пациенти, од кои 21 се од машкиот пол, и само еден пациент од женскиот пол. Во 2016 година се оперирани 19 (17,93%) пациенти ,од кои 17 се од машкиот пол, додека 2 се од женскиот пол. Во 2017 година се оперирани 18 (16,98%) пациенти, од кои 17 се од машкиот пол, додека 1 пациент е од женскиот пол. Во 2018 година се оперирани 28 (26,41%) пациенти од кои 25 се од машкиот пол, додека 3 се од женскиот пол.



Графикон 2. Застапеност на пилоноидален синус според полот во соодветните години во период од 2014-2018 година.

Од вкупно 106 пациенти, 91 (85,85%) пациенти се оперирани со широка ексцизија со директна сатура (Karydakis метода), додека 15 (14,15%) пациенти се оперирани со широка ексцизија без директно затворање на дефектот.

Од вкупно 106 пациенти, постоперативни компликации се приметуват кај 12 (11,32%) пациенти; и тоа, кај 5 (4,71%) пациенти, постоперативно крварење, додека кај 7 (6,60%) пациенти, постоперативна инфекција на раната.Од вкупно 12 пациенти кај кои се јавиле постоперативни компликации, 10 пациенти биле оперирани со широка ексцизија со директна сатура, додека 2 пациенти биле оперирани со широка ексцизија без директно затворање на дефектот.

Од вкупно 106 пациенти оперирани од пилоноидален синус, болеста рецидивирала кај 16 пациенти (15,09%), кои биле оперирани со широка ексцизија со директна сутура.

возраст	2014		2015		2016		2017		2018		вкупно
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
10-19	/	/	/	/	2	/	4	1	11	1	19
20-29	7	3	13	1	9	2	8	/	9	2	54
30-39	6	/	4	/	3	/	2	/	4	/	19
40-49	/	1	3	/	2	/	/	/	1	/	7
50-59	1	/	1	/	1	/	2	/	/	/	5
60-69	/	/	/	/	/	/	1	/	/	/	1
70-79	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1
вкупно	15	4	21	1	17	2	17	1	25	3	106

Табела 1. Застапеност на пилоноидален синус по пол и возраст во период од 2014-2018 година.

ДИСКУСИЈА

Пилоноидален синус (пилоноидална болест) е гнојно воспаление со фистулизирачки грануломи околу тугото тело-влакно(3). Пилонидалната болест за прв пат е опишана од Herbert Mayo во 1830 год., а потоа и од Waren 1852, Fere 1878 и Trousseau во 1887. Името Sinus pilonidalis го добила од Hodges во 1880 од латинските зборови pilus - влакно и nidus - гнездо, при што тој укажал на можната етиологија(1,2).

Инциденцата на пилоноидалниот синус е 0,7 % во општата популација. Мажите се 2-4 пати почесто афицирани.Најчесто се јавува од пубертетот до 40 год(1,2,3). Во однос на етиопатогенезата, постојат две теории; конгенитална: според која постојат остатоци од епидерм со влакно всадено под дермисот во средната линија,а како резултат на грешки во фузијата и аквирирана (стекната): според која болеста настанува со пенетрација на кратки влакна подкожата во интерглутеалната бразда со помош на движењата на глутеалната мускулатура. Присуството на влакното во поткожното ткиво, е јадро околу кое се создава инфламаторна реакција која се шири, по што се создава шуплина која содржи фрагменти од влакна и може да доведе до појава на рецидивирачки инфекции, хроничитет и фистулизација(4).

Дијагнозата се поставува со детална анамнеза, клинични преглед, фистулографија и по потреба се применуваат дополнителни имиџинг методи (КТ, МРИ).

Вотерапијата на пилоноидалниот синус се употребуваат различни методи. Во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад,- Гостивар, најчесто се применуваат методи на широка ексцизија со директна сутура (Karydakis метода) и широка ексцизија без директно затворање на дефектот. Рецидиви се јавуваат кај 15-20% од пациентите, од кои најголем број се оперирани со Karydakis методата.

ЗАКЛУЧОК

Во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад,- Гостивар, во период од 2014-2018 година, вкупно 106 пациенти се дијагностицирани со пилоноидален синус, при што најголем број од пациентите се од машкиот пол (95 пациенти или 89,62%) во однос на женскиот пол (11 пациенти или 10,38%).

Најголем број на пациенти (54 пациенти или 50,94%) оперирани од пилоноидален синус се во возрастна група од 20-29 години.

Од вкупно 106 пациенти, најголем број на пациенти

(91 пациенти или 85,85%) се оперирани со широка ексцизија со директна сүтура (Karydakis метода).

Постоперативните компликации се јавиле кај 12 пациенти (11,32%), од кои најголем број (10 пациенти) биле оперирани по методата на широка ексцизија со директна сүтура (Karydakis метода), во однос на методата на широка ексцизија без директно затворање на дефектот.

Од вкупно 106 пациенти оперирани од пилоноидален синус, болеста рецидивирала кај 16 пациенти (15,09%), кои биле оперирани со широка ексцизија со директна сүтура.

Користење на адекватна метода за успешно лекување на пилоноидален синус во сакро-кокцигеалната регија е многу битен од социјален и економски аспект.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Karydakis GE. New approach to the problem of pilonidal sinus. *Lancet*. 1973;103:1414-15. doi: 10.1016/S0140-6736(73)92803-1.
2. Hodges RM. Pilo-nidal sinus. *Boston Med Surg J*. 1880;103:485-486.
3. Stone HB. Pilonidal sinus:coccygeal fistula. *Ann Surg*. 1924 Mar;79(3):410-414.
4. Breidenbach L, Wilson HL. Pilonidal cysts and sinuses. *Ann Surg*. 1935 Sep;102(3):455-463.
5. Fuzun M, Bakir H. Which technique for treatment of pilonidal sinus-open or closed? *Dis Colon Rectum*. 1994;37(11):1148-50. doi: 10.1007/BF02049819.
6. Senapati A, Cripps NP, Thompson NR. Bascom's operation in the day-surgical management of symptomatic pilonidal sinus. *Br J Surg*. 2000;87:1067-76. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01472.x.
7. Al-Khamis, Ahmed; McCallum, Iain; King, Peter M; Bruce, Julie (2010). "Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus". *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD006213. doi:10.1002/14651858.CD006213.pub3.
8. Ferguson LK. Pilonidal cysts: treatment by excision and primary suture in ambulatory patients. *Ann Surg*. 1935 Jan;101(1):469-477.

РАНА ДЕТЕКЦИЈА НА ХИПОКСИЧНИ СОСТОЈБИ КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА

Мартиновска Искра., Исмаили Б., Деловска-Стојкова В., Гулева Ј., Михајловиќ-Димовска Б., Калајџиева-Зип М., Исљами-Поцеста Б., Беќири Љ.

Специјална Болница за Гинекологија и Акушерство „Мајка Тереза“ Скопје

Contact author:

Dr. Iskra Martinovska

Special Hospital for Gynecology and Obstetrics “Mother Teresa” Skopje, R. Macedonia

E-mail: iskramartinovska@t.mk

Тел: 078-365-136

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 57-60

АБСТРАКТ

Вовед: Пулсна оксиметрија е брз, неинвазивен метод за одредување на нивото на заситеноста на крвта со кислород. Пулс оксиметарот ја револуционизира современата медицина со својата способност за континуирано, транскутано следење на функционалната кислородна сатурација на хемоглобинот во артериската крв (SaO₂). Пулсна оксиметрија е толку распространета во медицинската нега, што често се смета за петти витален знак.

ЦЕЛ: Целта на оваа студија е да ја процени корисноста на пулс оксиметријата како алатка за рано откривање на хипоксичните состојби кај новороденчињата.

МЕТОДИ: Од јули 2016 година се користи систематски како скрининг тест за секое новороденче. Првото мерење е во првите 2 часа. Границите за дополнително испитување се поставени на SaO₂ <95%. Доколку не се утврдени клинички знаци на посериозна состојба, скринингот се повторува по 1 час. Во зависност од добиените резултати, продолжуваат понатамошните дијагностички процедури. Исто така на секое новородено пред испис од породилиштето му се прави уште еден контролен скрининг. Студијата е статистички проспективна со скрининг на пулс-оксиметрија кај сите новороденчиња во период од 12 месеци и мерење на инциденции на одредени состојби што доведуваат до појава на хипоксични состојби.

РЕЗУЛТАТИ: Во текот на анализираниот период имаше вкупно 3718 живородени. Во тој период беа детектирани вкупно 333(8,96%) новороденчиња со хипоксични состојби според протоколот за пулс оксиметриски скрининг.

Подредени според застапеноста, причини за детектираните хипоксични состојби се: RD Transitoria 159(47,75%); Инфекции 64(19,22%); Асфиксии 38(11,41%); Прематуритет 33(9,91%); Вродени срцеви аномалии 22(6,61%); Sy. Aspirationem 12(3,6%) и MASy 5(1,5%). Исто така вредно е да се напомене дека 183(54,95%) од новородените со детектирана хипоксична состојба имале во одредено време потреба и од O₂ поддршка.

ЗАКЛУЧОК: Според добиените резултати, како и од искуствата на неонатолозите од нашата болница, можеме безбедно да кажеме дека раниот скрининг со пулсна оксиметрија значително го намалува времето на првото откривање на разни хипоксични состојби. Пулсна оксиметрија е безбеден, лесно изводлив и економски достапен тест кој додава вредност на постоечките постапки за антенатален скрининг.

ВОВЕД

Користењето на гасни анализи на артериска крв, посебно нивото на оксигенација (SaO₂) е докажана постапка и претставува златен стандард за мерење на нивото на кислород и главен индикатор на хипоксични состојби. Но истовремено е доста бавна процедура, бара лабораториски услови, стручен персонал и доста повеќе ресурси како човечки така и економски.

Затоа повеќе од 30 години се користи една постапка чии резултати релативно добро клинички корелираат со мерењето на SaO₂, пулсната оксиметрија.

Пулсна оксиметрија е брз, неинвазивен метод за одредување на нивото на сатурација на кислородот во крвта.

Пулсоксиметарот традиционално се препорачува како стандарден медицински уред при секоја општа анестезија, а исто така се препорачува како важна алатка за грижа за новороденчињата и пациентите за време и по операција. Во многу ситуации медицинскиот персонал ќе биде рано алармиран за хипоксијата, пред таа да им наштети на пациентите. Најчести примени се: во операционата сала за време на анестезијата, во пост-оперативното закрепнување, во амбулантно возило додека се транспортираат пациентите во болница и во единиците за неонатална нега (NICU) внимателно да ги следат виталните знаци на новороденото и рано да алармираат за можни состојби кои доведуваат до хипоксија.

ЦЕЛ

Цел на ова истражување е да се процени корисноста на пулсната оксиметрија како алатка за рана детекција на хипоксични состојби кај новороденчиња.

МЕТОДИ

Пулсната оксиметрија се користи повеќе од 15 години во нашата болница, но од Јули 2016 година се користи систематски како скрининг тест кај секое новородено. Првото мерење се изведува во првите 2 часа од раѓањето. Границите за вонреден преглед се поставени ако SaO₂ < 95%. По вонредниот преглед од страна на неонатолог, ако не се утврдени клинички знаци на посериозна состојба, се прави повторување на скринингот по 1 час. Во зависност од добиените резултати може да се продолжи со понатамошни дијагностички постапки (крвни

анализи, ехосонографија и слично). Исто така на секое новородено пред испис од породилиштето му се прави уште еден контролен скрининг.

За самото истражувањето до овој момент се следени сите новородени во период од 1 година (следењето продолжува и понатаму). Истражувањето е статистичко проспективно со пулсоксиметриски скрининг на сите новородени во тек на 12 месеци и мерење на инциденците на одредени состојби кои доведуваат до хипоксични состојби.

Податоците се однесуваат на периодот од Јули 2016 до Јуни 2017 година, и се однесуваат на сите живи новородени во СБГА Мајка Тереза во Скопје. Податоците се водени во историите на новородените и компјутерската евиденција (database) на Одделот за Неонатологија при СБГА Мајка Тереза во Скопје.

РЕЗУЛТАТИ

Во текот на анализираниот период имаше вкупно 3718 живородени. Во тој период беа детектирани вкупно 333(8,96%) новороденчиња со хипоксични состојби според протоколот за пулсоксиметриски скрининг.

Подредени според застапеноста, причини за детектираните хипоксични состојби се: RD Transitoria 159(47,75%); Инфекции 64(19,22%); Асфиксии 38(11,41%); Прематуритет 33(9,91%); Вродени срцеви аномалии 22(6,61%); S_у. Aspirationem 12(3,6%) и MAS_у 5(1,5%). Исто така вредно е да се напомене дека 183(54,95%) од новородените со детектирана хипоксична состојба имале во одредено време потреба и од O₂ поддршка.

ДИСКУСИЈА

Пулсоксиметарот ја револуционизира модерната медицина со својата способност за континуирано, транскутано следење на функционалната кислородна сатурација на хемоглобинот во артериската крв (SaO₂). Пулсната оксиметрија е толку распространета во медицинската грижа што често се смета за петти витален знак. Важно е да се разбере како функционира технологијата, како и нејзините ограничувања, бидејќи погрешното читање може да доведе до непотребни тестирања. За да се препознаат поставувањата во кои пулсоксиметарското мерење на кислородна сатурација (SaO₂) може да резултира со лажни проценки на вистинскиот SaO₂, потребно е разбирање на два основни принципи на пулсна

оксиметрија: (i) како оксихемоглобинот (O₂Hb) се разликува од деоксигемоглобинот (HHb) и (ii) како SaO₂ се пресметува само од артерискиот оддел на крв.

Пулсната оксиметрија е базирана на принципот дека O₂Hb и HHb различно ја апсорбираат црвената и блиската инфрацрвена (IR) светлина. Познато е дека O₂Hb и HHb имаат значителни разлики во апсорпцијата на црвена и блиска IR светлина. Исто така овие две бранови должини добро продираат низ ткивата, додека сината, зелената, жолтата и далеку инфрацрвената светлина се апсорбираат од невакуларните ткива и водата. O₂Hb апсорбира поголеми количини на IR светлина и помали количини на црвена светлина отколку HHb. Ова е во согласност со искуството - добро оксигенираната крв со нејзините повисоки концентрации на O₂Hb се појавува светло црвена на око, затоа што одбива повеќе црвено светло отколку што HHb. Од друга страна, HHb апсорбира повеќе црвено светло и се презентира како помалку црвена. Искористувајќи ја оваа разлика во својствата на апсорпција на светлина помеѓу O₂Hb и HHb, пулсоксиметрите испуштаат две бранови должини на светлина, црвена на 660 nm и во близина на IR на 940 nm од пар мали диоди, лоцирани во една страна на сондата прикачена на прст. Светлината што се пренесува преку прстот потоа се детектира со фотодиода на спротивната страна на сондата; односно, релативната количина на црвено и инфрацрвено светло се користи од пулсоксиметарот за да се утврди делот од Hb врзан за кислород.

Традиционално се препорачува како стандарден медицински уред при секоја општа анестезија, а исто така се препорачува како важна алатка за грижа за новороденчињата и пациентите за време и по операција. Во многу ситуации медицинскиот персонал ќе биде рано алармиран за хипоксијата, пред таа да им наштети на пациентите. Најчести примени се: во операционата сала за време на анестезијата, во пост-оперативното закрепнување, во амбулантно возило додека се транспортираат пациентите до болница и посебно во единиците за неонатална нега (NICU) внимателно да ги следат виталните знаци на новороденото и рано да алармираат за можни состојби кои доведуваат до хипоксија.

Поголемиот дел од студиите за скрининг на новороденчиња користејќи пулсна оксиметрија се фокусирани на откривање на сериозни вродени срцеви аномалии. На пример во Шведска е изведена

3 годишна проспективна студија на 39,821 новородени, каде е дојдено до заклучок дека воведувањето на скрининг со пулсна оксиметрија пред отпуштање од породилиштето ја зголемило стапката на детекција на сериозни вродени срцеви аномалии за дури 92%. Слични резултати се добиени и во В.Британија и Норвешка.

Вонашиот случај според протоколите на породилиштето и извршена ехонографија сите суспектни случаи на срцеви аномалии се испратени на Универзитетската Клиника за Детски Болести во Скопје, за додатни испитувања и потврда. Сите изнесени случаи во оваа студија со вродени аномалии се потврдени. Со тоа уште еднаш се потврдува одличната специфичност на пулсната оксиметрија во детекција на вродени срцеви аномалии кај новородените опишана во многу други трудови.

Сепак, малку е познато за не-кардиоваскуларните хипоксични болести, кои се секундарни придобивки од скрининг-тестот со пулсна оксиметрија. Во оваа студија, ние го даваме и исходот на скринингот кај новородените за различни болести на не-срцева хипоксија користејќи пулсна оксиметрија и се покажа дека овој пристап има потенцијал да ја намали смртноста и морбидитетот како резултат на неонатална сепса и разни респираторни заболувања на новороденчето.

Бидејќи во текот на престојот во нашето породилиште, секое новороденче поминува преглед од најмалку 3 различни педијатри, на мислење сме дека секоја можност за субјективност при категоризација на разните хипоксични состојби е избегната. Исто така сите сомнителни случаи на некоја состојба се додатно проверени со дополнителни прегледи, ехонографија, крви анализи и други дијагностички постапки а се во насока на потврда или отфрлање на сомнежот за некое заболување и/или состојба.

Според искуството на неонатолозите многу е важно што е дојдено до заедничко мислење на ниво на колегиум на неонатолози, дека пулсната оксиметрија значително го намалува времето на детекција или алармирање за почеток на додатни дијагностички процедури како и почеток на евентуалното администрирање на соодветни терапевтски мерки.

Исто така многу важно е да се напомене дека пулсната оксиметрија е многу важна и кај средно медицинскиот персонал како знак за алармирање за рано и навремено

информирање на неонатолозите за секоја хипоксична состојба која ја приметуваат кај новородените.

Со ова потврдуваме дека тестот со скрининг на пулс-оксиметрија кај новороденчињата има значително влијание врз здравјето на новороденчињата. Тестот е многу точен и прифатлив и за родителите и здравствените работници. Овој тест може да даде дополнителна корист за откривање на некардиоваскуларни хипоксични заболувања, како што се неонатална сепса и респираторни заболувања, особено во земјите со низок и среден приход, како нашата.

ЗАКЛУЧОК

Согласно добиените резултати, како и од искуствата на неонатолозите од нашата болница, можеме слободно да кажеме дека раниот скрининг со пулсна оксиметрија, значително го намалува времето на првата детекција на разни хипоксични состојби, од кои дел поради својата природа би останале недетектирани при напуштањето на породилиштето, како што се некои вродени срцеви аномалии но исто така и скриени инфекции. Исто така е намалено времето на почеток на останатите дијагностички процедури, како и навремена и побрза реакција за превенирање и справување со одредени состојби.

Пулсната оксиметрија е безбеден, лесно изводлив и економски достапен тест кој додава вредност на постоечките антенатални скрининг процедури. Раната детекција на други состојби е дополнителна предност.

РЕФЕРЕНЦИ И ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas A.Neff, M.D., F.C.C.P. - Routine Oximetry: A Fifth Vital Sign? - Chest Volume 94, Issue 2, August 1988, Page 227
2. M.D. Stoneham, G.M. Saville, I.H. Wilson - Knowledge about pulse oximetry among medical and nursing staff - Lancet, 344 (1994), pp. 1339-1342
3. de-Wahl Granelli Anne, Wennergren Margareta, Sandberg Kenneth, Mellander Mats, Bejlum Carina, Inganäs Leif et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns BMJ 2009; 338 :a3037
4. Ewer, Andrew K et al. - Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study - The Lancet , Volume 378 , Issue 9793 , 785 - 794

TSH SCREENING SI METODE E VLERESIMIT TE PROBLEMEVE TE GJENDRES TIROIDE NE SHTATZANI

Ilda Ndreko

Q.SH Nr.1 , Konsultori i gruas , Fier, Albania

Autori per korrespondence : Dr.Ilda Ndreko E-mail : ildandreko@yahoo.com

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 61-62

ABSTRAKT

Qellimi: Qellimi i ketij studimi eshte qe te vleresohet prevalenca e problemeve te gjendres tiroide ne grate shtatzane dhe te vleresohet ndikimi qe ato kane ne shtatzani.

Metodat: Zgjatja e ketij studimi eshte 24 muaj (2017-2018). Ne studim jane perfshire te gjitha grate shtatzane te paraqitura ne kete qender shendetesore. Eshte vleresuar TSH dhe ne baze te rezultateve eshte vleresuar me tej fT4, fT3 dhe ekografia e gjendres tiroide. Ne baze te rezultateve kemi vlera normale, hipertireoze, hipotireoze dhe hipotireoze subklinike. Te dhenat jane mbledhur nga nje pyetesor i plotesuar nga gruaja shtatzane.

Rezultatet: Ne studim jane perfshire 445 gra shtatzane. Ne total 27 kane patur vlera jonormale te TSH. Nga keto kemi : 3 me hipertireoze, 15 me hipotireoze dhe 9 me hipotireoze subklinike. Bashkeshoqeruese te problemeve te tiroides jane hiperprolaktinemia, diabeti mellitus, feto morto in utero, lindje para kohe, abort aktual dhe abort i perseritur.

Konkluzioni: > 5 % e grave shtatzane kane probleme me gjendren tiroide. Ato zbulohen nepermjet nje ekzaminimi rutine te TSH . Grate shtatzane me probleme te gjendres tiroide kane nje risk me te larte per probleme si : abort, lindje para kohe, feto morto in utero dhe crregullime te tjera endokrine.

Fjale kyce : Abort, Gjendra tiroide, Hipertireoza, Hipotireoza, TSH.

HYRJE

Problemet e gjendres tiroide prekin me shume se 5% te shtazanive. Keto crregullime ne shtatzani ndikojne ne shendetin e nenes dhe te femijes para dhe pas lindjes. Tiroksina fetale e gjitha perfitohet nga nena ne shtatzanine e hershme derisa gjendra tiroide fetale behet funksionale ne tremujorin e dyte te shtatzanise. Tiroksina eshte thelbesore ne zhvillimin neurologjik fetal. Gruaja shtatzane ka nevojte per shtese te jodit sepse nje pjese e tij humbet nepermjet urines dhe njesise fetoplacentare. Marrja ditore e rekomanduar e jodit eshte 250 ug.

Hipotiroidizmi eshte diagnostikuar nga niveli i larte i TSH dhe nen normale i fT4.

Hipotiroidizmi sublinik eshte prezent kur TSH eshte e larte dhe fT4 eshte normal po ne kufirin e poshtem me shpesh. Komplikacionet me te shpeshta jane : lindje para kohe, peshe e vogel ne lindje, abort, preeklampsia etj.

Hipertiroidizmi eshte nje gjendje ne te cilen gjendra tiroide eshte teper aktive dhe prodhon sasi te tepert te hormonit tiroid. Hipertiroidizmi diagnostikohet kur TSH eshte e ulet dhe fT4, fT3 eshte e larte. Trajtimi medikamentoz ne hipertiroidizem eshte trajtimi kryesor. Hipertiroidizmi i pakontrolluar shoqerohet me preeklampsia te rende dhe mund te coj ne hipertiroidizem fetal dhe neonatal. Kur fetusu lind behet nje vleresim ne menyre rutine i nivelit te hormoneve te gjendres tiroide.

QELLIMI

Qellimi i këtij studimi është që të bëhet një vlerësim i prevalencës së problemeve të gjendres tiroide në grata shtatzane dhe të vlerësohet ndikimi që ato kanë në shtatzani.

METODAT

Kohezgjatja e studimit është 24 muaj (2017-2018). Në këtë studim janë përfshirë grata shtatzane të paraqitura në një qendër shëndetësore me ose pa probleme të mëparshme të identifikuar të gjendres tiroide. Në të gjitha grata është vlerësuar fillimisht TSH dhe në bazë të vlerave të saj janë vlerësuar fT3, fT4 dhe ekografia tiroidiene. Rezultatet e marra janë normale (TSH normal), hipertireoze (TSH e ulët, fT4 e lartë), hipotireoze (TSH e lartë dhe fT4 e ulët), hipotireoze subklinike (TSH e lartë dhe fT4 normale). Të dhënat janë mbledhur nga një pyetesor i plotësuar nga gruaja shtatzane.

REZULTATET

Në studim janë përfshirë 445 grata shtatzane nga të cilat 252 janë multipare dhe 193 janë primipare. Në total 27 prej tyre kanë vlera jonormale të TSH, 9 janë primipare dhe 18 janë multipare. Nga këto 3 kanë hipertireoze, 15 hipotireoze dhe 9 hipotireoze subklinike. Bashkëshoqerueset e problemeve të tiroides janë: hiperprolaktinemia (në një grua me hipotireoze), diabeti mellitus (me hipertireoze), 1 feto i vdekur në utero (me hipotireoze), 1 lindje para kohës së javës së 33 (me hipotireoze), 3 aborte aktuale spontane. Nga këto 9 kanë patur histori të mëparshme për abort dhe 3 të tjera kanë patur mbi 3 aborte të njëpasnjëshme. 6 prej tyre kanë patur probleme të mëparshme të gjendres tiroide dhe kanë qenë nën mjekim dhe 21 me probleme aktuale të diagnostikuara në shtatzani të gjendres tiroide.

KONKLUZIONI

Mbi 5% e grave shtatzane kanë probleme të gjendres tiroide. Ato zbulohen nëpërmjet një ekzaminimi rutine të TSH. Grata me probleme të gjendres tiroide kanë një risk më të lartë për abort spontan, aborte të perseritura të njëpasnjëshme dhe çrregullime të tjera endokrine, lindje para kohës dhe feto i vdekur në utero.

REFERENCAT

1. Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong. Thyroid and Other Endocrine Disorders. Williams

2. Obstetrics, 23rd edition. Chap.53, pg 1126-1133.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists : Thyroid Disease in pregnancy. August 2002
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Subclinical Hypothyroidism in pregnancy. October 2007
5. Pregnancy and thyroid Disease. American thyroid Association.
6. Stanford Childrens Health
7. Thyroid disease in women. Office on womens Health, U.S . Department of Health and Human Services. February 2017.
8. Hypothyroidism . National Institute of Diabetes and Digestive and Kindney Diseases. March 2013.
9. Marx.H; Amin.P; Lazrus.JH (March 2008). Hyperthyroidism and pregnancy . BMJ (Clinical Research Ed.)
10. Thyroid Disease During Pregnancy. Medscape. Expert Review of Endocrinology and Metabolism.
11. Thyroid disease in pregnancy. Wikipedia
12. Thyroid Conditions Raise the Risk of Pregnancy Complications. Healthline, May 2013.

BLOOD PROFICIENCY TESTING AS AN EXTERNAL QUALITY CONTROL OF THE LABORATORY PERFORMANCE

Ekrem Ismani, Tatjana Makarovska Bojadjieva

Institute for transfusion medicine, Macedonia

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 63-67

ABSTRACT

Objective. To compare the results obtained from the participation in a blood proficiency testing study (B-PTS) in order to assess the corrective measures towards improving blood safety undertaken in the transfusion-transmissible infection (TTI) testing laboratory.

Methods. The B-PTS study was designed, organized and conducted by European directorate for the quality of medicines (EDQM). The 3 laboratories for TTI testing participated in 2017 and 2018 by testing the B-PTS samples and reporting the results on the online result data sheet.

Each laboratory performed TTI testing on a set of B-PTS-samples contained 4 panels: anti-HCV, anti-HIV/p24, anti-Treponema and HBsAg panel. The samples were subjected to serological testing with two assays: enzyme immunoassay with Enzygnost system, Siemens using BEP2000 and chemiluminescent microparticle immunoassay with Architect system, Abbott using Architect i2000.

Results. In 2017, the performance of all of the participating laboratories was classified as “satisfactory” for B-PTS anti-HCV and anti-Treponema panel. For B-PTS anti-HIV/p24 panel the classification was “non evaluable” because the results were not properly submitted. The B-PTS HBsAg results were classified as “unsatisfactory” because two laboratories reported nonconforming result for one of the reactive samples from the panel, one laboratory with the Enzygnost assay and one laboratory with the Architect assay. The single observed non-conformity was that the S/Co (1.22) of the positive control for the Architect HBsAg assay was out of range (1.65-4.96) for the corresponding reagent lot. As a corrective measure additional training of the staff was introduced and a decision was made for each laboratory to send the results and the correspondent interpretations itself in order to avoid the previous technical errors. In 2018, the performance of all of the participating laboratories was classified as “satisfactory” for each of the B-PTS panels.

Conclusion: The participation in a B-PTS study provides an objective and independent evaluation of the overall performance of the laboratory aimed to detect non-conformities and to undertake corrective measures. This is an excellent tool for external control of the quality of laboratory testing which is necessary for further improvement of blood safety concerning TTI.

Key words: blood testing, quality control, transfusion-transmissible infection

INTRODUCTION

Blood safety is an ultimate goal for every transfusion facility. It starts with the donor and there is a general agreement that donors should be voluntary and non-remunerated. Along with the donor selection, laboratory screening of donated blood for transfusion-transmissible infection (TTI) markers is a key safety measure in protecting patients and preventing the spread of such

infectious diseases in the community.

Depending on the epidemiological and economic situation, different technologies such as enzyme immunoassay (EIA), chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and recently nucleic acid testing (NAT) have been employed in different countries, as well as different panel of TTI markers. Screening of donated blood for TTI such as hepatitis B and C virus and human immunodeficiency

virus (HIV) is recommended as a routine and is considered mandatory in most of the countries world-wide (1).

European directorate for the quality of medicines (EDQM) has implemented a proficiency testing scheme (PTS) programme starting from the year of 2013 in order to improve safety of blood components and blood derived medicinal products. Blood proficiency testing studies (B-PTS) are specially designated for use in blood transfusion laboratories as a method for measurement of the performance of laboratories, based on inter laboratory comparison. Participation of the laboratories which perform TTI testing in external quality assessment (EQA) programmes such as B-PTS studies although voluntary is still recognized as an important factor for the quality assurance of blood products (2, 3). It provides laboratories with an objective means to assess and demonstrate the reliability of their data and the integrity of their entire testing process in order to identify sources of errors and to prevent erroneous results (4).

In 2017 and 2018 the three TTI testing laboratories from the Institute of transfusion medicine in Macedonia took place in the B-PTS study organized by EDQM. The aim was to assess the overall performance of the laboratory from the receipt and storage of the blood samples, throughout the performance of the testing of individual blood donations and to the final interpretation of the data. We evaluated and compared the results regarding the serologic testing of B-PTS samples concerning HBsAg, anti-HIV/p24, anti-HCV and anti-Treponema performed in two B-PTS studies conducted in 2017 and 2018.

METHODS AND MATERIAL

Participating laboratories were requested to test samples of the panel in their established, routinely used assay and to report the results on the online result data sheet, together with the name of the assay used. In 2017 we received three sets of B-PTS samples containing 4 panels such as: anti-HCV panel (B-PTS032), composed of 5 samples, coded from 1 to 5; anti-HIV/p24 panel (B-PTS033) composed of 6 samples, coded from 1 to 6; anti-Treponema panel (B-PTS034), composed of 4 samples, coded from 1 to 4 and HBsAg panel (B-PTS035) which was composed of 7 samples, coded from 1 to 7.

The B-PTS were composed as much as possible similar to human blood samples, each sample containing 1.1mL liquid/frozen material and including core positive, non-core positive and core negative samples for the

corresponding marker (the composition of the panels was not known to the participants at the time of the performance of the testing). The panels were produced by an external producer, under the supervision from the quality assurance department of EDQM.

The laboratory testing was performed according to the manufacturer's instructions concerning the assay procedure (Enzygnost system using auto analyzer BEP2000 and Architect system using auto analyzer Architect i2000), reagents, specimen collection and preparation for analysis. Assay calibration and daily quality control procedures to verify the calibration are performed according to the manufacturer's instructions as well.

Each laboratory provided the Signal/Cut-off (S/Co) ratios for Architect assays and Signal (O.D.) values for Enzygnost assays for each B-PTS sample as well as the interpretation of the results (R=Reactive, NR= Not Reactive, Inc.=Inconclusive or D=Doubtful). Results were reported to EDQM electronically on the online results data sheet, together with the name of the assay used.

The laboratory was classified "satisfactory" if all core positive and core negative samples were correctly determined as "reactive" (R) and "non-reactive" (NR), respectively. The laboratory was classified as "unsatisfactory" if at least one of the core positives and the core negative samples is not correctly determined as R and NR, respectively.

RESULTS

The obtained results were interpreted as "Not Reactive" if the S/Co value of the sample was < 1.00 and as "Reactive" if it was ≥ 1.00 for Architect assays. For Enzygnost assays, the results were interpreted as "Not Reactive" if the Signal (O.D.) value of the sample was below the calculated cutoff and as "Reactive" if it was above the calculated cutoff except for the Enzygnost Syphilis assays for which the interpretation is the opposite.

Each laboratory received a code number allocated randomly by the organizers of the study.

According to the reports the 3 laboratories (Lab 1, Lab 2 and Lab 3) were classified as "satisfactory" for B-PTS032: anti-HCV and B-PTS034: anti-Treponema panel as shown on Table 1 and Table 2 respectively.

Table 1. Results of the B-PTS032: anti-HCV panel

EDQM PTS- 032	Lab 1 A* E** S/Co Cutoff 1.00 0.338		Lab 2 A E S/Co Cutoff 1.00 0.391		Lab 3 A E S/Co Cutoff 1.00 0.336	
	1-NR/R	R 1.24	NR 0.298	R 1.73	R 0.486	R 1.29
2-NR/R	R 1.44	R 0.439	R 1.72	R 0.627	R 1.43	R 0.370
3-NR	NR 0.08	NR 0.022	NR 0.10	NR 0.073	NR 0.07	NR 0.014
4-R	R 3.76	R 0.957	R 5.80	R 1.274	R 4.49	R 0.817
5-R	R 4.39	R 1.093	R 6.07	R 1.432	R 4.64	R 0.980

* Architect assay (anti-HCV)
** Enzygnost assay (anti-HCV 4.0)

The non-core positive PTS-032 samples 1 and 2 might be found not reactive or reactive according to the EDQM evaluation.

Table 2. Results of the B-PTS034: anti-Treponema panel

EDQM PTS- 034	Lab 1 A* E** S/Co Cutoff 1.00 1.370		Lab 2 A E S/Co Cutoff 1.00 1.010		Lab 3 A E S/Co Cutoff 1.00 1.114	
	1-R	R 16.69	R 0.067	R 16.06	R 0.090	R 18.60
2-NR	NR 0.05	NR 1.992	NR 0.05	NR 1.862	NR 0.04	NR 1.920
3-R	R 6.73	R 0.583	R 7.05	R 0.498	R 6.95	R 0.513
4-R	R 4.41	R 0.446	R 4.44	R 0.480	R 4.78	R 0.436

* Architect assay (Syphilis)
** Enzygnost assay (Syphilis)

For B-PTS033 panel the classification was “non evaluable” because the results for sample 6 were not properly submitted and were not included in the report. However, the obtained results by the three laboratories were in concordance with the evaluation criteria for satisfactory performance (Table 3).

Table 3. Results of the B-PTS033: anti-HIV/p24 panel

EDQM PTS- 033	Lab 1 A* E** S/Co Cutoff 1.00 0.280		Lab 2 A E S/Co Cutoff 1.00 0.283		Lab 3 A E S/Co Cutoff 1.00 0.200	
	1-NR	NR 0.10	NR 0.05	NR 0.15	NR 0.056	NR 0.10
2-R	R 7.87	R 3.00	R 8.39	R 3.00	R 8.23	R 3.00
3-R	R 4.13	R 2.78	R 4.49	R 3.00	R 4.25	R 2.756
4-R	R 10.5	R 2.54	R 11.52	R 2.975	R 12.96	R 2.277
5-NR/R	NR 0.83	R 0.84	R 1.03	R 1.172	NR 0.93	R 0.658
6-R	R 2.83	R 1.53	R 2.88	R 1.839	R 2.94	R 1.348

* Architect assay (Ag/Ab HIV combo)
** Enzygnost assay (HIV integral 4)

The non-core positive PTS-033 sample 5 might be found not reactive or reactive according to the EDQM evaluation.

Concerning B-PTS035: HBsAg testing, laboratories were classified as “unsatisfactory” because two laboratories (Lab 1 nad Lab 3) reported the reactive sample 3 as “Not Reactive” with the Enzygnost assay and Lab 2 reported the reactive sample 3 as “Not Reactive” with the Architect assay. The results obtained by the laboratories are listed in Table 4.

Table 4. Results of the B-PTS035: HBsAg panel

EDQM PTS- 035	Lab 1 A* E** S/Co Cutoff 1.00 0.081		Lab 2 A E S/Co Cutoff 1.00 0.074		Lab 3 A E S/Co Cutoff 1.00 0.064	
	1-R	R 5.43	R 0.24	R 1.90	R 0.440	R 4.32
2-R/ NR	R 1.36	NR 0.02	NR 0.49	NR 0.073	R 1.14	NR 0.01
3-R	R 2.29	NR 0.055	NR 0.88	R 0.140	R 2.04	NR 0.03
4-R	R 5.61	R 0.17	R 1.99	R 0.366	R 4.87	R 0.118
5/7-NR	NR 0.25/ 0.20	NR 0.01/0.009	NR 0.10/ 0.09	NR 0.02/ 0.009	NR 0.19/ 0.05	NR 0.01/ 0.006
6-NR	NR 0.22	NR 0.009	NR 0.09	NR 0.018	NR 0.06	NR 0.006

* Architect assay (HBsAg Quantitative II)
** Enzygnost assay (HBsAg 6.0)

The non-core positive PTS-035 sample 2 might be found not reactive or reactive according to the EDQM evaluation.

For that purpose we established procedure for the management of non-satisfactory PTS results which started with the documentation of the NC and of the investigation plan which was approved by the quality manager (QM). After that root-cause analysis (RCA) was performed. We investigated possible causative factors which might influence the quality of laboratory performance during the pre-analytical (handling and storage of the samples), analytical (malfunction of the instrument, etc.) and post analytical phase (misreading or misinterpretation of data).

We checked environmental factors (room temperature), storage conditions of reagents (integrity and expiry date), instrument maintenance and calibration, validation of the assay, as well as verification of data transmission and interpretation process.

We also looked back at the laboratory documentation at the time of B-PTS samples testing concerning data of the environmental conditions, temperature of the refrigerators, reagent lot and the results of the run controls which were used.

We noticed that the S/Co value of the positive control for Architect HBsAgQ2 assay obtained in Bitola laboratory was 1.22 which was lower than the expected S/Co range 1.65-4.96 for the used reagent lot. This might be the causative factor for the non-conformant results for B-PTS035 panel. Looking at the original list from the instrument we noticed that the values of the results for the B-PTS035 samples (1-7) obtained with Architect assay (HBsAg Qualitative II) from Lab 2 were about three times lower in comparison with the other two laboratories for each sample from the panel respectively (Table 4).

We also notice that the values of the results of all of the samples of B-PTS035 panel obtained with Enzygnost assay (HBsAg 6.0) from Lab 1 and Lab 3 were about 2 times lower for each sample respectively in comparison with Bitola laboratory as shown in Table 4, although there was no significant difference in the calculated cutoff and the negative and positive controls were within the validation limit. Therefore, we performed two repeated testing of the B-PTS035 panel, but with the different lot of reagent and controls. The calculated cutoff was 0,072 in the first and 0.059 in the second testing. The B-PTS035 sample designated as number 3 which was initially tested as non

reactive with Enzygnost assay (HBsAg 6.0), in the two repeated tests was detected and interpreted as reactive with O.D. value of 0.138 and 0.137 respectively.

According to the EDQM report for the B-PTS conducted in 2018, the three TTI testing laboratories (Lab 1, Lab 2 and Lab 3) were classified as "satisfactory" for the serological testing of all of the tested markers (anti-HCV, anti-HIV/p24, anti-Treponema and HBsAg). There were no non-conformant, missing or non-interpretable data.

DISCUSSION

Nowadays blood transfusion is one of the safest medical procedures. Never the less, there is still residual risk of infectious disease transmission which depends on the prevalence of the microbial agents in the population of donors and the technology of testing. The residual risk per unit transfused is 1:1.000.000 for HIV, 1:390.000 for HCV, 1:200-500.000 for HBV (5, 6).

Annually about 50.000 blood units are tested for TTI by the three laboratories of ITM. There is a quality management system (QMS) in our institution and written standard operating procedures (SOPs) which cover every step in the process of blood collection, testing and preparation of blood products. National regulations permit specifically trained technicians to perform transfusion related activities in blood service laboratories. Algorithm for repeat and confirmatory testing of the initially reactive blood units is in place. The haemovigilance network in the country is still in development but there is a tradition of reporting of the serious adverse transfusion reaction. Until now there was not a single report on TTI disease by the clinicians. With about 2.3 million donation per year, since 1996, in the UK there were 30 confirmed incidents of transfusion-transmitted viral infections, involving a total of 37 recipients, with HBV being the most commonly reported proven viral TTI (7).

What we have learned from the participation in the B-PTS study which was our first experience with the participation in an external quality assurance programme. First of all we realized that some corrective and preventive measures are needed because of the unsatisfactory results in the PTS study. Such results should be treated as non-conformity (NC) and must be carefully investigated for causative factors and followed by implementation of corrective and preventive actions to prevent reoccurrence (2,4).

Our analysis of the possible causative factors for the

non-satisfactory PTS results indicated non-conformant performance in the analytical phase for both assays although according to the literature data most errors throughout the laboratory working process occurred in the pre- or post-analytical phases, whereas a minority (13–32% according to the studies) occurred in the analytical phase (8).

According to the analysis of the possible cause of the non-conformant results we realized that the validation criteria for the Architect HBsAg Qualitative II assay were not interpreted correctly by the laboratory. Concerning the EnzygnostHBsAg 6.0 assay we failed to identify the root-cause factor for the non-satisfactory PTS results although the analysis points to the variation of the negative control values from lot to lot, sometimes being much higher than the negative values of the tested samples although still within the validation criteria.

As a corrective measure we organized additional staff training and education. As a preventive measure we informed the manufactures and ask them for additional check of the instruments, as well as the validation and calibration criteria. We also decided that each laboratory should send its online results data sheet in order to avoid technical errors concerning laboratory identity or misinterpretation of the results.

CONCLUSION

The participation in external quality assessment programme such as B-PTS study has great impact on the quality and safety because it provides an objective and independent evaluation of the overall performance of the laboratory. Managing the non-satisfactory PTS results is a complex analytical process which should be documented and performed in a controlled manner which demands lots of experience, honesty and courage. Appropriate corrective and preventive measures should be taken in order non-conformities not to repeat. To avoid possible errors, the laboratory personnel should receive adequate and continuous training. We hope to participate in B-PTS studies on regular basis in future towards ongoing improvement of the performance of our TTI testing which is one of the cornerstones of blood safety.

REFERENCES

1. Global Blood Safety and Availability: Facts and Figures from the 2008 Blood Safety Survey. WHO Fact Sheet No 279, June 2011.
2. European directorate for quality of medicines and healthcare (EDQM)/Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood products. 19th ed. 2017.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 on setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components. (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).
4. European directorate for quality of medicines and healthcare (EDQM)/Council of Europe. Guidance for root-cause analysis of non-satisfactory external quality assessment results. 1st ed. 2017.<https://go.edqm.eu/BPTS>
5. K Soldan, K Davison, B Dow. Estimates of the frequency of HBV, HCV and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. Eurosurveillance, Volume 10, Issue 2, 01 February 2005.
6. Susan L. Stramer, Ulrike Wend, Daniel Candotti, et al. Nucleic Acid Testing to Detect HBV Infection in Blood Donors N Engl J Med 2011;364:236-47.
7. PHB Bolton-Maggs (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2016 Annual SHOT Report (2017). www.shot.org
8. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in Laboratory Medicine. Clinical Chemistry 2002; 48(5): 691-698.

ACCURACY OF TWO METHODS OF WORKING LENGTH DETERMINATION IN ENDODONTICS

Isni Redzepi¹, Marijana Mircheska², Baftijari F³, Popovska Lidija¹

¹Department of Restorative dentistry and endodontics, Faculty Of Dental Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius"- Skopje

²Department of dental pathology, Faculty of dental medicine, European University, Skopje

³Department of prostatic dentistry, Faculty Of Dental Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius"- Skopje

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 68-74

ABSTRACT

Aim: Obtaining a correct working length is critical for achieving successful endodontic therapy and minimizing post-operative discomfort. Objective of this in vivo study was to compare the accuracy of two methods: electronic and tactile working length determination of the molars in both jaws and to reveal is there any difference in determining the working length after vital or mortal pulpectomy.

Materials and method: At the Department of restorative dentistry and endodontics at the University Dental Clinic in Skopje, 59 vital first and second molars were endodontically treated due to irreversible pulp damage. The patients were randomized in two groups by the method used for determining the working length: I group- sensitivity-tactile working length determination, II group- an apex locator was used for length determination (EAL group). In both groups the same number of mortal or vital pulpectomy was performed. The results were rated as: a) accurate, b) acceptable, c) unacceptable or a clinical mistake and d) failure.

Results: Without any tolerance in deviation of referential point with EAL the accuracy was 44%. In the tactile-sensitivity group, if precision is required without any deviation, this was achieved in only 12.25% of cases. The success rate in working length determination with ± 0.5 mm tolerance in EAL group was 79%, whereas using the tactile method was 24.8%. There is no significant difference in accuracy measurements between the teeth with the vital and mortal pulpectomy.

Conclusions: There is a statistical significance in accuracy between electronic and tactile method. There is no significant difference between the two ways of desensitization - the mortal and vital extirpation in relation to the precision of measurements of the teeth. iPex is an apex locator providing an accurate, fast, and reliable working length determination during the endodontic treatment.

INTRODUCTION

Obtaining a correct working length is critical for achieving successful endodontic therapy and minimizing post-operative discomfort. The cleaning, shaping and obturation of root canals cannot be accomplished accurately unless the working length is determined precisely. An erroneous working length, either long or short, can compromise the outcome of the case from the beginning.

However, the main problem in endodontics was always the finding and identification of the true physiological length of the root canal system. In order to determine the working length of the root canals in endodontics there are various (almost abandoned or modern) methods: determination of the mean length of the root canals, tactile- sensitivity method, radiological (classic and digital) and electronic method.

Modern endodontics slowly becomes unthinkable without

the use of electronic odontometers - appliances by which the localization of the apical physiological foramen can be determined by measuring the conductivity in the root canal and surrounding tissues. Although working with these appliances is very simple, and the appliances themselves have a popular price, in dental practice they don't have the status of a necessary tool in endodontic therapy yet. The advantages of electronic odontometer are saving the time and reducing the exposure to X-rays, which are present when using the radiographic method. The problem with this method is that apex locators don't show correct results in certain conditions or patients: in perforated teeth, fractured teeth or teeth with root resorption, in teeth with unfinished root growth, in patients carrying psmakers. Olson(1) indicates that if there is swelling or haemorrhage, the reading of the result is also not certain.

The results of the literature relating to the accuracy of electronic apex locators (EAL), compared to the radiologic method or between the various types of EAL are often conflicting and even contradictory so it is difficult to give a correct answer to the contribution of this method.

In his clinical research Smadi(2) makes a comparison between independently used three EALs or their combination with a conventional radiography, whereby he comes to the conclusion that the differences are not significant and therefore even without unnecessary radiation and work with only an apex locator is enough for precise measurement of the root canal. However, the general conclusion is that apex locator can not be a complete replacement of X-rays(3), but can be considered as a great addition to the X-rays, which will certainly improve the determination of the working length in endodontics (4) and can reduce the number of necessary radiographs.

A lot of in vivo and in vitro tests for the precision of the electronic apex locator have been made. The results are really controversial and show values of: 59% (5), 66% (6), 73% (7), up to 100% (8).

Having this in mind, the purpose of this study was to compare the accuracy of two different methods for determining the working length in clinical terms.

AIM

Objective of this in vivo study was to compare the accuracy of two methods: electronic and tactile working length determination of the molars in both jaws and to

reveal is there any difference in determining the working length after vital or mortal pulpectomy on permanent human teeth.

MATERIALS AND METHOD

At the Department of restorative dentistry and endodontics at the University Dental Clinic in Skopje, 59 vital first and second molars were endodontically treated due to irreversible pulp damage. Before treatment, a retroalveolar x-ray was made on each tooth. The patients were randomized in two groups by the method used for determining the working length: I group- sensitivity-tactile working length determination), II group- an apex locator IPex (NSK Nakanishi INC., Kanuma -City, Japan) was used for length determination. In both groups the same number of mortal or vital pulpectomy was performed.

After working length determination, endodontic K-files whose tips reach the point determined to be apical reference point were inserted in each root canal. Then x-ray of the tooth together with the K-files was made again and according to the x-ray analysis of the distance between the K-file tip and the apical reference point, the results of the odontometrics methods used were collected. Referential point in our study was located 1 mm shorter of apical foramen as the point of the apical constriction or as the WL gold standard. The results were rated as: a) accurate, if the measured distance matches with the apical reference point; b) acceptable, if the distance between each was $\pm 0,5$ mm at the most; c) unacceptable or a clinical mistake, if the distance was between 0,6 and 1 mm; and d) failure if the measured distance was more than $\pm 1,1$ mm. The positive values indicated the position of the K-file tip over the apical reference point, whereas the negative values indicated that the K-file was underestimated.

RESULTS

Endodontic therapy was performed in 59 patients with a diagnosis of irreversible inflammation of the tooth and depending on the indications; one of the two devitalization methods (vital or mortal) was performed. The working length was determined by one of the two investigated odontometric methods: electronic (EAL method) or tactile-sensitivity (Table 1).

Table1. Number of teeth in patients according to the method of determining the working length and the method of devitalization

Odontometric Method	Endodontic Treatment			
	Mortal extirpation		Vital extirpation	
	Upper molars	Lower molars	Upper molars	Lower molars
Electronic method	4	11	7	8
Tactile-sensitivity method	5	9	7	8
Total in groups	9	20	14	16
TOTAL	59			

In table 2 the precision of the measurement for each root canal individually achieved by the examined odontometric methods was showed and the value refers to the distance between the actual state and the desired reference point.

Table2. Distance between the tip of the instrument and the desired reference point n (%) according to the odontometric method expressed through the number of root canals

Distance in mm	Electronic method		Tactile-sensitivity method	
	Upper molars n(%)	Lower molars n(%)	Upper molars n(%)	Lower molars n(%)
> 1,1	1 (3)	3 (5,25)	0 (0)	1 (1,9)
1-0,6	3 (9)	6 (10,5)	4 (11)	6 (11,7)
0,5-0,1	12 (36,5)	11 (19,3)	1 (2,8)	5 (9,8)
0	16 (48,5)	25 (43,8)	6 (16,7)	4 (7,8)
-0,1- -0,5	1 (3)	4 (7)	2 (5,6)	3 (5,8)
0,6- 1	0 (0)	3 (5,25)	5 (13,9)	9 (17,6)
< - 1,1	0 (0)	5 (8,8)	18 (50)	23 (45)
total	33 (100%)	57 (100%)	36 (100)	51(100%)

If we regard as correct only the values where there is no deviation from the reference point, or, our measurement fully corresponds to the required reference point, then the precision of the electronic odontometric method was 44% in average, and it was slightly higher in the upper than in the lower molars although statistically there was no significant difference in the precision of the electron method between the upper and lower molars (Mann-Whitney U test: Z = -118 p = 0.2383).

If we take the difference from + 0, 5mm to -0, 5mm (± 0.5mm) as the limit of accuracy, which is a completely acceptable deviation in clinical conditions then the precision is 79%. This means that there is a significant difference in the precision of the electronic method between the upper and lower molars - the method is more precise in relation to the upper moles (Fisher exact test: p = 0.0458). (Table3.). Errors (12-15%) that occurred during the electronic determination were in the direction of a too high specific point (overestimation).

Table 3. Level of precision of odontometric methods

Results	EAL method		Tactile method	
	Maxillar molars n(%)	Mandibular molars n(%)	Maxillar molars n(%)	Mandibular molars n(%)
accurate	16 (48,5)	25 (43,8)	66 (16,7)	4 (7,8)
acceptable	13 (39,4)	15 (26,3)	3 (8,3)	8 (15,8)
unacceptable	3 (9)	9 (15,8)	9 (25)	15 (29,4)
failure	1 (3)	8 (14)	18 (50)	24 (47)
total	33 (100%)	57 (100%)	36 (100%)	51(100%)

In the tactile-sensitivity group, if precision is required without any deviation, then this was achieved in only 12.25% of cases, with no significant difference in the precision of the upper and lower molar method (Mann-Whitney U test : $Z = -0.041$ $p = 0.9667$). If we extended the boundary to a clinically acceptable level, the accuracy increased to 24.8%. There was no significant difference with respect to the precision of the tactile-sensitive method between the upper and lower molars (Pearson -ov 2 test: $\chi^2 = 0,02$ $df = 1$ $p = 0,8753$). Mistakes in the tactile-sensitivity method were in the direction of premature “feeling” of the apical constriction, which had led to many shorten working lengths.

According to analysis of variance, there is a significant difference in precision between the two methods and the electronic method is significantly more precise in relation to the tactile-sensitive method (Kruskall-Wallis test: $H = 48.22$ $p = 0.00001$).

Table4. shows the precision of the measurement for each root canal individually, when using one of the methods for devitalization - mortal or vital, and these absolute values in Table5. are categorized according to clinical precision.

Table 4. The precision of the measurement for each root canal individually when using one of the methods for devitalization - mortal or vital

Distance in mm	Mortal pulpectomy		Vital pulpectomy	
	EAL method	Tactile method	EAL method	Tactile method
> 1,1	2 (4,4%)	1(2,4%)	2 (4,4%)	0 (0%)
1-0,6	5 (11,1%)	5 (11,9%)	4 (8,9%)	5 (11,1%)
0,5-0,1	9 (20%)	3 (7,1%)	14 (31%)	3(6,7%)
0	21 (46,7%)	5 (11,9%)	20 (44,4%)	5 (11,1%)
-0,1- -0,5	3(6,7%)	1 (2,4%)	2 (4,4%)	4 (8,9%)
0,6- 1	1 (2,2%)	6(14,3%)	2 (4,4%)	8 (17,8%)
< - 1,1	4 (8,9%)	21(50%)	1 (2,2%)	20 (44,4%)
вкупно	45(100%)	42(100%)	45(100%)	45(100%)

Table 5. Level of precision of both methods according to the type of desensitization

result	Mortal pulpectomy		Vital pulpectomy	
	EAL	tactile	EAL	tactile
accurate	21 (46,7%)	5(11,9%)	20 (44,4%)	5 (11,1%)
acceptable	12(26,7%)	4 (9,5%)	16 (35,5%)	7 (16,7%)
unacceptable	6 (13,3%)	11(26,2%)	6 (13,3%)	13(28,9%)
failure	6 (13,3%)	22 (52,3%)	3(6,7%)	20 (44,4%)
total	45(100%)	42(100%)	45(100%)	45(100%)

accurate - 0 mm distance from referential point, acceptable +0,5 до -0,5mm, unacceptable +1 до -1mm, failure >+1,1 and < -1mm.

From Table 4. and Table 5. can be noticed that there is no significant difference in the accuracy of the teeth with the vital and mortal pulpectomy. Irrespective of the method of pulpectomy, the results were very similar and significantly more precise with the electronic method. The difference is only visible between the method of odontometry and there is a very significant difference in the precision between the electron and the tactile-sensitivity method (Pearson-ov 2 test: $\chi^2 = 27,0$; $df = 1$; $p = 0,000001$).

DISCUSSION

There are a lot of methods for determining the working length and for the degree of their success there are still many opinions, dilemmas and confrontations. In our clinical research we decided to examine the precision of the electron odontometric method and compare it with the tactile-sensitivity method, which is one of the most unpopular methods for odontometry. Although according to the literature and recommendations of the associations of endodontists(9) this method should be

avoided to be used, its application is still common, both in our country and in the world.

In the epidemiological examination of Avan(10) for the usual therapy applied by general dentists, in relation to odontometry, 17.4% of the respondents answered that they use the tactile-sensitivity method. Jenkins et al.(11) examined what kind of dental treatment is performed by dentists in the UK and concluded that many dentists do not follow innovation in practice (only half of them using a cofferdam), 89% of the length is determined by X-ray or apex locators, but 11 % apply the tactile- sensitivity method.

Tests of this type in our country have not been made, but experience shows that this method is widely applied. We decided on the electronic method because it is recommended method that easily determines the working length in accurate and quick way. In our examination, we performed electronic measurement with iPex (Tokyo, Japan) a fourth-generation apex locator, that automatically selects the best possible combination of frequencies according to the clinical state in the root canal by simultaneously measuring the resistance and thus determines the correct location of the tip of the instrument in the root canal.

There was a dilemma about how to establish the precision of our results. We assessed the success of both of these methods on the basis of the image obtained by radiography, which we recorded after determining the working length associated with the placed endodontic instruments in the root canal. The largest number of tests were done on teeth inside the patients mouth, and they were extracted later. This way of working was more difficult to apply, and also it was important for us to keep the treated teeth. The option to estimate the working length due to the obturation of the root canals also has its disadvantages, since the root filling not always reached the working length, as these are the stages where iatrogenic errors can always occur.

The radiographic method for evaluating the results obtained is not a perfect method and has its disadvantages, due to the two-dimensional representation of the anatomy, the inability to exact presentation of the apical foramen and the apical constriction, but nevertheless it is the only clinically method by which we can visually determine the success(4,12).

Most authors deviations to ± 0.5 mm tolerance in precise measurements, although there are authors who expand

this boundary to ± 1 mm. In our study, we accepted the first magnitude and the deviation of up to ± 0.5 mm was considered a clinically acceptable result. This deviation is considered acceptable by differences in the location of the apical constriction(13).

The results of our research showed that the degree of successful determination of the working length with the electronic method was 79% when for the correct result we considered the deviation of ± 0.5 mm. The acquired iPex values were in accordance with the results obtained in the in vitro test of de Vasconcelos and al. (14) which received 76.3% accuracy if as the reference point it determined the point 1 mm below the apical aperture, but if as a reference point it was considered to be the apical foramen, then the precision went up to 97.4%.

According to the results of the Paludo and al. (15) precision in the determination of apical constriction was achieved in 82% of the cases examined. These data clearly show that the accuracy of iPex increased when the tip of the instrument approached the apex of the tooth(16). Although the success rate was high, none of the apex sites can achieved precision of 100%. As can be seen from the results of our examination in the work with iPex, the errors were in the direction of a too high working length, and there was a tendency to signal when the instrument was in contact with the apical foramen and not to the desired apical constriction, which is consistent with previous examinations (10).

For permanent teeth with finished root growth to achieve greater accuracy, but also to avoid over-processing, it is desirable that the instrument should be pulled back by 0.5mm(17,16) as a safety factor when the apex locator signals was 0,5mm from the apical foramen. Our results contradicted the examination of Karami Nogorani (18), which examined milky molars where there was resorption of the roots. In his study, there was a tendency for premature signaling, that was a shortly defined working length, which for milky molars was an advantage. The reason for such an opposite result was probably the wide communication between the root canal and periapical tissue in milky teeth with more advanced physiological resorption.

Our examination for the precision of the tactile-sensitivity method showed disappointing results. Exact positioning of the desired point was achieved in only 12.25% of cases, and if the boundary was extended to the clinically acceptable level (up to ± 0.5 mm) the accuracy

was increased to 24.8%. Mistakes in the tactile-sensitivity method tended to prematurely «feel» the apical constriction, which led to a large number of specific working lengths.

Although in the literature can be found that the tactile-sensitivity method can achieve precision in 60% of cases¹⁹, it is still possible in the teeth with straight roots. We examined it on posterior teeth, where complicated morphology, such as curved roots, narrow canals, and ramifications gave individuality to each molars' root canal system. Also, the position of the molars in the distal parts of the mouth complicates the treatment procedure. We also examined the method of work (vital or mortal pulpectomy) in the application of both odontometric methods. The results showed that there was no significant difference between the two ways of desensitization - the mortal and vital extirpation, because the results of the measurements were very similar. But the analysis showed that there was a significant difference in the precision in both ways of extirpation between the electronic and tactile-sensory methods, which means that the remains of the pulp and blood in the canal do not affected the accuracy of measurement of the apex locator, nor in the tactile method in molar teeth had no difference in the feeling of apical constriction. Goldberg⁽²⁰⁾ and Mayeda⁽²¹⁾ came with a similar result in addition to confirm that the precision in determining the working length did not depend on the pulp condition. Smadi et al⁽²⁾ in order to determine whether the pulp status affects the results of EAL, by means of an X-ray image estimated the stretching in vital and endodontic treated teeth, where they didn't find a significant difference. Unlike Galić et al.⁽²²⁾, a difference in the accuracy of measurement in clinical cases was observed, where the most accurate results were obtained in the case of mortal extirpation (98%), slightly lower in the vital (92%), and if the tooth was gangrenous, the accuracy was between the two values.

The exact and reproducible results of EAL apart from the status of the pulp, are also not affected by the sensitivity of the percussion of the tooth. However, in the case of symptomatic symptoms, when compared to EAL, odontometry produced variable (inconsistent) readings compared to asymptomatic. This finding was similar to that of ElAyouti⁽²³⁾ which also received inconsistent readings of irreversible pulpitis.

CONCLUSIONS

There is a statistical significance in accuracy between electronic and tactile method. The success rate in working length determination with ± 0.5 mm tolerance using iPex was 79%, whereas using the tactile method was only 24,8%.

There is no significant difference between the two ways of desensitization - the mortal and vital extirpation in relation to the precision of measurements of the teeth. Regardless of whether mortal or vital extirpation was made, the results of the measurements were very similar.

iPex is an apex locator providing an accurate, fast, and reliable working length determination during the endodontic treatment.

REFERENCES

1. Olson A.K., Goerig A.C., Cavataio R.E., Luciano J. - The ability of the radiograph to determine the location of the apical foramen - *International Endodontic Journal*, 1991; 24:28.
2. Smadi L. Comparison between two methods of working length determination and its effect on radiographic extent of root canal filling: a clinical study *BMC Oral Health* 2006, 6:4
3. Hembrough JH, Weine FS, Pisano JV, Eskoz N: Accuracy of an electronic apex locator: a clinical evaluation in maxillary molars. *J Endod* 1993, 5:242-6.
4. ElAyouti A, Weiger R, Löst C. The ability of root ZX apex locator to reduce the frequency of overestimated radiographic working length. *J Endod.* 2002;28:116-9.
5. Weiger R, John C, Geigle H, Lost C. An in vitro comparison of two modern apex locators. *J Endod.* 1999; 25(11):765-8
6. Mayeda, D.L., Simon, J.H., Aimar, D.F. and Finley, K. In vivo measurement accuracy in vital and necrotic canals with the Endex apex locator, *J Endod.* 1993; 19(11): 545-8.
7. Fouad AF, Reid LC: Effect of using electronic apex locators on selected endodontic treatment parameters. *J Endod* 2000, 26:364-7
8. De Moor RJ, Hommez GM, Martens LC, De Boever JG. Accuracy of four electronic apex locators: an in vitro evaluation. *Endodontics and Dental Traumatology* 1999; 15:77-82
9. European Society of Endodontology. Quality guidelines for endodontic treatment: Consensus report of the European Society of Endodontology. *Int Endod J*

- 2006;39:921-30.
10. Avan M., Sidhu S. K., Chong B. S.. Root canal working length determination and apical limit of root canal instrumentation and obturation. *ENDO - Endodontic Practice Today* Fall 2015 9 (3)Pages: 161-168
 11. Jenkins SM, Hayes SJ, Dummer PM. A study of endodontic treatment carried out in dental practice within the UK. *Int Endod J.* 2001 Jan;34 (1):16-22.
 12. Williams CB, Joyce AP, Roberts S. A comparison between in vivo radiographic working length determination and measurement after extraction. *J Endod* 2006; 32(7):624-627.
 13. Gutmann J.L., Leonard J.E. - Problem solving in endodontic working-length determination - *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 1995; 16:288.
 14. De Vasconcelos BC, do Vale TM, de Menezes AS, Pinheiro-Junior EC, Vivacqua-Gomes N, Bernardes RA, et al.. An ex vivo comparison of root canal length determination by three electronic apex locators at positions short of the apical foramen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110: 57-61.
 15. Paludo L.; de Souza.S.L; Vinicius Reis Só M.; da Rosa R. A., Vier-Pelisser; FV., Duarte MAH. An in vivo radiographic evaluation of the accuracy of Apex and iPex electronic Apex locators. *Braz. Dent. J.* 2012;23(1): 35-41
 16. . Pascon EA, Marrelli M, Congi O, Ciancio R, Miceli F, Versiani MA. An in vivo comparison of working length determination of two frequencybased electronic apex locators. *Int Endod J* 2009;42:102631
 17. Nelson-Filho P, Romualdo PC, Bonifácio KC, Leonardo MR, Silva RAB, Silva LAB. Accuracy of the iPex multi-frequency electronic apex locator in primary molars: an ex vivo study. *International Endodontic Journal.* 2011;44(4):303-306
 18. Karami Nogorani M. K.,Jahromi M. Z, Dehghan Z., Talaei R.. Clinical Accuracy of Ipex Apex Locator for Measurement of Root Canal Length of Primary Molars. *Journal of Islamic Dental Association of IRAN (JIDAI)* Winter 2014 ;25, (4)
 19. Gordon MPJ and Chandler NP Electronic Apex Locators. *International endodontic journal*, 2004; 37(7), 425-437
 20. Goldberg F, De Silvio AC, Manfre S, Nastri N . In vitro measurement accuracy of an electronic apex locator in teeth with simulated apical root resorption. *J Endod* 2002; 28, 461-3
 21. Mayeda, D.L., Simon, J.H., Aimar, D.F. and Finley, K. In vivo measurement accuracy in vital and necrotic canals with the Endex apex locator, *J Endod.* 1993; 19(11): 545-8.
 22. Galić N, Katunarić M, Šegović S, Šutalo J, Stare Z, Anić I. A clinical evaluation of the apex locator - Endometer ES-02. *Acta Stomatol Croat.* 2002; 36(4): 497-500.
 23. ElAyouti A, Weiger R, Löst C. Frequency of overinstrumentation with an acceptable radiographic working length. *J Endod.* 2001 Jan;27(1):49-52

MANAGING OF AC DISLOCATION GRADE III OR IV WITH SURGICAL THIGHT ROPE SYSTEM TREATMENT, A RETROSPECTIVE STUDY IN THE PERIOD OF 2015 TO 2018

Doc. Dr.Kostov Hristijan, MD, PD¹; Dr.A.Gavrilovski, MD, PD²; Dr.A.D.Gavrilovska, MD³; Dr.J.Ciriviri, MD,PD¹

¹GOB 8 mi Septemvri;

²UC of TOARILUC

³UC of Clinic of Neurosurgery;

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 75-78

ABSTRACT

Acromioclavicular (AC) dislocation is a common injury. Overall incidence is 3 to 4 per 100 000 in the general population, with 25 % to 52 % occurring during sporting activities. It does not have typical age range, but it is more common in younger athletic patients. AC joint dislocation is often diagnosed after road traffic accidents, a fall on the side of the body and direct blow to the lateral aspect of the shoulder with the arm in an adducted position. Materials and methods On the Clinic of Traumatology, Skopje in the period of 2015 to 2018 year were treated 32 patients with type III (14 patients) or IV AC dislocation (18 patients) with female to male ratio 0.45 (f:m=10:22). All patients were below 55 years (in the range of 18 to 54 years) and physical active. All patients were operated within 48 hours after trauma event. Surgical Tight Rope System treatment. A 4-6 cm skin incision was made after palpation of the coracoid process tip, and from the distance between the base of the coracoid process and 2.5 cm posterior to the AC joint was opened. Then the incision line was expanded on the subcutaneous tissue. Next, 2.5 cm to the AC joint the anterior deltoid muscle was split to ease the exposure of the coracoid process base. Then the distance between coracoid process and distal part of the clavicle was split. The tissue was dissected medially and laterally by a curved soft tissue elevator. Lateral flap was continued to exposure the AC joint. In the first step, a 2.4 mm guide pin was placed in the central point of the base of the coracoid process. Then, the guide pin was carefully overdrilled by a 4.5 mm drill. In the next step, the center of the distance between the anterior and posterior borders from the superior surface of the clavicle was drilled in the same condition and then the guide pin and drill were removed. At first, the Tight Rope device was inserted into the hole on the clavicle and then through the coracoid hole by a button inserter. Then, the first button was flipped and fixed under the base of the coracoid process by pulling one of the traction sutures.

Results Dash (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) and VAS (Visual Analogue Scale) scores were evaluated preoperatively and postoperatively.

Discussion One advantage of the Tight Rope system is that it is a permanent device and thus does not need a separate operation to remove fixation hardware. Another advantage is that it maintains reduction yet allows for normal physiologic movement at the joint.

Conclusion The technique proved to be effective in treating acute AC dislocations (Rockwood type III or IV) with a high degree of excellent and good functional results.

INTRODUCTION

Acromioclavicular (AC) dislocation is a common injury. Overall incidence is 3 to 4 per 100 000 in the general population, with 25 % to 52 % occurring during sporting activities. It does not have typical age range, but it is more common in younger athletic patients. AC joint dislocation is often diagnosed after road traffic accidents, a fall on the side of the body and direct blow to the lateral aspect of the shoulder with the arm in an adducted position. The mechanism most commonly involved in AC and CC ligament injuries is a direct force applied on the superior surface of the acromion; it is usually the consequence of a fall with the arm in an adducted position. Less frequently, an indirect force may be transmitted to the shoulder because of a fall on an outstretched hand or elbow. The AC capsular ligaments provide most of the joint stability in the anteroposterior direction. The coracoclavicular (CC) ligaments, on the contrary, provide vertical stability. Tossy et al and Allman initially described the classification of acromioclavicular injuries as types I, II, and III in the 1960s. In 1984, Rockwood modified this classification to include types IV, V, and VI and we use that classification. Treatment of grade I and II AC joint dislocations can be performed conservatively. However, surgical intervention is required for patients with grades III (especially individuals who are workers with heavy manual occupations, overhead throwing athletes, and so on) and IV-VI (because of their common characteristics including instability in the horizontal and vertical direction of both due to AC ligament and coracoclavicular (CC) ligament disruption. There is still a lack of consensus on whether to conserve or operate type III AC joint dislocations. The surgical treatment varies between mechanical fixation or synthetic materials or biologic anatomic reconstructions. The aim of our study is to evaluate surgical treatment of AC dislocation grade III or IV with TightRope system and functional results.

MATERIALS AND METHODS

On the Clinic of Traumatology, Skopje in the period of 2015 to 2018 year were treated 32 patients with type III (14 patients) or IV AC dislocation (18 patients) with female to male ratio 0.45 (f:m=10:22). All patients were below 55 years (in the range of 18 to 54 years) and physical active. All patients were operated within 48 hours after trauma event.

Inclusion criteria were: 1) all cases of acute AC joint and type III or IV dislocation according to the Rockwood

classification, 2) no history of shoulder injuries and related operations, 3) follow up time more than 10 months. 3) Type III cases were enrolled into the study if the distal end of the clavicle was located more or equal to 75 to 100% of its articular surface width in the radiographs and if painful palpation and protuberance shape of the clavicle during shoulder anterior raising in clinical diagnosis existed 4) isolated injury. Conditions against surgery were considered: elderly, obese, sedentary patient, non-manual laborer, non-dominant side, reducible joint, little apparent deformity and polytraumatized patients. To determine injury type three radiographic views were used: AP view (with 10 degrees cranial tilt of the beam or Zanca view), true axillary view in the supine position and stress view of both sides of the AC joint and CC ligament. Anteroposterior, lateral, and axial views are standard views taken for the shoulder. Weighted X-rays can help differentiate type I from type II injuries and more importantly type II from occult type III injuries. The stability of the shoulder and AC joint reduction was evaluated when the patient was placed in the beach chair position. All examinations were performed under local or general anesthesia. For controlling the infection, three doses of cephalosporin (second-generation) were administered for all patients. At first, the injured upper limb of the subject was prepped and draped in the normal sterile condition. For this purpose, the anatomical landmarks such as anterior portion of the acromion, distal clavicle, and coracoid process were used to determine the skin incision. A 4-6 cm skin incision was made after palpation of the coracoid process tip, and from the distance between the base of the coracoid process and 2.5 cm posterior to the AC joint was opened. Then the incision line was expanded on the subcutaneous tissue. Next, 2.5 cm to the AC joint the anterior deltoid muscle was split to ease the exposure of the coracoid process base. Then the distance between coracoid process and distal part of the clavicle was split. The tissue was dissected medially and laterally by a curved soft tissue elevator. Lateral flap was continued to exposure the AC joint. In the first step, a 2.4 mm guide pin was placed in the central point of the base of the coracoid process. Then, the guide pin was carefully overdrilled by a 4.5 mm drill. In the next step, the center of the distance between the anterior and posterior borders from the superior surface of the clavicle was drilled in the same condition and then the guide pin and drill were removed. At first, the Tight Rope device was inserted into the hole on the clavicle and then

through the coracoid hole by a button inserter. Then, the first button was flipped and fixed under the base of the coracoid process by pulling one of the traction sutures. (fig.1) In this step, AC joint reduction was performed in the anatomical position under pressure using the fluoroscopic visualization. In this position, the second button was placed and fixed on the superior surface of the clavicle and finally, while an assistant held the reduction, the button was secured by about five knots. According to post-operative protocol, shoulder mobilization was put.

RESULTS

Dash (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) and VAS(Visual Analogue Scale) scores were evaluated preoperatively and postoperatively. The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) outcome measure is a 30-item, self-report questionnaire designed to assess the patient's health status during the previous week. The items enquire about the degree of difficulty in performing different physical activities because of arm, shoulder and hand problems (21 items), the severity of each of the symptoms of pain, activity-related pain, tingling, weakness and stiffness (five items) and the impact of the problem on social functioning, work, sleep and self-image (four items). Each item has five response options(no difficulty, mild difficulty, moderate difficulty, severe difficulty, unable). The scores are then used to calculate a scale score ranging from 0 (no disability) to 100 (most severe disability). The DASH questionnaire is used as an indicator of the impact of an impairment on the level and type of disability. The results in this study was in favor of excellent functionality of the operated shoulder. (fig2. And fig 3). There was no significant difference between functional result on the third month and a year after the surgery($p < 0,5$) VAS pain scale have been recommended also by questionnaire to four categories-no pain (0-4), mild pain(5-44), moderate pain (45-74), and severe pain (75-100). Majority of the patients were without any greater pain. (fig. 4 and fig.5)

DISCUSSION

One advantage of the TightRope system is that it is a permanent device and thus does not need a separate operation to remove fixation hardware. Another advantage is that it maintains reduction yet allows for normal physiologic movement at the joint. Complications include loss of reduction (which could in part be due to the suture abrasion from other fixation hardware against

sharp bony fragments), subsidence and displacement of the endobuttons (thought to be due to the use of a larger drill bit to create the portal), and posterior displacement of the clavicle with respect to the anterior edge of the acromion, which is best evaluated on axillary views. The relationship of the two endobuttons to each other is fixed by the suture that holds them together, and it is important to pay attention to the space between the endobuttons on subsequent follow-up films. If this space increases, it suggests that the suture has broken or become undone. On the plus side the Endobutton was much more easy surgical option for the patients because there is no need to remove it.

CONCLUSION

The technique proved to be effective in treating acute AC dislocations (Rockwood type III or IV) with a high degree of excellent and good functional results.

Fig1. M, 32 Y, a construction worker, fall on the shoulder while cycling, AC dislocation grade III.

DASH score 0; VAS score 2

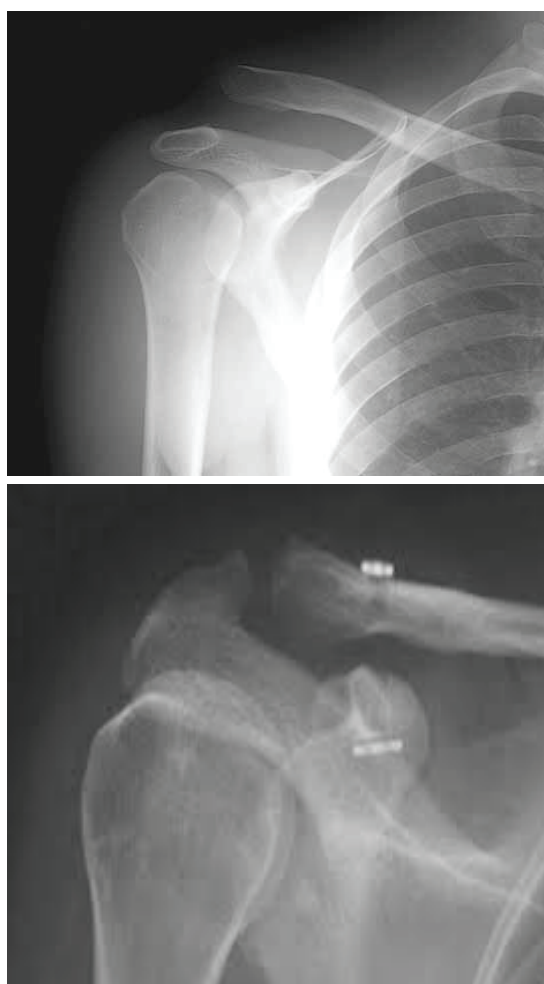


Fig.2 – Results of Dash (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) evaluation 3 monts after surgery

DASH SCORING	AC dislocation type III	AC dislocation type IV
No difficulty	8	9
Mild difficulty	5	6
Moderate difficulty	1	2
Severe difficulty	/	1
Unable	/	/

Fig.3 – Results of Dash (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) evaluation 1 year after surgery

DASH SCORING	AC dislocation type III	AC dislocation type IV
No difficulty	13	15
Mild difficulty	1	3
Moderate difficulty	/	/
Severe difficulty	/	/
Unable	/	/

Fig.4. VAS (Visual Analogue Scale) 3 monts after surgery

VAS SCORING	AC dislocation type III	AC dislocation type IV
No pain	8	7
Mild pain	4	7
Moderate pain	2	3
Severe pain	/	1

Fig.5. VAS (Visual Analogue Scale) 1 year after surgery

VAS SCORING	AC dislocation type III	AC dislocation type IV
No pain	14	13
Mild pain	2	4
Moderate pain	/	1
Severe pain	/	/

REFERENCE

1. Bannister GC, Wallace WA, Stableforth PG, Hutson MA. The management of acute acromioclavicular dislocation. A randomised prospective controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(5):848-850
2. Rockwood CA., Jr . Injuries to the acromioclavicular joint. In: Rockwood CA Jr, Green DP, editors. *Fractures in Adults.* Volume 1. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1984. pp. 860-910
3. Wellmann M, Zantop T, Petersen W. Minimally invasive coracoclavicular ligament augmentation with a flip button/polydioxanone repair for treatment of total

- acromioclavicular joint dislocation. *Arthroscopy.* 2007;23(1132):e1-e5
4. Johansen JA, Grutter PW, McFarland EG, Petersen SA. Acromioclavicular joint injuries: indications for treatment and treatment options. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(2 Suppl):S70-S82
5. Matani RJ, Hanlon JJ, Cady GW. Acute, complete acromioclavicular separation. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57:328-32
6. Smith MJ, Stewart MJ. Acute acromioclavicular separations. *Am J Sports Med.* 1979;7:62-71. doi: 10.1177/036354657900700113
7. Bindra J, VanDenBogaerde J, Hunter JC. Coracoid fracture with recurrent AC joint separation after tightrope repair of AC joint dislocation. *Radiology Case Reports.* 2011;6:624

ANEMIA GRAVIDARE - TRAJTIMI

Zamira Bexheti¹, Nasir Behxheti¹, Gazmend Zylbeari¹, Mimoza Baftijari¹

¹Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Universiteti i Tetovës, Tetovë, R. e Maqedonisë së Veriut

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 79-81

ABSTRAKT

Hyrje: Anemia sideropenike është një gjendje mjekësore, gjatë së cilës qelizat e kuqe të gjakut (Eritrocitet-Er) nuk kanë aftësi të mjaftueshme për të kryer oksigjenimin e trupit. Gjatë shtatzënisë shpesh herë paraqitet anemia si pasojë e mungesës së hekurit (Fe⁺⁺). Në Shtetet e Bashkuara kjo është shkaku kryesor i anemisë gjatë shtatzënisë. Përafërsisht 15-25% e të gjitha grave shtatzëna kanë mungesë të hekurit, gjë e cila korelon me ulje të niveleve të hemoglobinës (Hb). Anemia gjatë shtatzënisë është veçanërisht një shqetësim, sepse është e lidhur me lindje të parakohshme, frymëzënie, inapetencë, lodhje, koncentrim mendor të dobësuar, rrahje të shpejta të zemrës, peshë të ulët të foshnjës, si dhe rrezik të vdekshmërisë amëtare, etj.

Qëllimi i punimit: Punimi kishte për qëllim korelacionin ndërmjet paraqitjes së anemisë në periudha të ndryshme të shtatzënisë, të ndara në çdo tremujor (tremujorshin e parë, dytë dhe tretë).

Materiali dhe metodat: Punimi është prospektiv, i realizuar gjatë kontrollimit të dokumentacionit të grave shtatzëna sipas periudhës, të kontrolluara në Repartin Gjinekologjik, pranë Spitalit Klinik të Tetovës, në periudhën janar-shtator 2018, të ndara sipas tremujorshit të shtatzënisë. Në studim u përfshinë gjithsej 200 gra shtatzëna me moshë mesatare 24.00 ± 8,00 vjeçare.

Rezultatet: Te çdo paciente (shtatzënë) kemi ekzaminuar përqendrimet e eritrociteve (Er), hemoglobinës (Hb), hematokritit (Htc) dhe hekurit (Fe⁺⁺), në muajt e parë të tremujorit të parë, dytë dhe tretë të shtatzënisë dhe pas trajtimit me preparate të hekurit. Rezultatet e fituara për parametrat e ekzaminuar pas trajtimit me medikamente (30mg Fe⁺⁺ çdo ditë, acid folik dhe vit. B12) treguan një efekt të lartë pozitiv në korigjimin e anemisë te gratë anemike.

Përfundimi: Parandalimi i anemisë gjatë shtatzënisë, fillimisht duhet të fillohet me anë të konsumimit të produkteve ushqimore të pasura me hekur, dhe nëse efektet nuk janë të volitshme duhet filluar me preparate të hekurit nga 30-40 mg në ditë, deri në përmirësimin e gjendjes.

Fjalët kyçe: anemia gravidare, trajtimi, preparatet e hekurit.

HYRJE

Termi anemi nënkupton një gjendje mjekësore, gjatë së cilës qelizat e kuqe të gjakut eritrocitet (Er) nuk kanë aftësi të mjaftueshme për të kryer oksigjenimin e trupit. Kur indet nuk furnizohen me oksigjen të mjaftueshëm, atëherë kemi manifestime të hipoksemisë në shumë organe dhe funksione tjera trupore (1,2). Anemia është përcaktuar si një reduktim në sasinë totale të Er, e shoqëruar edhe me përqendrimet të ulta të hemoglobinës. Kapaciteti i vëllimit të gjakut reduktohet duke zvogëluar sasinë e Hb (si bartës i drejtpërdrejtë i oksigjenit) me ose pa uljen e numrit të Er qarkulluese. Prevalenca e

anemisë gravidare ndryshon nga 31% e grave shtatzëna në Amerikën e Jugut, në 64% në Azinë Jugore, me rreth 88% në Indi. Deri në 40% të grave në mbarë botën kanë depo hekurit shumë të ulëta. Anemia gjatë shtatzënisë nuk është vetëm një problem në vendet me të ardhura të ulëta dhe të mesme, por edhe në vendet me të ardhura të larta (3,4,5).

QËLLIMI I PUNIMIT

Punimi kishte për qëllim korelacionin ndërmjet paraqitjes së anemisë në periudha të ndryshme të shtatzënisë, të ndara në çdo tremujor (tremujorin e parë, dytë dhe tretë).

MATERIALI DHE METODAT

Punimi është propektiv, i realizuar gjatë kontrollimit të dokumentacionit të grave shtatzëna sipas periudhës, të kontrolluara në Repartin Gjinekologjik, pranë Spitalit Klinik të Tetovës, në periudhën janar-shtator 2018, të ndara sipas tremujorit të shtatzënisë. Në studim u përfshinë gjithsej 200 gra shtatzëna, me moshë mesatare $24.00 \pm 8,00$ vjeçare.

Analiza statistikore e materialit të ekzaminuar

Nga metodat bazë statistikore janë përdorur vlerat aritmetike mesatare dhe devijimi standard $X \pm SD$. Analiza statistikore është bërë me ndihmën e paketit softuerike SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17). Testimi i normalitetit të distribuimit të rezultateve me metodën e Skwness dhe Kurtosis.

REZULTATET

Te çdo paciente (shtatzënë) kemi ekzaminuar përqëndrimet e Er, Hb, Htc dhe hekurit (Fe^{++}), në muajt e parë të tremujorit të parë, dytë dhe tretë të shtatzënisë dhe pas trajtimit me preparate të hekurit. Rezultatet e fituara për parametrat e ekzaminuar pas trajtimit me medikamentoz (30mg Fe^{++} çdo ditë, acid folik dhe vit. B12) treguan një efekt të lartë pozitiv në korrigjimin e anemisë të gratë anemike.

Tabela nr. 1. Vlerat e firmuara nga parametrat e ekzaminuar (Er, Hb, Htc dhe Fe^{++}) para trajtimit me preparate të hekurit.

Numri i pacienteve	Er (1012/l)	Hb (mmol/l)	Htc	Fe^{++} (μ mmol/l)
200	$3,40 \pm 0,40$	$5,00 \pm 0,60$	$0,28 \pm 0,60$	$5,70 \pm 0,40$

Tabela nr. 2. Vlerat e hemogramit - Er, Hb, Htc dhe hekurit pas terapisë (30-40 mg çdo ditë).

Numri i pacienteve	Er (1012/l)	Hb (mmol/l)	Htc	Fe^{++} (μ mmol/l)
200	$4,20 \pm 0,06$	$7,40 \pm 0,90$	$0,48 \pm 0,40$	$9,50 \pm 2,60$

Nga vetë tabela nr. 2, vërehet se pas trajtimit me 30-40 mg preparate të hekurit çdo ditë, u vërejtë një dallim sinjifikant në korrigjimin e hemogramit, me rritje të vlerave të Er, Hb, Htc dhe hekurit.

DISKUTIMI

Termi «anemi» i përdorur në mjekësinë klinike i referohet

reduktimit nën vlerat normale të Hb me ose pa uljen e numrit absolut të eritrociteve. Reduktimi i Hb, me ose zvogëlimin e numrit absolut të eritrociteve, shpie deri në anemi sideropenike. Sipas çrregullimeve patofiziologjike, anemia gravidare më së shpeshti paraqitet si pasojë e krijimit të ulët të numrit të eritrociteve, mungesës së hekurit (si pasojë e mungesës së ushqimit të pasur me hekur), resorbimi i zvogëluar i Fe në organet e tretjes, rritja e humbjeve të Fe nga trupi, rritja e nevojave të trupit për hekur gjatë shtatzënisë, gjakosjet e ndryshme, etj.

Organizmi në tërësi ka aftësinë për të ruajtur një ekuilibër relativ të nivelit të Fe në trup, si dhe në qelizat vertikale endoteliale të organeve të ndryshme. Organizmi mund të humb vetëm një sasi minimale Fe në 24 orë, por kjo mund të kompensohet menjëherë duke përdorur hekurin e mbetur në sintezën e hemisferës së eritrociteve. Gjatë mungesës së hekurit, preferohet që gruaja shtatzënë, të merr nëpërmjet ushqimit tre-katër herë më shumë hekur, kështu që në vend të 1 ose 2 mg Fe, ajo duhte të konsumojnë prej 3-6 mg Fe brenda 24 orëve. Hekuri është i pranishëm në qarkullimin e gjakut, ndërsa vetëm një sasi e vogël e tij gjendet në inde, pra rreth 35 mg Fe. Për binjakët, sasia e Fe para lindjes është e vogël, sepse pesha e trupit është e vogël. Megjithatë, tek fëmijët e porsalindur, edhe pse sasia e gjakut është e vogël, kjo shumë gjatë vitit të parë trefishohet, ndërsa hemoglobina në qarkullim dyfishohet. Dihet që shtatzënia dhe dhënia e qumështit të fëmijëve janë dy kushte shumë të rëndësishme fiziologjike të gruas, në të cilën shpenzohen rezervat e Fe nga trupi i saj, sepse sasia më e madhe e Fe humbet në metabolizmin e nënës, duke ia dërguar atë fetusit. Për këtë arsye, ne themi se gjatë shtatzënisë paraqitet nevoja më e madhe e konsumimit të ushqimeve të pasura me Fe në mënyrë që bilanci i Fe gjatë shtatzënisë të jetë i ekuilibruar. Simptomat e anemisë manifestohen kur kemi ulje të përqëndrimeve të Hb $< 75-80$ gr/litër dhe ndryshimet vërehen me mungesë të imunitetit, lodhje, marramendje, zbehje të fytyrës, kokëdhimbje, palpacione, dhimbje gjoksi, gjuha me ngjyrë të kuqe, frymëzënje, etj. Anemia gjatë shtatzënisë është veçanërisht një shqetësim, sepse ajo është e lidhur me peshë të ulët të lindjeve, lindje të parakohshme, etj. Anemia gjatë shtatzënisë mund të jetë edhe e lehtë dhe të trajtohet lehtë, nëse zbulohet në fillim të paraqitjes, megjithatë, ajo mund të bëhet e rrezikshme për nënën dhe foshnjën nëse ajo nuk trajtohet. Trupi i gruas shtatzënë, gjatë shtatzënisë kalon përmes ndryshimeve të rëndësishme, sepse te një numër të konsiderueshëm i grave shtatzëna, trupi nuk ka sasi të

mjaftueshme të Fe të nevojshëm për trimestrat e dytë dhe të tretë, si pasojë kemi shfaqjen e simptomave të anemisë sideropenike.

Anemia gjatë dy tremujorëve të parë të shtatzënisë paraqet një rrezik më të madh të lindjes së parakohshme ose të një fëmije me peshë të vogël të lindjes. Duke qenë anemike, gratë shtatzëna janë në rrezik të lartë të infeksioneve të ndryshme. Kjo është shkaku kryesor i anemisë në Shtetet e Bashkuara, dhe si pasojë, lloji më i zakonshëm i anemisë gjatë shtatzënisë. Përafërsisht 15-25% e të gjitha shtatzënave kanë mungesë hekuri. Hekuri është një mineral i gjetur në qelizat e kuqe të gjakut dhe përdoret për të transportuar oksigjen nga mushkëritë dhe pjesët tjera të trupit, si dhe për të ndihmuar në ruajtjen e muskujve dhe përdorimin e oksigjenit (6,7). Shkaku i anemisë gjatë shtatzënisë, siç u përmend më lart, është si pasojë e etiologjive të ndryshme, por më së shpeshti për shkak të mungesës së Fe dhe uljes së përqendrimeve të Hb. Ulja e nivelit të hemoglobinës (Hb) gjatë shtatzënisë shkaktohet nga një rritje e madhe e vëllimit të plazmës krahasuar me rritjen e vëllimit të Er. Ky shpërpjestim midis ritmeve të rritjes së plazmës dhe Er është më i dallueshëm gjatë tremujorit të dytë. Janë fakte të dokumentuara se periudha e shtatzënisë kërkon sasi të përshtatshme të Fe për të rritur vëllimin e gjakut dhe madje për të ushqyer dhe në sasi të mjaftueshme furnizimin e fetusit me gjak dhe për të ndihmuar në rritjen normale të tij. Kur dihet se një shtatzënë ka anemi të shprehur për shkak të mungesës së hekurit, atëherë diagnoza është shumë e lehtë. Anemia gjatë shtatzënisë lehtë mund të trajtohet, duke rritur hekurin në formë tabletash ose me anë të ushqimeve të pasura me hekur gjatë ditës. Në mënyrë tipike, ky është postulati kryesor për trajtimin e anemisë gravidare, edhe pse ekzistojnë raste (shumë të rralla) kur te gratë me anemi të rënda gjatë shtatzënisë mund të paraqitet nevoja për transfuzion gjaku. Gjatë studimit tonë, hekuri është administruar në formë orale (tableta dhe kapsula), në disa raste edhe në mënyrë parenterale. Gratë shtatzëna e kërkojnë një shtesë 1 mg/ditë në tremujorin e parë, 4-5 mg/ditë në tremujorin e dytë dhe një minimum prej 3-5 mg shtesë në ditë gjatë tremujorit të tretë.

PËRFUNDIM

Parandalimi i anemisë gjatë shtatzënisë, fillimisht duhet korrigjuar me anë të konsumimit të ushqimeve të pasura me hekur. Ndërsa në rastet e anemisë gravidare më të shprehur rekomandohet trajtimi me 30-40 mg hekur/

ditë. Efekte më pozitive edhe në përvojën tonë kemi nëse terapia me Fe plotësohet edhe me acid folik dhe vit. B12. Terapia me preparate të hekurit te pacientet tona shtatzëna tregoi efekte pozitive në të gjithë tremujoret e shtatzënisë.

LITERATURA

1. World Health Organization. Geneva; 2011. Serum Ferritin Concentrations for the Assessment of Iron Status and Iron Deficiency in Populations.
2. Milman N. Iron and pregnancy-a delicate balance. *Ann Hematol.* 2006;85(9):559-565.
3. London: Department of Health; 2011. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Iron and Health.
4. Beard J L Iron deficiency: assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescents *Am J Clin Nutr* 1994;59, 2, Supp :502S-508S., discussion 508S-510S
5. Milman N, Clausen Byg K E. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol.* 1998;77(1-2):13-19.
6. *Obstetrics and Gynecology: The Essentials of Clinical Care.* New York, NY Times New York
7. Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000 117.* In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002.* Oxford: Update Software. Updated frequently

THE ROLE OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN PROGRES OF CHRONIC RENAL FAILURE

Mirlind Behxheti¹, Lutfi Zylbeari¹

¹Faculty of Medical Sciences, University of Tetovo, Macedonia

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 82-86

ABSTRACT

Arterial Hypertension (AH) remains one most important and common factor of diseases throughout the world. Recent years, a number of studies have verified and documented that between AH and progress of Chronic renal failure (CRF). CRF there is a high positive correlation. End stage renal Disease (ESRD) is a significant global public health problem, with an estimated prevalence between 15-46,00 %. The present study was based on the consideration of hypertension as an important risk factor for CRF. AH is among the main risk factors related to this CRF.

THE PURPOSE OF THIS PAPER WORK is to be verified and documented the relation, role and correlation of AH in progress of ESRD.

MATERIALS AND METHOS USED On the prospective cohort study were total included No= 100 (of whom 60 were male with an average age of: 57,00±8,00) while 40 were female with an average age of: 57,00± 7,00). In conclusion we can suggest and recommend that the treatment of AH in early stages should be the main objective of doctors in the management and treatment hypertension with the only purpose preventing the impact of its own performance and accelerated pace of chronic renal failure progress.

Keywords: Arterial hypertension, End stage renal disease.

INTRODUCTION

Chronic renal failure (CRF) regardless of cause, tends to progress, albeit at varying rates. Blockade of the renin angiotensin system and aggressive blood pressure control are the mainstays of current management guidelines to retard the progression of most chronic kidney diseases. Many contemporary studies testify a close connection between pressure verifying that the AH with its oscillations significantly affect lipid disorder helping their stratification on the wall of blood vessels, thus increasing the risk of atherogenesis of coronary arteries, with frequent manifestations of acute myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, angina pectoris, heart failure congestive and cerebrovascular brain stroke. Common effects of AH and hyperlipidemia manifestly affect modification and reduce in Renal functions causing nephroangiosclerosis with glomerulosclerosis. It is estimated that 10-13% of elderly

patients in the US suffer from CKD and AH without taking to account the degree of CRD. AH during CKD is volumic type (with manifestations of cardiovascular complications with hypertensive cardiomyopathy etc. (1,2,3), and despite that sometimes it may be as a result of other mechanisms like hypernatremia treatment and in time of the AH and dyslipidemia in patients with CKD they have significantly reduced the frequency of myo-cardial infarction, left ventricular hypertrophy, heart disease, peripheral arterial disease, retinopathy, thrombotic processes and cerebrovascular ictus. According to etiology internal medicine practice arterial hypertension is divided in: 1. secondary AH which appears as a result of various kidney diseases (parenchymatous, nephrosclerosis or blood vessels), various disorders of the endocrine system (pheochromocytoma, primary aldosteronism, Cushing syndrome), coronary diseases, brain diseases (Excessive use of hormones and oral

contraceptives and 2. essential arterial hypertension (idiopathic factor) whose causes are unknown etiology and this group of AH contains near 80- 90%, although in its etiology are counted many different factors such as genetic predisposition, adiposity, age, sex, sedentarity, psychological stress, socio-economic status ect. AH and also dislipidemias remain a problem with frequency and are more difficulties for treatment of the patients with CKD taking into account the imbalances of electrolytes and in addition the ratio in the system rennin angiotensin aldosterone. Incidence of the AH varies according to the type of under-lying renal disease for example patients with glomerulonephritis and with chronic renal policistosis have . higher incidence of AH compared with patients who have tubulinterstitial disease (eg Pyelonephritis). For this reason, to treat AH as qualitative effect should not under mind the role and Significance of the balance of Na plays in the pathogenesis of AH. The CKD associated with AH there is a disability eliminate the proper amount of sodium. AH has a major impact on the cardiovascular system and the symptoms of left ventricular failure which may also be accompanied with dyspnoea and pulmonary edema. Treatment of arterial hypertension affects especially the slowing of progression of CKD especially patients who have proteinuria > 1 g I 24h. Recent years have proved that the best effects during treatment AH showed ACE inhibitors (Skopril, Enalapril, Lisinopril, captopril, ramipril, ...) and a younger group of drugs ARB- receptor antagonists of Angiotensin-! (losartan, Irbersartan, candesartan, valsartan, Cossaar ... etc.) compared with other antihyperthronics (4,5). Prevention of progression of CRD - requires treatment and medication of arterial hypertension (AH) that the arterial pressure in patients with proteinuria of 0.25-1.0 g I 24 hours should be :S 130/180 while patients with proteinuria of 1.0 g I 24 org I 24 hours should be :S 125/75 mmHg. Proteinuria is not the only dominant factor which indicates renal damage but is independent risk factor of rhythm and speed of progress of CKD .At the same time proteinuria shows the efficiency of action and impact of ACE -inhibitors while as parameter serves the elimination of reduce protein in urine during 24 hours. We can say that the regression is achieved when through urine protein loss is <0.3 g I 24 hours, and when we have improvement of the degree glomerular filtration (GF).

THE PURPOSE OF THIS PAPER WORK is to be verified and documented the relation, role and correlation of AH in progress of ESRD.

MATERIALS AND METHOS USED On the prospective cohort study were total included No= 100 (of whom 60 were male with an average age of: 57,00±8,00) while 40 were female with an average age of: 57,00± 7,00). Patients with AH and CRF that were treated with ACE inhibitors in the Clinical Hospital of Tetoves- in Tetovo, patients were divided according to the levels of hypertension, according to the criteria of the report of the JNC-VII Joint National Committee on Prevention Detection, Elevation Treatment of High Blood Pressure year 2003. On the examined patients did the examination of proteinuria, serum urea, creatinine in serum, uric acid, electrolytes, lipide profile of Total Lipids (LT), total cholesterol (ChT), triglycerides (TG), HDL-ch, LDL-ch with aim to verify their influence in the appearance of arterial hypertension as complementary factors in the etiology of CRD.

Table number 1. Presntation of patients according to gender, average(100) and control group No-100

Gender	Total number N °= 100	The average age ± SD	The average age of the control group ± SD
Male	N °=60 (55°/o)	57,00±8,00	54,80 ± 6,00
Female	N °= 40 (45%,)	57,00± 7,00).	54,80 ± 6,00

RESULTS

Results from measurelilents obtained are presented in tabular.

Table number 2. Presentation of proteinuria values of 100 patients (60 males, 40 females) obtained from patients before use and after use of ACE inhibitors of 20 mg and values control group of 100 healthy individuals..

Proteinuria	Before therapy with ACE inhibitor 20 mg	After 24 months therapy with ACE inhibitors	Group controller - (healthy) No=100
Male-60	> 3.20 g I 24 h	1.09 g I 24 h)-	< 0. 36 g I 24 h
Female-40	> 3.50 g I 24 h	1.12 g I 24 h)-	< 0. 36 g I 24 h

Table number 3: Presentation of average values of patients (N° = 100) for urea, uric acid, creatinine and treatment starting the AH

Settings	Females No=40 (45 %)	Males No=60(55%)
	Average± SD	Average± SD
Urea	16,00±2.00	17.00±3.50
Creatinine	340,00±12,00	360.00±8,00
Ac. uric	420.00±10,00	390.00±20,00

Table number 4: Presentation of average values of patients (No=100) for urea, creatinine and uric acid after 24 months of treatment with AH

Settings	Females N°= 45 (45 %)	Males N°= 55 (55%)	Total patients N°= 100
	Average± SD	Average± SD	Average± SD
Urea	18.70±4.00	18.00±3.80	17.80±2.60
Creatinine	360.00±12.00	350.00±10.50	326.00± 10.60
Ac. uric	340.00±12.00	320.00±10.00	330.00±11.00

From the table itself is noticed a slight increase in nitrogen products (urea, creatinine uric acid but are non significant and shows a chronic renal failure non progressive.

Table number 5. Values obtained for GFR ml/min/1.73m² according to Cockcroft & Gault formula after treatment with ACE inhibitor for 24 months

The value of AH before therapy	M=60	F=40	Therapy 20 mg ACE inhibitor	GFR * before the therapy	GFR values and AH after 24 months use of ACE in the dose of 20 mg
AH high risk 220/120 mmHg	25	20	2x1plus diuretic	19	GFR-28 DO TA = 150195 mmHg
AH very high 180/110mmHg	15	10	2x1plus diuretic	42	GFR-58 TA = 140190 mmHg
AH high 160/1100 mmHg	10	6	2x1	65	GFR-75 TA = 135190 mmHg
AH mild 145/190 mmHg	10	4	1x1	70	GFR-90 TA= 135180 mmHg

DISCUSSION

The primary pathologic processes in hypertensive states that result in the progressive loss of glomerular capillaries and filtration capacity in chronic kidney disease can be broadly separated into ischemia or barotrauma-mediated pathways. In the absence of malignant hypertension, ischemia-dependent pathways likely predominate in essential hypertension. Because renal autoregulation is preserved, glomerular capillaries are protected from direct barotrauma and significant proteinuria is usually not seen. Nevertheless, the more slowly progressive vascular pathology of benign nephrosclerosis eventually results in glomerular ischemia and nephron loss, particularly in certain susceptible individuals and populations. By contrast, significant reductions of functional renal mass in chronic kidney disease states are associated with afferent arteriolar vasodilation, impaired autoregulation, and increased transmission of systemic blood pressure to glomerular

capillaries with resultant glomerular barotrauma, proteinuria, glomerulosclerosis, and more rapid progression. Hypertension is both an important cause and consequence of 'chronic kidney disease. Evidence from numerous clinical trials has demonstrated the benefit of blood pressure control. However, it remains unclear whether available results could be extrapolated to patients with chronic kidney diseases because most studies on hypertension have excluded patients with kidney failure. In addition, chronic kidney disease encompasses a large group of clinical disorders with heterogeneous natural history and pathogenesis. In this paper, we review current evidence supporting treatment of hypertension in various forms of chronic kidney disease and highlight some of the gaps in the existing textbooks. The latest national guidelines from the Joint National Commission on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure VII (JNC VII) and the Kidney Disease Quality Outcome

Initiative (KIDOOI) recommend blood pressure <130/80 as the goal of treatment for patients with CKD. As discussed below, there is consistent evidence that attainment of this blood pressure goal retards progression of renal disease in patients with CKD and proteinuria. It is, however, questionable whether this blood pressure goal is applicable to all patients with CKD. First, in patients without significant proteinuria, there are no data supporting more aggressive blood pressure control than what is recommended for hypertensive patients without CKD (<140/90). Treatment of AH is of great importance to preserve residual renal function and prevent damage of blood vessels.

The important symptoms and complications that appear during CRF is important to note the CHF which is the result of increased intake of salt. This is also proved during the use of HD and ultra filtration (fluid extraction) when the congestive heart failure is improved. AH in patients with renal disturbance occurs to the 80% average of hem. This phenomenon is positively correlated with progressive loss of kidney function namely the nephrons. In the manifestation of hypertensive syndrome affect several mechanisms: water, electrolyte disorders and disorders of the ratio between the quantity of sodium and Renine-Angiotensine-Aldosterone system, disorder of the "autoregulation" function and peripheral resistance, increased intake of salt, dyslipidemia etc (6,7,8). Malignant AH remains the most commonly complication and is a volumic type, although it could be of hyperreninemic origin and mechanism. Diagnosis is based not only on the absolute values of arterial pressure but also on the basis of symptoms it is accompanying with such as: cephalgia, nausea, vomitus, confusion, acute left ventricular failure, pulmonary edema, etc. Aforementioned complications grow if AH is associated with hyperlipidemia, diabetes, hyperfibrinemia and MIA syndrome (Malnutrition-Inflammation-atherosclerosis). Systolic arterial hypertension is defined when systolic is >140mmHg and diastolic is >90 mmHg. Numerous studies have shown that increased peripheral vascular resistance is closely connected to the renin-angiotensin-aldosterone system and disorders between the concentrations of calcium and parathyroid hormone (PTH) and disorders of the vasodilators, Quinine, prostaglandins and disorders of the neuromuscular system of the arterioles. There are a large number of studies on the effects and actions of antihypertensive drugs to patients with AH, action and effect of ACE-inhibitors of 10 mg or 20 mg or ACE inhibitors in combination with diuretics however

ACE remains as one of favourite medications during AH crisis and treatment of patients with CRD.

CONCLUSION

Treatment of AH is of great importance to preserve residual renal function and prevent damage of blood vessels.

The important symptoms and complications that appear during CRF is important to note the CHF which is the result of increased intake of salt. This is also proved during the use of HD and ultra filtration (fluid extraction) when the congestive heart failure is improved. There are a large number of studies on the effects and actions of antihypertensive drugs to patients with AH, action and effect of ACE-inhibitors of 10 mg or 20 mg or ACE inhibitors in combination with diuretics however ACE remains as one of favourite medications during AH crisis and treatment of patients with CRF.

REFERENCES

1. L. J. Appel, J. T. Wright Jr., T. Greene et al., "Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 10, pp. 918-929, 2010.
2. AM Sinclair, CG Isles, I. Brown, H. Cameron, Murray GD, and JW Robertson, "Secondary hypertension in a
3. Blood Pressure Clinic," *Archives of Internal Medicine*, vol. 147, pp. 1289-1293, 1987.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY and, "Chronic Kidney Disease and the Risks of death, cardiovascular events, and hospitalization," *New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 13, pp. 1296-1305, 2004.
5. L. S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue et al., "Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular
6. events," *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 15, pp. 1547-1559; 2008.
7. S. D. Navaneethan, S. U. Nigwekar, A. R. Sehgal, and G. F. M. Strippoli, "Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4, no. 3, pp. 542-551, 2009.
8. H. H. Parving, F. Persson, J. B. Lewis, E. J. Lewis, and N. K. Hollenberg, "Aliskiren combined with losartan in
9. type 2 diabetes and nephropathy," *New England Journal*

of Medicine, vol. 358, no. 23, pp. 2433-2446, 2008.

10. ND Vaziri, "Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in Chronic Kidney Disease and hypertension," *Current Opinion in Nephrology and hypertension*, vol. 13, no. 1, pp. 93-99, 2004.
11. SS Anavekar, IN McMurray, Velazquez EJ et al., "Relation Between renal dysfunction and cardiovascular Outcomes After myocardial infarction, .. *New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 13, pp. 1285-1295, 2004.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS IN P1 SEGMENT OF THE POSTERIOR CEREBRAL ARTERY

Selim Çerkezi¹, Sadi Bexheti^{1,2}, Valvita Reçi¹, Antigona Kabashi³, Agon Turkaj⁴

¹Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, University of Tetovo;

²Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Prishtina “Hasan Prishtina”;

³Clinic of Radiology, University Clinical Center of Kosova;

⁴Faculty of Medicine, University of Prishtina “Hasan Prishtina”

Corresponding author: Dr. Selim Çerkezi, e-mail: selim.cerkezi@unite.edu.mk

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 87-93

ABSTRACT

BACKGROUND: Circulus arteriosus cerebri (CAC) as an anastomotic polygon at the base of the brain forms an important collateral network to maintain cerebral blood perfusion. Most of the variations have been reported on posterior cerebral and posterior communicating arteries. The aim of this study was to investigate different anatomic variations and dimensions of posterior part of the CAC and their prevalence.

METHODS: This is an observative descriptive study performed at the University Clinical Center, Clinic of Radiology. A randomized sample of 155 angiographic examinations in adult patients of both sexes without clinical manifestations for cerebrovascular disease who were instructed to exploration is included.

RESULTS: Mean length and diameter of the posterior cerebral artery was 6.87 ± 1.482 mm and 1.99 ± 0.7 mm respectively. The diameters and lengths measured in our study were comparable with other brain-cadaver studies especially those performed by MRA. All dimensions of the arteries are larger in male than female, except the diameter of PCoA that is larger in female ($p < 0.05$). Significant differences were found in diameters of arteries between the younger and the older age groups.

CONCLUSION: Similar to other studies, most variations are related to the posterior part of the circulus arteriosus cerebri. Thus, knowledge of the variations, diameter and the length of the arteries of CAC has a great importance in interventional radiology for various endovascular interventions as well as during anatomy lessons.

KEYWORDS: circulus arteriosus cerebri, variations of posterior part, diameters of arteries, length of arteries.

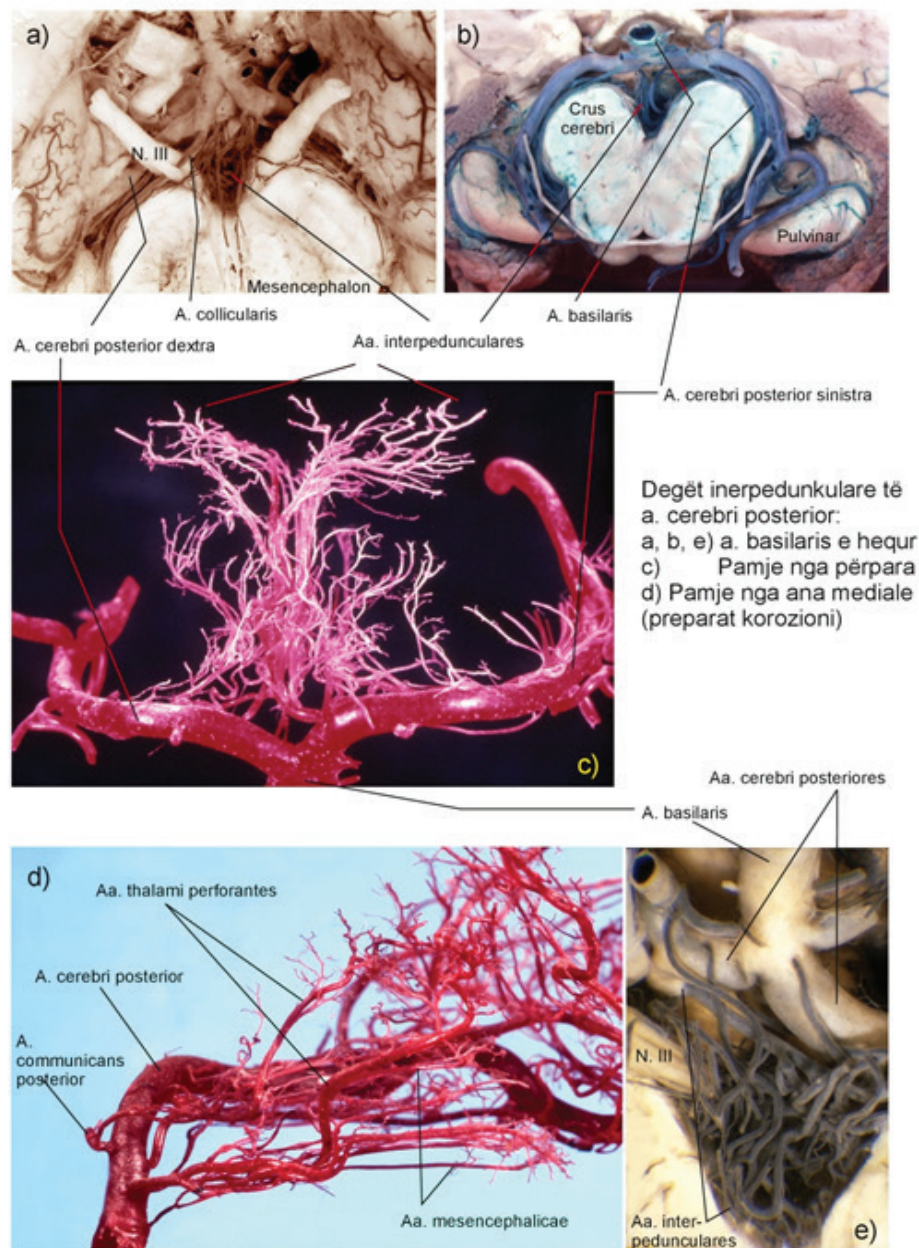
INTRODUCTION

Circulus arteriosus cerebri (CAC) is the main source of blood supply to the brain, it connects the left and right hemispheres with anterior and posterior parts. The base of the brain is the place where the vertebro-basilar system and internal carotid system of vessels anastomose. The anastomosis of these two systems occurs in the interpeduncular fossa and forms an arterial circle called “Circle of Willis”. It is named by famous British surgeon Thomas Willis in his book “Cerebri Anatome” 1664. The

pulsations of the arteries of CAC also help in drainage of the cerebrospinal fluid in the interpeduncular cistern [1]. The internal carotid artery divides into the anterior and middle cerebral arteries. The two anterior cerebral arteries are joined together by an anterior communicating artery. The basilar artery formed by the union of the two vertebral arteries, branches into two posterior cerebral arteries. The posterior communicating artery, a branch of internal carotid completes the arterial polygon by joining with the posterior cerebral artery. A classical arterial circle is bilaterally symmetrical and a complete ring of vessels. There may be variations in this typical

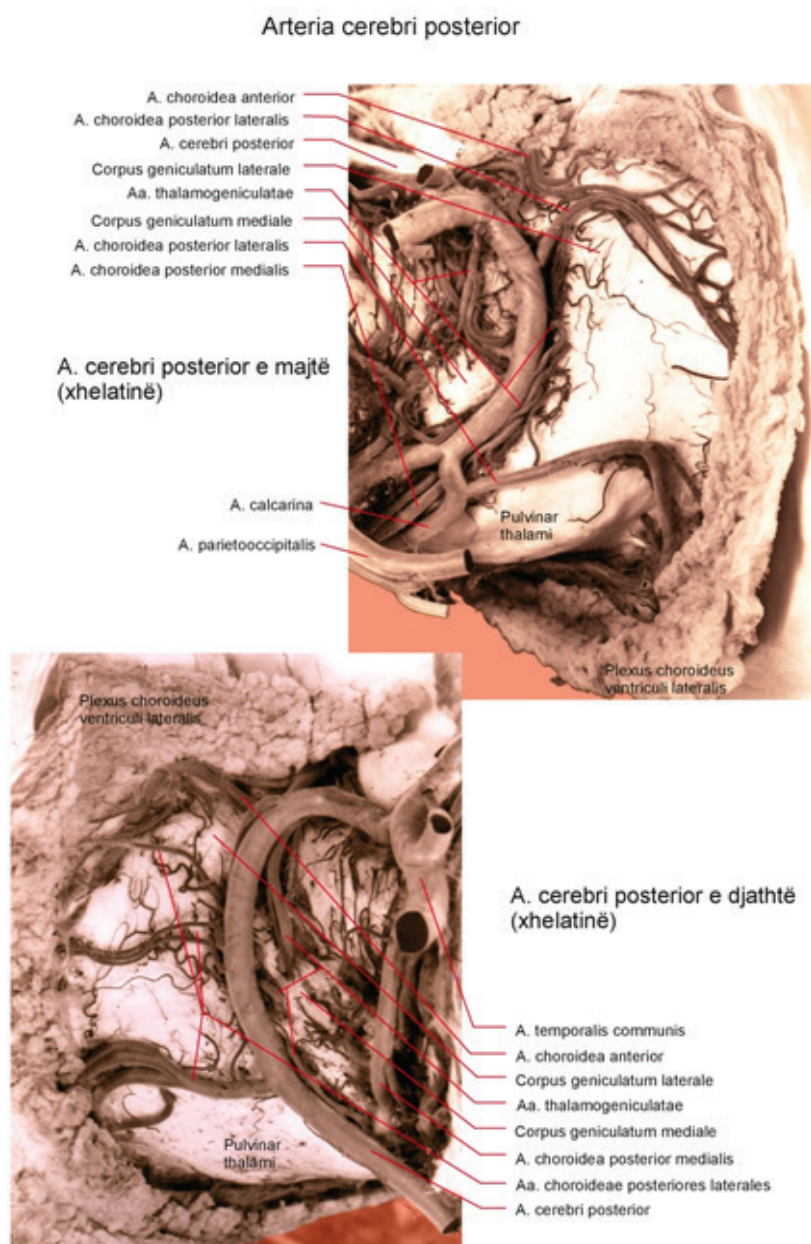
configuration [2]. The ICAs and their branches that supply the anterior portion of the brain referred to as the anterior circulation. Whereas, the vertebrobasilar system that supplies the posterior portion of the brain referred to as the posterior circulation [3]. Vessels generally vary in caliber; often they are hypoplastic, duplicated or even absent [4]. Many previously conducted studies that have dealt with the measurement of blood vessels in the Willis circle showed that there is disagreement among researchers what may be declared hypoplastic blood vessel, which is extremely important in clinical practice in order to evaluate the status of cerebral circulation in case of certain neurosurgical procedures [5]. The posterior cerebral arteries (PCA) are the terminal branches of the basilar artery. The PCA can be divided into three segments, namely: P1: bifurcation of the basilar artery to the junction of the P1 segment with the PComA, P2: from the PComA to the perimesencephalic (ambient) cistern, and P3: the part of the PCA that runs within the calcarine fissure (figure 1).

Figure 1. Arteria cerebri posterior. [6]



The superior cerebellar artery is normally smaller than the PCA. The oculomotor and trigeminal nerves separate these two arteries from one another. The PCA runs parallel with the superior cerebellar artery.

Figure 2. Posterior Cerebral Artery and branches [6].



The cortical branches of PCA supply blood to the occipital lobe, the inferomedial temporal lobe, and portions of the posterior inferior parietal lobe. Communicating arteries reroute the blood if some artery has developed a diminished blood flow [7]. In the adult P1 has a diameter larger than the PCoA so that the occipital lobe gets its blood supply mainly via the vertebrobasilar system whereas in the fetus the diameter of the ipsilateral precommunicating (P1) segment of PCA is less than the diameter of PCoA, so that the blood supply to the occipital lobe is mainly via the internal carotid arteries.

In some persons, there is a transitional configuration in which the PCoA is equal in diameter to the P1 segment of the PCA. Thus three basic configurations of the PCA have been described; fetal, transitional and adult. These variations can cause complications if thrombotic material present in atherosclerotic plaques of ICA gets dislodged into PCA through a PCoA which has a larger diameter [8]. Vascular variations have been examined using various methods including autopsy, CT angiography and Magnetic Resonance Angiography. However, earlier studies are mainly based on autopsy

study, with numerous limitations on the connections between morphology and physiological changes in the hemodynamic system. Moreover, the sample number was limited, and their results were not comprehensive and did not reflect the normal physiological status [9]. With the development of imaging diagnostic methods, such as magnetic resonance angiography (MRA) have been progressed to study the morphology of blood vessels. In our study, these variations are observed and classified using MRA. Magnetic resonance angiography is a noninvasive sensitive method, possible to survey on massive healthy population and used to assess variations in vivo [10].

MATERIAL AND METHODOLOGY

This is an observative descriptive study performed in the Department of Anatomy and Radiology. Our study included 155 Magnetic Resonance Angiography examination subjects from all age groups regardless of gender. This study scanned by using a 1.5T scanner (Avanto, Siemens, Germany). Following imaging parameters were used

repetition time/echo time 23/7.0, flip angle 25 degrees, slice thickness 0.7mm, number of slice 44/slab, number of slabs 4, slice overlap 25%, flow direction feet to head with 40mm saturation at the head end, field of view 180 x 158 and 256 matrix size. All MR angiograms were evaluated by using native source images and maximum intensity projections (MIP) images. 3D TOF MRA is a sensitive, non-invasive imaging modality suitable for evaluation of the CAC. Thus, each patient was positioned supine, and the head was immobilized by the head coil, ear protection was used for each patient. During the scan, vital signs for all patients were monitored. The variations of the CW were classified by the arterial configurations described in previous adult studies. MRA provides 89.2% sensitivity to the communicating artery and 81.3% for the posterior communicating artery, while 100% for the anterior, medial and posterior cerebral artery (Figure 3). All arteries are measured in length along the extension of the respective segment and diameter through a transversal cut placed 5 mm from the vessel origins in a typical angiographic frontal incidence. Artery measurements were made under the observation of neuroradiologists.

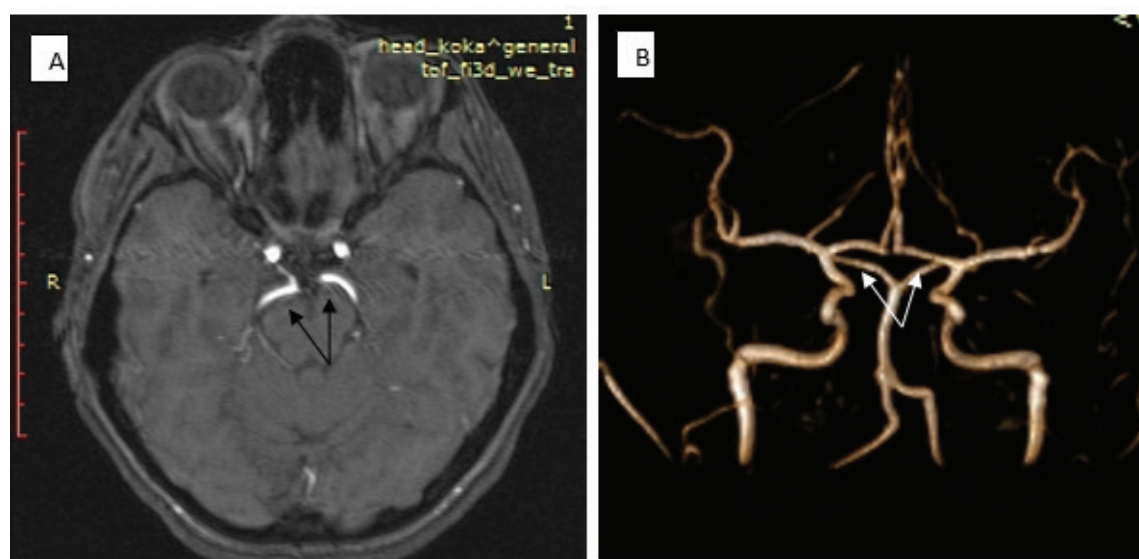


Figure 3: A. Standardized method for vessel diameter measurement with transversal cuts 5 mm from their origin and length of the arteries. B- MIP- 3D reconstruction TOF MRA.

RESULTS

Our study focuses on the distribution of diameter and length among the subjects studied including ages. Thus, the diameter and the length of the measured PCA and

PCoA in all examination are shown in Table 1.

The differences in mean vessel diameter and length were correlated according to age and gender by T-test and P-values, $p > 0.05$ (not significant), $p < 0.05$ (significant), $p < 0.01$ (highly significance), $p < 0.001$ (very highly significance).

Table 1. Dimensions of PCA and PCoA

Arteries	Diameter (mm)				Length (mm)			
	AM	SD	min.	max.	AM	SD	min.	max.
PCoA	1.22	0.2	0.9	2.1	12.93	0.92	10	16.4
PCA-P1	1.99	0.31	0.9	2.8	6.87	1.09	3.5	12

AM = arithmetic mean; SD = standard deviation; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value; PCoA =

posterior communicating artery; PCA = posterior cerebral artery; T = T-test, P>0.05 (not significant), P < 0.05 (significant), P < 0.01 (highly significant), P < 0.001 (Very highly significant).

In the individuals older than 40 years, PCA have a large diameter than another group ($p < 0.05$), while diameter of PCoA is larger in younger than older patients ($p < 0.001$). Thus, average diameters of the proximal vessels which supply the CAC were larger in older age subjects, while the contrary was seen for the distal branches which tend to have smaller mean diameters in older subjects (Table 2).

Table 2: The diameter (mm) of PCA and PCoA and statistical significance between ages

Arteries	>40				<40				T-test	P-value
	AM	SD	min.	max.	AM	SD	min.	max.		
PCoA	1.14	0.2	0.9	2.8	1.29	0.2	0.9	2.1	5.46	0.001
PCA-P1	2.02	0.2	1.0	2.5	1.9	0.2	0.9	2.8	1.3	0.05

AM = arithmetic mean; SD = standard deviation; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value; PCoA = posterior communicating artery; PCA = posterior cerebral artery; T = T-test, P>0.05 (not significant), P < 0.05 (significant), P < 0.01 (highly significant), P < 0.001 (Very highly significant).

Comparison of the length of vessels between the ages is shown in table 3. Even though PCoA and PCA have slightly increased length in subjects younger than 40, while ACoA and MCA were greater in subjects older than 40, though this was not a significant difference ($p \leq 0.05$).

Table 3. The length (mm) of PCA and PCoA and statistical significance between ages

Arteries	>40				<40				T-test	P-value
	AM	SD	min.	max.	AM	SD	min.	max.		
PCoA	15.6	1.2	6.9	19.5	15.7	0.15	3.5	20	0.85	0.05
PCA-P1	6.5	1.2	3.2	9.4	6.6	0.9	3.5	9.7	0.58	0.05

AM = arithmetic mean; SD = standard deviation; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value; PCoA = posterior communicating artery; PCA = posterior cerebral artery; T = T-test, P>0.05 (not significant), P < 0.05 (significant), P < 0.01 (highly significant), P < 0.001 (Very highly significant).

Table 4 depicts and compares the length of vessel among males and females and was significant difference between male and female, diameter of PCoA was larger in female than male and diameter of PCA-P1 was larger in male than female ($p \leq 0.05$).

Table 4: The diameter (mm) of PCA and PCoA and statistical significance between male and female

Arteries	male				female				T-test	P-value
	AM	SD	min.	max.	AM	SD	min.	max.		
PCoA	1.2	0.2	0.9	2.1	1.26	0.2	0.9	2.1	2.2	0.05
PCA-P1	2.04	0.3	1.07	2.8	1.9	0.3	1.1	2.6	2.2	0.05

AM = arithmetic mean; SD = standard deviation; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value; PCoA = posterior communicating artery; PCA = posterior cerebral artery; T = T-test, P>0.05 (not significant), P < 0.05 (significant), P < 0.01 (highly significant), P < 0.001 (Very highly significant).

Table 5 depicts and compares the length of vessel among males and females and was not a significant difference ($p \geq 0.05$)

Table 5. The length (mm) of PCA and PCoA and statistical significance between male and female

Arteriet	male				female				T-test	P-value
	AM	SD	min.	max.	AM	SD	min.	max.		
PCoA	16.02	1.9	10	20	15.9	1.7	14	19	0.3	0.7
PCA-P1	6.8	0.8	3.9	9.9	6.7	0.9	3.2	9.8	0.4	0.1

AM = arithmetic mean; SD = standard deviation; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value; PCoA = posterior communicating artery; PCA = posterior cerebral artery; T = T-test, $P > 0.05$ (not significant), $P < 0.05$ (significant), $P < 0.01$ (highly significant), $P < 0.001$ (Very highly significant).

DISCUSSION

PCA crosses over the oculomotor nerve and extends from BA to PCoA. In our study average diameter of PCA is 1.99 mm (SD = 0.31, SE = 0.01), which is lower value compared to the value of other authors Kamath et al. (2.2 mm) [11], Iqbal et al. (2.4 mm) [12] though our results are close to the results published by Krabbe-Hartkamp et al (2 mm) [13]. While the length of PCA is 6.59 mm (SD = 1.09, SE = 0.06), almost the same length result in Caucasian published by other authors [14] [15] and less comparable with the results South India [11][2]. In length, there is no significant difference between age and sex, while the diameter of PCA is larger in male than female ($p < 0.05$), similar results are published by Maaly et al. [16].

PCoA is an important element of collateral circulation between the anterior and posterior CAC. In our study, diameter of PCoA is 1.22 mm (SD = 0.2, SE = 0.01), while length is 12.93 mm (SD = 0.92, SE = 0.08). There are no studies showing the potential changes in the diameter in cadaver-brain arteries of the fixed brains in comparison to in vivo studies [17][18]. Based on our study the diameter and the length in the male are larger than in female with significance $p < 0.05$ while the diameter of PCoA in individuals younger than 40 years is larger than another group ($p < 0.001$), compares with a length which is no significant between ages. Thus, knowing the dimensions of the PCoA has its importance in neurological examinations related to cerebral ischemia and hypoplasia of the PCoA, and in neurosurgical operations, especially the clipping of an aneurysm located in this region [19].

In the individuals older than 40 years, PCA have a large diameter than another group ($p < 0.05$), while diameter of PCoA is larger in younger than older.

The presence of anomalous origin of posterior cerebral

may assume considerable significance if one is to ligate internal carotid, common carotid or in cases of obstruction of these arteries by embolus. In such cases, the blood supply of large area of brain might be interrupted. When the posterior cerebral artery arises from the internal carotid, thrombosis or embolism affecting the carotid territory may cause infarction of the occipital pole and, conversely, such an anatomical arrangement will prevent occipital pole infarction in basilar thrombosis. Even if the circle serves a stabilizing function the possibility still exists that inadequacy of this mechanism may determine the occurrence of brain infarction in the presence of carotid and vertebral artery occlusion. Functional failure of the circle could arise from anatomical anomalies or obstructive vascular disease in a component vessel of it [20].

Knowledge of the diameter and the length of the arteries of the CAC especially ACP have a great importance in interventional radiology for various endovascular interventions this area must look for the possible variations that occur in this vascular channel as well as during anatomy lessons. The results of our study show that some dimensions of the vessels have statistically significant difference according to age and sex.

REFERENCES

- 1 S. N. B, "Variant arteries at the base of the brain," *Int. J. Anat. Var.*, vol. 2, no. 1, Jun. 2009.
- 2 S. Iqbal, "A comprehensive study of the anatomical variations of the circle of willis in adult human brains," *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 7, no. 11, pp. 2423-7, Nov. 2013.
- 3 S. R. Naveen, V. Bhat, and G. A. Karthik, "Magnetic resonance angiographic evaluation of circle of Willis: A morphologic study in a tertiary hospital set up," *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 18, no. 4, pp. 391-7, 2015.

- 4 B. J. ALPERS and R. G. BERRY, "Circle of Willis in Cerebral Vascular Disorders," *Arch. Neurol.*, vol. 8, no. 4, p. 398, Apr. 1963.
- 5 A. Voljevica, A. Kulenović, E. Kapur, and I. Vucković, "Angiography analysis of variations of the posterior segment of the circle of willis.," *Bosn. J. basic Med. Sci.*, vol. 5, no. 3, pp. 30-4, Aug. 2005.
- 6 Bexheti, S., Milisavljevic, M. et al., *Atlas i diseksionit te Njeriut. Tetova-R. e Maqedonise: Liraku*, 2015.
- 7 B. S. Pai, R. G. Varma, R. N. Kulkarni, S. Nirmala, L. C. Manjunath, and S. Rakshith, "Microsurgical anatomy of the posterior circulation.," *Neurol. India*, vol. 55, no. 1, pp. 31-41.
- 8 N. A. Trushel', P. G. Pivchenko, and I. A. Mel'nikov, "Structural peculiarities of the wall of the vessels of the cerebral arterial circle in the area of bifurcations in people of different age.," *Morfologija*, vol. 142, no. 5, pp. 39-43, 2012.
- 9 J. Shatri et al., "Influence of gender and age on average dimensions of arteries forming the circle of willis study by magnetic resonance angiography on Kosovo's population," *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, vol. 5, no. 6, 2017.
- 10 J. J. Van Overbeeke, B. Hillen, and C. A. Tulleken, "A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery.," *J. Anat.*, vol. 176, pp. 45-54, Jun. 1991.
- 11 S. Kamath, "Observations on the length and diameter of vessels forming the circle of Willis.," *J. Anat.*, vol. 133, no. Pt 3, pp. 419-23, Oct. 1981.
- 12 S. Iqbal, "A comprehensive study of the anatomical variations of the circle of willis in adult human brains.," *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 7, no. 11, pp. 2423-7, Nov. 2013.
- 13 M. J. Krabbe-Hartkamp et al., "Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms.," *Radiology*, vol. 207, no. 1, pp. 103-11, Apr. 1998.
- 14 M. M., "Anastomoses in the territory of posterior cerebral arteries," *Acta anat*, vol. 127, pp. 221-225, 1986.
- 15 A. P. Moore and L. D. Blumhardt, "A prospective survey of the causes of non-traumatic spastic paraparesis and tetraparesis in 585 patients.," *Spinal Cord*, vol. 35, no. 6, pp. 361-7, Jun. 1997.
- 16 M. A. Maaly and A. A. Ismail, "Three dimensional magnetic resonance angiography of the circle of Willis: Anatomical variations in general Egyptian population," *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 3-4, pp. 405-412, Dec. 2011.
- 17 S. N. R. Al, "Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and posterior circle of Willis," *J.Neurosurg*, vol. 46, pp. 563-578, 1977.
- 18 R. Al Gibo H., Lenkey C., "Microsurgical anatomy of supra clinoid portion of internal carotid artery," *J.Neurosurg*, vol. 55, pp. 560-574., 1981.
- 19 T. S. J. Dzierżanowski1, A. Szarmach2, P. Słoniewski1, P. Czapiewski3, M. Piskunoëicz2, T. Bandurski4, "The posterior communicating artery: morphometric study in 3D angio-computed tomography reconstruction. The proof of the mathematical definition of the hypoplasia," *Folia Morpho*, vol. 73, no. 3, pp. 286-291, 2013.
- 20 A. L. P Pa Ap Pe Er R et al., "O OR RI IG GI IN NA Morphometry of posterior cerebral artery: embryological and clinical significance," 2008.

IMPACT OF THE SOCIOECONOMIC STATUS ON ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Veton Ademi¹, Lutfi Zylbeari¹, Ibrahim Behluli²

¹Faculty of Medical Sciences, University of Tetova, Tetovo, Republic of North Macedonia

²Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Prishtina, Prishtina, Republic of Kosovo

Corresponding author: veton.ademi@unite.edu.mk

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 94-102

ABSTRACT

Objective: The purpose of present study was to describe the association between anthropometric parameters and socioeconomic status, and whether if these associations differ by age and sex. The other important goal is to provide an excellent starting point for researchers who want to start researching in the field of anthropometry.

Material and Methods: The present study is a systematic literature review based on published scientific articles.

Data sources: The following databases: EBSCO host, Google scholar, Medline, PubMed and PsychInfo, were used to search English-language journal articles from the last ten years (2008-2018). The searches were directed to research studies conducted on children and adolescents in the age group from 3 to 18 years.

Data synthesis: The final selection was composed of 38 articles on SES associated with anthropometric parameters. Subsequently, 33 of the 38 articles selected in the group were excluded because they didn't present the requested information on the socioeconomic status of the children and adolescents included, small number of the sample, etc. Finally, 5 articles were selected and analyzed, and included were only studies that objectively measured anthropometric parameters in children and adolescents in the age group from 3 to 18 years, from both genders.

Conclusions: Our study suggests that anthropometric indicators (BMI, weight and height) of children and adolescents were inversely associated with socioeconomic status (SES) and is considered that obesity and overweight rates in children and adolescents are showing significant growth in both socioeconomic groups, as in the highest socioeconomic (HSES) groups, also in the lower income groups (LSES).

Keywords: Anthropometric parameters, Child; Adolescent; Socio-economic status.

INTRODUCTION

A review of the literature is a proper step to get a complete picture of what has been done and said about the problem. The collection of relevant literature provides the underlying meaning of the problem and its depth, and a review of the literature is a clear perspective of the general field.

Anthropometry refers to: the measurement of the size, weight, height and other proportions of the human body [1], and are useful for physical anthropology, public health, forensics and ergonomic design of the workplace [2]. It is widely accepted that anthropometric measurements are important indicators of children's growth development and are used because of their low cost, simplicity, and strong correlation with children's nutritional status [3]. There are many anthropometric indicators in use, such as body mass index (BMI), body weight, body height. [4]. Several anthropometric measurements are used as a proxy of a child's nutritional state, such as BMI, weight for age, actual weight divided by the 50th percentile weight for age, and actual height divided by 50th percentile height for age [3].

The Global Burden of Disease Study has estimated that in 2010, overweight caused 3.4 million deaths and 3.8% of global disability adjusted life-years (DALYs) worldwide [5]. These consequences together with the high prevalence of the condition underline the urgent need for useful interventions and mark its public health relevance. Actually, there are now numerous ongoing interventions, but the rise in prevalence of being overweight and obesity in recent years indicates that none has been successful enough [6]. To develop more effective interventions, Keating et al. [7], reported obesity trends for populations according to their socioeconomic status (SES).

In developed countries, high BMI is inversely associated with socioeconomic status (SES) and is considered a condition that affects people of lower socioeconomic status (LSES) more so than those of higher socioeconomic status (HSES) [8]. In developing countries, however, the question is: whether high BMI primarily affects the poor or the rich people? In their comprehensive review, Sobal and Stunkard [9], found a positive relationship between SES and high BMI in developing countries: high BMI appeared to be a problem dominantly of the more affluent in those countries. Other reviews covering publications from 1988 through 2003 found mixed associations [10,11].

MATERIAL AND METHODS

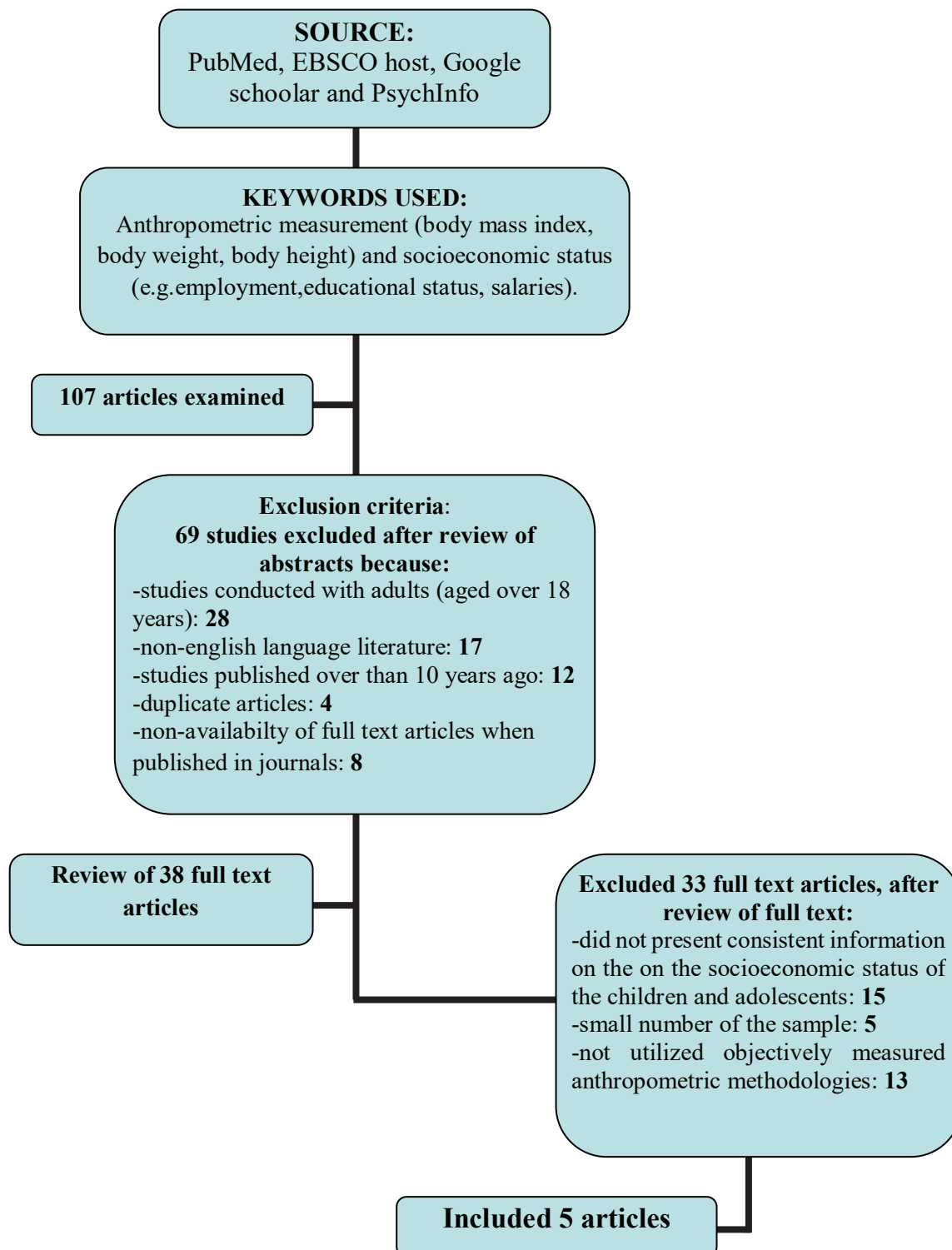
Search strategy

The following databases: PubMed, EBSCO host, Google scholar and PsychInfo were used to search English-language journal articles from the last decade (2008-2018) in order to focus on current literature. A set of keywords were used for the initial search, including: anthropometric measurement and synonyms (e.g., body mass index, body weight, body height) and "socioeconomic status" and synonyms (e.g., family affluence scale, employment, educational status, salaries). The search for SES associated with anthropometric parameters resulted in 224 articles. After that, in searches, were added filters for research on children and adolescents (from 3 to 18 years). After applying the filters, the search for SES associated with anthropometric parameters on children and adolescents resulted in 107 articles.

Exclusion and Inclusion criteria

Articles were evaluated for their study design, excluding those studies without SES, non-English language literature, studies conducted with adults (aged over 18 years), studies published over than 10 years ago, duplicate articles and review articles. The final selection was composed of 38 articles on SES associated with anthropometric parameters. For those articles that indicated an association between SES and anthropometric measures (body mass index, body weight, body height, etc.), the full-text article was retrieved. Also, reference lists of key articles were also consulted, the aim being to conduct thorough search. Subsequently, 33 of the 38 articles selected in the group were excluded because they did not present requested information on the socioeconomic status of the children and adolescents studied, small number of the sample, etc. Finally, 5 articles were selected and analyzed in the present study, and we included only studies that objectively measured anthropometric parameters in children and adolescents in the age group from 3 to 18 years, from both genders. The selection process of the articles is presented in Figure 1.

Figure 1. Selection process of studies on association of socioeconomic status with anthropometric parameters in children and adolescents (aged 3 to 18 years), 2008 to 2018.



RESULTS

The methodology searched for information which resulted in the selection of 5 articles on SES associated with anthropometric parameters, most of which was done to assess the prevalence of overweight and obesity among the school children and to determine the association of Socioeconomic factors with Anthropometric parameters. All of the samples studied were children and adolescents from both sexes, aged between 3 and 18 years old.

Socioeconomic status and anthropometric parameters

In all of those studies, socioeconomic status (SES) was measured with different questionnaires, but most of them evaluated SES by the parents education and their occupations, the family income etc. Anthropometric parameters (weight, height, waist circumference, BMI) were measured using standard protocols [12]. In the Table 1 are presented data on the SES of children and adolescents, based on reviewed literature, and are divided by categories in Low socioeconomic status (LSES), Middle socioeconomic status (MSES) and High socioeconomic status (HSES), while in the Table 2 are presented results of the impact of socioeconomic status on anthropometric parameters in children and adolescents aged 3-18 years old, based on studies published between 2008 and 2018.

In the research conducted by Stamatakis et al. the results show that the socio-economic gradient has increased in recent years, particularly in 2006/7. In the 2006/7 age and sex adjusted Odds Ratio (OR) for overweight was 1.88 (1.52 to 2.33) in low socioeconomic position (LSEP), 1.25 (1.04 to 1.50) in middle socioeconomic position (MSEP), and 1.13 (0.86 to 1.48) in high socioeconomic position (HSEP) children. Also, in 2006/07, the prevalence between HSEP and LSEP was significant for boys Overweight ($p=0.04$); girls Overweight ($p=0.003$), girls Obesity ($p=0.04$) [13].

In the study conducted by Bahreynian et al., socioeconomic status is classified by region, highest SES (Central region), second-high SES (North-Northeast region), lowest SES (Southeast region) and second low SES (West region). In all regions, mean values of BMI, Weight, Height were higher in urban than in rural residents, whereas, the highest mean of height and weight were in the highest SES (Central) region (147.9 [146.4, 149.3] and 43.5 [42.2, 44.8]; respectively) and second-high SES (North-Northeast) region (147.2 [145.3, 149.1] and 43.2 [41.5, 44.9] kg). In contrast, the lowest mean for these indices were related to lowest SES (Southeast) region (144.2 [141.2,

147.2] cm and 38.4 [35.9,40.9], respectively. [14].

In the study conducted by Sánchez-Cruz et al., in 2011-2012 the prevalence of excess the weight decreased in LSES and MSES, not observed in HSES, in 2015-2016 this gradient disappeared, except of the Social Class - I category which was slightly higher.

In the prevalence of overweight, obesity and excess weight by Social class based on the occupation of the head of the household using the WHO standards, categorized as: I y II (Directors and Managers) with Obesity and Overweight in 2011-2012 was 9.26% and 2015-2016 was 12.58%; IIIa, IIIb, IIIc (Administration, supervisors, self-employed) with Obesity and Overweight in 2011-2012 was 19.41% and 2015-2016 was 15.31%; IVa, IVb (Skilled technical workers) with Obesity and Overweight in 2011-2012 was 42.98% and 2015-2016 was 45.24%; V y VI (Skilled manual workers + non-skilled workers) with Obesity and Overweight in 2011-2012 was 28.35% and 2015-2016 was 26.87%. [15]

In the study conducted by Choukem et al., the prevalence of overweight/obesity was 12.5% (13.2% in girls, 11.8% in boys). The risk of overweight/obesity was 2.40 (95% CI 1.70, 3.40) higher in HSES children compared to LSES after adjusting for age and gender. However this association was attenuated to 1.18 (95% CI 0.59, 2.35) once adjustment had been made for a range of potential confounders. [16]

In the study conducted by Tharkar et al., the differences were highly significant in the prevalence of overweight and obesity between LSES and USES ($P<0.05$). The anthropometric details of 1193 school children (boys: girls; 656: 537) showed that the students from USES had higher mean values of all growth parameters ($p<0.0001$) except adolescent males. Multiple logistic regression analysis showed that the HSES is associated with overweight. Children and adolescents from HSES had 3.4 times higher odds of being overweight compared to those from LSES (confidence interval (C.I.): 1.8 - 6.7; $p<0.0001$) [17].

Table 1. Socioeconomic characteristics of children and adolescents aged 3-18 years old, based on studies published between 2008 and 2018

A u t h o r (year)	Methodology				
	Design	Sample	Place (city/ state/ country)	Evaluation criteria	Results
Stamatakis et al.13 (2010)	CS	n=13,649 5-10 y	England	SEP - Household income (GB pounds) converted to equivalized annual household income by using McClements scoring syst-em26	SEP analyses: 2000/01 (n=1640) SC:46%; 2002/03 (n=3229) SC: 44%; 2004/05 (n=1164) SC:42%; 2006/07 (n=3697) SC:40%. Missing SC data, % (N): 2000/01 (n=80) 4.3%; 2002/03 (n=122) 3.4%; 2004/05 (n=50) 3.8%; 2006/07 (n=153) 3.5%.
Bahreynian et al.14 (2015)	CS	n=13,486 6-18 y	Iran	Literacy, family permanent income (family assets), and parental employment rate, based on the living area.	Lowest SES (Southeast) (n=1144) 8.58%, Boy (n=533) 4%, Girl (n=611) 4.58%. Second low SES (West) (n=6025) 45.24%, Boy (n=3046) 22.86%, Girl (n=2979) 22.38%. Second high SES (North-Northeast) (n=2351) 17.65%, Boy (n=1184) 8.89%, Girl (n=1167) 8.76%. Highest SES (Central) - 3802 - 28.53% Boy (n=1996) - 14.97% Girl (n=1806) - 13.56%
Sánchez-Cruz et al.15 (2018)	CS	n=1484 8-15 y	Andalusia, Spain	The social class classification proposal of the SES Working Group employed the Goldthorpe schema ²⁷ (Social class based on the occupation the head of the household)	SES 2011/2012 (n=335); SES 2015/2016 (n=294) I y II - 2011-2012 (n=31) 9.26%; 2015-2016 (n=37) 12.58% IIIa, IIIb, IIIc - 2011-2012 (n=65) 19.41%; 2015-2016 (n=45) 15.31% IVa, IVb - 2011-2012 (n=144) 42.98%; 2015-2016 (n=133) 45.24% V y VI - 2011-2012 (n=95) 28.35%; 2015-2016 (n=79) 26.87%
Choukem et al.16 (2017)	CS	n=1343 3-13 y	Douala, Cameroon	NIS-based ranking of neighborhoods using various indicators ²⁸ LSES and HSES categorized by age.	LSES (n=670) 49.89%; HSES (n=673) 50.11% < 6 years: LSES (n=118) 8.79%; HSES (n=104) 7.74% 6-10 years: LSES (n=430) 32.02%; HSES (n=466) 34.7% >10 years: LSES (n=122) 9.08%; HSES (n=103) 7.67%
Tharkar et al.17 (2009)	CS	n=1193 8-15 y	Chennai, India	SES questionnaire, categorized into 2 groups - Children (8-12 years) and Adolescents (13-15 years)	LSES (n= 261) 21.88%: Children: Boys (n=92) 7.72%, Girls (n=85) 7.12%; Adolescents: Boys (n=42) 3.52, Girls (n=42) 3.52 HSES (n= 932) 78.12%: Children: Boys (n=292) 24.47%, Girls (n=233) 19.53%; Adolescents: Boys (n=230) 19.28%, Girls (n=177) 14.84%
CS- cross sectional; n-number; y-years; SC-Social class(% manual households); SES-Socioeconomic Status; SEP-Socioeconomic position; NIS- Institut National de la Statistique; I y II - (Directors and Managers); IIIa, IIIb, IIIc - (Administration, supervisors, self-employed); IVa, IVb - (Skilled technical workers); V y VI - (Skilled manual workers + non-skilled workers); LSES - Low Socioeconomic Status; HSES -High Socioeconomic Status.					

Table 2. Impact of the socioeconomic status on anthropometric parameters in children and adolescents aged 3-18 years old, based on studies published between 2008 and 2018

Author (year)	Methodology				
	Design	Sample	Place (city/state/country)	Evaluation criteria	Results
Stamatakis et al.13 (2010)	CS	n=13,649 5-10 y	England	THSE for anthropometric measuring methodologies and instrumentation ^{29,30} ; Height, Weight and BMI; SEP - Household income (GB pounds).	LSEP - OB prevalence was twice than that in the HSEP groups with significance (p<0.001). LSEP - showed rising trends over time in both sexes, from 2000 to 2007 with significance (p<0.001) In 2006/07, the prevalence between HSEP and LSEP was significant for boys OV (p=0.04); girls OV (p=0.003), girls OB (p=0.04) In the 2006/7 age and sex adjusted OR for OV was 1.88 (1.52 to 2.33) in LSEP, 1.25 (1.04 to 1.50) in MSEP, and 1.13 (0.86 to 1.48) in HSEP children.
Bahreynian et al.14 (2015)	CS	n=13,486 6-18 y	Iran	Height, Weight, WC and BMI; FPI; PER.	The highest prevalence of OV and OB with HSES in North-Northeast region: (10.7% [9.5,12.1], 13.9% [12.4, 15.6], 23% [20.6, 25.6]), followed by HSES in Central region (10.6% [9.5, 11.6], 13% [11.8, 14.3], 21% [19.4, 22.8]).
Sánchez-Cruz et al.15 (2018)	CS	n=1484 8-15 y	Andalusia, Spain	Height, Weight and BMI.SES - Goldthorpe schema ²⁷	In 2011-2012 the prevalence of excess the weight decreased in LSES and MSES, not observed in HSES, in 2015-2016 this gradient disappeared. except of the SC - I category which experienced a slightly higher. I y II with OB and OV 2011-2012 - 9.26%; 2015-2016 - 12.58% IIIa, IIIb, IIIc with OB and OV 2011-2012 - 19.41%; 2015-2016 - 15.31% IVa, IVb with OB and OV 2011-2012 - 42.98%; 2015-2016 - 45.24% V y VI with OB and OV 2011-2012 - 28.35%; 2015-2016 - 26.87%
Choukem et al.16 (2017)	CS	n=1343 3-13 y	Douala, Cameroon	Height, Weight and BMI ^{12,31} ; NIS-based ranking of neighborhoods using various indicators ²⁸	LSES (n=670) 49.89%; HSES (n=673) 50.11% The prevalence of OV and OB was 11.8% in boys and 13.2% in girls; OV and OB in children from HSES - 17.1% OV and OB in children from LSES - 7.9%.
Tharkar et al.17(2009)	CS	n=1193 8-15 y	Chennai, India	Height, Weight, WC and BMI ³² ; SES questionnaire	There were highly significant differences in the prevalence of OV and OB between LSES and HSES (p<0.05). Children and adolescents from HSES had 3.4 times higher odds of being OV compared to those from LSES (C.I.: 1.8 - 6.7; p<0.0001)

CS- cross sectional; n-number; y-years; THSE - The Health Survey for England; SES-Socioeconomic Status; SEP-Socioeconomic Position; LSES - Low Socioeconomic Status; MSES - Middle Socioeconomic Status; HSES -High Socioeconomic Status; FPI - Family permanent income; PER parental employment rate; WC - waist circumference; BMI - Body Mass Index; NIS- Institut National de la Statistique; CI - confidence interval; OR - Odds Ratio; OB - Obesity; OV - Overweight; I y II - (Directors and Managers); IIIa, IIIb, IIIc - (Administration, supervisors, self-employed); IVa, IVb - (Skilled technical workers); V y VI - (Skilled manual workers + non-skilled workers).

DISCUSSION

The current study presents a meticulous review of literature in scientific papers pointing on the impact of SES in Anthropometric parameters. The reviewed literature of this study, show that SES has an significantly impact on anthropometric parameters in children and adolescents, based on 4 out of 5 reviewed studies. We found that the prevalence of overweight and obesity is higher in girls than in boys, in all SES groups [13,16,17]. A study conducted in England [13], prevalence of Obesity in LSEP group was twice higher than in the HSEP group with significance ($p < 0.001$). This result is in compliance with several developed countries (including Europe, the United States, Australia, and Canada), because of a socioeconomic gradient in diet. Persons in higher socioeconomic groups tend to have a healthier diet, characterized by greater consumption of fruit, vegetables, and less consumption of fats [18]. In comparison, results from the study conducted in Andalusia, Spain [15], showed no significance of social gradient for excess weight prevalence, for none of the three SES indicators used; although a tendency towards a social gradient was seen in 2011–2012 which was reduced in 2015–2016. This may be due to Andalusian social policies that provide a high level of protection to those in lower social classes and may reduce any associations or gradient [19]. In the Iranian study [14], was found that the distribution pattern in the prevalence of weight disorders was remarkably different by SES of the living region. Here was found higher values in the mean of anthropometric measures including BMI, WC and HC, related to high SES districts. Results in that study are in line with some previous reports from the third national survey in China which show that higher proportion of children with overweight and obesity were in geographic areas of Northern regions. [20,21]. HSES position is less likely associated with childhood obesity in developed countries, whereas in developing nations as Indonesia, Brazil, and China children from households of higher SES are more likely to be obese compared to their lower SES counterparts. [22,23]. In the study with Cameroon children included [16], results also show that high socioeconomic status (HSES) are strongly associated with overweight/obesity, with HSES schools children being almost two and half time more likely to be overweight or obese than those from low socio-economic status (LSES) schools. However, authors doubt that the increased risk within HSES group is influenced by other factors, since the association was attenuated when all potential confounders were included in the regression

model. These factors are indeed indicators of HSES and have been reported by others to be associated overweight/obesity. Consumption of sugary drinks was found to be strongly associated with childhood obesity in a systematic review of thirty studies [24]. Tharkar et al. [17] in his study which was performed in Chennai, India, found that the socioeconomic has influence in the prevalence of overweight and obesity. Prevalence of overweight and obesity was significantly higher among the HSES. The mean values of BMI and waist circumference when compared with standard WHO 2007 reference charts, fell below the 50th percentile for subjects from LSES while for HSES, were between 50th and 85th percentile. These results showed consistency with results from other Indian studies [32]. SES can adversely affect the lifestyle, including the pattern of population access to physical activity, nutrition, as a result of which also affects the energy balance [33,34,35,36]. Rising income inequality throughout the WHO European Region has intensified socioeconomic differences in adolescent physical activity and obesity [37,38] and may have stymied important progress in the reduction of obesity in the general population [39].

CONCLUSION

This paper is of great importance, because represents a comprehensive search for a different set of data about the correlation between socioeconomic status and anthropometric parameters as important factor in the health of children and adolescents.

The current analysis shows that obesity and overweight rates in children and adolescents are showing significant growth in both socioeconomic groups, as in the highest (HSES), also in the lower socioeconomic groups (LSES).

These studies can help us better understand the causes of obesity and help us develop effective intervention programs for management of the same and to find a way for preventing it.

We conclude that further researches are needed to better understand the many controversies about the relationship between SES and anthropometric parameters, and also because of the few researches in our country, we should be more focused on researches about SES and prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in the Republic of North Macedonia.

ABBREVIATIONS

SES: Socioeconomic status; LSES: Low socioeconomic status; MSES: Middle socioeconomic status; HSES: High socioeconomic status; BMI: Body Mass Index

REFERENCES

- National Center for Biotechnology Information [Internet]. MeSH: anthropometry [cited 2014 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=anthropometry>.
- Sengupta P, Sahoo S. A cross sectional study to evaluate the fitness pattern among the young fishermen of coastal Orissa. *Indian J Public Health Res Dev* 2013;4:171-5
- Brook CG, Clayton P, Brown R. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. New Jersey (US): John Wiley & Sons; 2009.
- Sengupta P. Assessment of physical fitness status of young sikkimese residing in high hill temperate regions of eastern Sikkim. *Asian J Med Sci* 2011;2:169-74.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-2260.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-781.
- Keating C, Backholer K, Peeters A. Prevalence of overweight and obesity in children and adults. *Lancet* 2014;384:2107-2108.
- Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States - gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6-28.
- Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull*. 1989;105:260-275.
- McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev*. 2007;29:29-48.
- Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ*. 2004;82:940-946.
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
- Stamatakis E, Wardle J and Cole TJ. Childhood obesity and overweight prevalence trends in England: evidence for growing socioeconomic disparities. *International Journal of Obesity* (2010) 34, 41-47
- Bahreynian M, Kelishadi R, Qorbani M, Motlagh ME, Kasaeian A, Ardalan G, et al. Weight disorders and anthropometric indices according to socioeconomic status of living place in Iranian children and adolescents: The CASPIAN IV study. *J Res Med Sci* 2015;20:440-53.
- Sánchez-Cruz JJ, I de Ruiter, Jiménez-Moleón JJ, García LI and Sánchez MJ. Stabilization and reversal of child obesity in Andalusia using objective anthropometric measures by socioeconomic status. *BMC Pediatrics* (2018) 18:322 <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1295-4>
- Choukem SP, Chedeu JK, Leary SD, Djieka YM, Nebongo DN, Akazong Ch, Mapoure YN, Hamilton-Shield JP, Gautier JF, Mbanya JC. Overweight and obesity in children aged 3-13 years in urban Cameroon: a cross-sectional study of prevalence and association with socio-economic status. *BMC Obesity* (2017) 4:7 DOI 10.1186/s40608-017-0146-4
- Tharkar SH, Viswanathan V. Impact of Socioeconomic Status on Prevalence of Overweight and Obesity among Children and Adolescents in Urban India. *The Open Obesity Journal*, 2009, 1, 9-14
- Power EM. Determinants of healthy eating among low-income Canadians. *Can J Public Health* 2005;96(suppl 3):S37-8.
- Sanchez-Cruz JJ, Jimenez-Moleon JJ, Fernandez-Quesada F, Sanchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013.
- Dake FA. Obesity among Ghanaian women: Past prevalence, future incidence. *Public Health* 2013;127:590-2.
- National Task Force on Childhood Obesity, National Center for Women's and Children's Health, Ding ZY. National epidemiological survey on childhood obesity, 2006. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2008;46:179-84.
- CY, Cheng TO. Prevalence and geographic distribution of childhood obesity in China in 2005. *Int J Cardiol* 2008;131:1-8.7
- Zhang YX, Wang SR. Rural-urban comparison in

- prevalence of overweight and obesity among adolescents in Shandong, China. *Ann Hum Biol* 2013;40:294-7.
24. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):274-88.
 25. Marwaha RK, Tandon N, Singh Y, et al. A study of growth parameters and prevalence of overweight and obesity in school children from Delhi. *Indian Pediatr* 2006; 43(11): 943-52.
 26. McClements, L. 'Equivalence scales for children', *Journal of Public Economics*, (1977), vol. 8, pp. 191-210.
 27. Regidor E. [the Goldthorpe social class classification: framework of reference for the proposal for the measure of social class by the working group of the Spanish epidemiological society]. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2001;75:13-22.
 28. Institut National de la Statistique. Enquête sur le cadre de vie des population de Yaoundé et de Douala en 2002. Volume 1: Méthodologie de l'enquête et synthèse des résultats de l'ECAM II sur l'activité et la consommation des ménages. In: *Statistique INdl*, ed. Cameroon: Institut National de la Statistique, 2003:38.
 29. Stamatakis E, Primatesta P, Chinn S, Rona R, Falaschetti E. Overweight and obesity trends from 1974-2003 in English children: what is the role of socioeconomic factors? *Arch Disease Child* 2005; 90: 999-1004.
 30. Craig R, Mindell J (eds) *The Health Survey for England 2006: CVD and risk factors adults, obesity and risk factors children*. Information Centre: Leeds, 2008, <http://www.ic.nhs.uk/pubs/>, HSE06CVDandriskfactors (accessed 18th February 2009).
 31. World Health Organisation. Construction of the body mass index-for-age standards. Secondary Construction of the body mass index-for-age standards.
 32. http://www.who.int/childgrowth/standards/Chap_6.pdf?ua=1. Accessed 5 Feb 2013.
 33. Stein AD, Thompson AM, Waters A. Childhood growth and chronic disease: evidence from countries undergoing the nutrition transition. *Matern Child Nutr* 2005; 1(3): 177-84.
 34. World Health Organization, Commission on Social Determinants of Health. Geneva: WHO; 2008. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. CSDH final report.
 35. Marmot M, Bell R. Fair society, healthy lives. *Public Health*. 2012;126(Suppl 1):S4-10.
 36. Berkman LE, Kawachi I. A historical framework for social epidemiology. In: Berkman LE, Kawachi I, eds. *Social epidemiology*. New York: Oxford university press, 2000: 3-12.
 37. Huurre T, Aro H, Rahkonen O. Well-being and health behaviour by parental socioeconomic status: a follow-up study of adolescents aged 16 until age 32 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003; 38(5): 249-255 doi: 10.1007/s00127-003-0630-7
 38. Elgar FJ, Pfoertner TK, Moor I, De Clercq B, Stevens GWJM, Currie C. Socioeconomic inequalities in adolescent health 2002-2010: a time-series analysis of 34 countries participating in the Health Behaviour in School-aged Children study. *Lancet* 2015;385:2088-95.
 39. Chung A, Backholer K, Wong E, Palermo C, Keating C, Peeters A. Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obes Rev*. 2016;17:276-95. 19. Frederick CB, Snellman K, Putnam RD. Increasing socioeconomic disparities in adolescent obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(4):1338-42.
 40. 39. Frederick CB, Snellman K, Putnam RD. Increasing socioeconomic disparities in adolescent obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(4):1338-42.

АТИПИЧЕН СПИТЦ НЕВУС ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Силвија Дума¹, Ѓорѓе Џокиќ², Христина Брешковска²

¹ЈЗУ Клиника за Дерматовенерологија, Скопје, Р. Македонија

²ЈЗУ Клиника за Пластична и реконструктивна хирургија, Скопје, Р. Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 103-106

АБСТРАКТ

Спитц невус претставува ретка меланоцитна неоплазма на епителоидните или вретеновидните клетки. За прв пат опишан во 1948 год. од страна на Софи Спитц (американски патолог) како "јувенилен меланом" специјална форма на бенигна меланоцитна лезија. Поради разликата во презентација на клиничката слика како и тешката хистолошка дистинкција на дијагнозата, сеуште не постои козезус или водич базиран на докази за третманот. Пристапот е индивидуален и се третира секој случај засебно.

Во трудот презентираме женско дете на возраст од 4 години, со појава на на пигментирана нодуларна лезија на десниот образ забележана неколку месеци после раѓањето. Лезијата бележи постојан раст кој се интензивира во последните шест месеци. Исто така дермоскопскиот наод дава податок за промена на колоритетот на лезијата.

Спроведена е хируршка ексизија ин тото, како и хистолошко и имунохистохемиско иследување, кој ја потврдуваат дермоскопската дијагноза Спитц невус.

Редовното дермоскопско следење, како и хистолошката и имунохистохемиската дијагноза се основата на рано дијагностицирање и диференцирање на Спитц невусот од Спитцоидниот меланом.

Клучни зборови: спитц невус, дермоскопија, детство.

ВОВЕД

Спитц невусот е ретка меланоцитна неоплазма на епителоидните или вретеновидните клетки која е присатна во детска возраст.[1] За прв пат ентитетот е опишан од страна на Софи Спитц -американски патолог, која го воведува и синонимот "јувенилен меланом". Овој тумор има голем спектар од клинички и хистопатолошки презентации.[2]

Претежно се појавува во детството и пред дваесетата година[3,4]. Се презентира како солитарна, асимптоматска, јасно ограничена, округла или овална папула или нодула. Со локализација во лицевата регија, вратот или нозете. Постојат два типа на Спитц невус -типичен Спитц невус кој претставува бенигна лезија и атипичен Спитц невус кој има непредвидлив тек. Класичниот тип на Спитц невус е со розеникава или црвена боја поради ниската продукција на меланин и има брз раст. Како морфолошка форма

на класичниот Спитц невус е пигментираната форма која има кафено до црна боја се нарекува Реед невус, кој пак почесто е присатна во адолесцентната возраст, локализиран на екстремитетите.[5]

Најважниот проблем со Спитц невусот е тоа што тој има склоност да имитира меланом, клинички, дермоскопски и хистопатолошки. Згора на тоа некои меланоми хистопатолошки личат на Спитц невус и поради тоа се наречени Спитцоидни меланоми. Помеѓу овие две крајности, постојат серија на Спитцоидни лезии дефинирани како 'Атипични Спитц невуси' и 'Меланоцитни тумори со непознат малиген потенцијал'[6]. Поради тоа сеуште не постои водич базиран на докази за третман на овие лезии и затоа третманот е индивидуален.

Дермоскопската дијагностика игра голема улога во менаџирањето на овие лезии, бидејќи е брза и неинвазивна метода. Дермоскопски постојат шест

различни видови(васкуларен-розев ,глобуларен,свезд олик,ретикуларен,атипичен и хомоген)[7]

Главно дермоскопски карактеристики на Спитц невусот се свездоликата структура,васкуларните структури со регуларна дистрибуција на точкестите крвните садови и глобуларна структура со ретикуларна депигментација.[8,9]

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка на возраст од четири години,бела раса,со појава на пигментирана папула на десниот образ. Лезијата е за прв пат забележана неколку месеци по раѓањето,при што бележи постојан раст кои во послените месеци станува поинтензивен.По боја промената има темно кафена до црна боја.

Пред една година лезијата е видена од дерматолог при што била дијагностицирана како Спитц невус. Од хетероанамнезата земена од мајката дознаваме дека пациентката не се жали на никакви субјективни симптоми ,личната и фамилијарната анамнеза за малигни тумори е негативна.Спроведена е хируршка ексизија во целост со сигурносни маргини од 1мм

Клиничка слика: Присатна папулозна лезија,со големина 0,8-1см,на десната букална регија

Дермоскопскиот наод: Ирегуларна пигментна мрежа со нијанси од светло и темно кафено до метално сина и црна боја.Присатен бело-плав вел во дел од лезијата. На периферија асиметрично присатни ирегуларни гранчиња.Дифузно распоредени свиткани крвни садови.Бели линии во и околу и во крвните садови. Дермоскопска дијагноза -Атипичен Спитц невус

Хистолошки наод: Егзофитична градба,претежно дермално локализирана меланоцитна пролиферација. Се состои од меланоцити во епителоидна до вретенеста клетка.Морфологија -во површните делови пигментација во длабочина пак слика на зрелост.Дијагноза(Спитц невус) Хистолошкиот наод како и имунохистохемијата се работени во Клиника Дерматологикум во Хамбург -Dr.Volker Steinkraus.

Имунохистологија: За Мелан А позитивен приказ на добро ограничен и претежно симетрична дермална меланоцитна пролиферација,фокално со андроцентризам.Коментар (Постоечката пролиферација со горенаведените карактеристики се интерпретира како Спитц невус,не постои малигнизација.)



1. Дермоскопски наод на атипичен Спитц невус



2. Клинички наод на атипичен Спитц

ДИСКУСИЈА

Атипичниот Спитц невус е опишан како класичниот Спитц невус плус со една или повеќе атипични структури.Тоа би можеле да бидат големина над 6мм,ирегуларни граници,ирегуларна локализација или улцерација.[10] Хистолошки карактеристики асиметрија,улцерација,пацетоидна меланоцитоза,недостаток на зони на матурација,длабоки митози и атипиа. Не постои јасен хистоморфолошки критериум за диференцијација на атипичниот Спитц невус од меланомот.

Во 1999 год.Spitz et al.изработиле ретроспективн студија во која предложиле формални и специфични критериуми за детерминирање на ризикот за Меланом во Спитц невус во детска возраст.Пет главни фактори се возраст(над 10 годишна возраст),големина -дијаметар(над 10 мм),зафаќање на масното ткиво,митотичка активност (поголема од 5 митози на мм²,дермалната компонента на митотичката активност).[11]

Диференцијалните дијагнози на Спитц невусот се Пиоген гранулом,Ксантогранулома јувениле,Мастоцитом и Меланом.

Меланомот е голем дел од диференцијалната дијагноза

на Спитц невусот.

Класичниот Спитц невус има бенигна природа, додека Атипичниот Спитц невус покажува непредвидливо однесување кое зависи од степенот на атипичноста. За среќа Класичниот Спитц невус е најчесто присетен во детска возраст. Нажалост дури и со клинички и хистолошките гајдлајни понекогаш е тешко да се постави дистинкцијата помеѓу овие два типа. Најголемиот дијагностички проблем е хистолошкото преклопување помеѓу Меланомот и атипичниот Спитц невус.

Во една ретроспективна студија анализирани се 30 меланоцитни лезии од страна на 10 дерматопатолози при што тие немале увид во клиничката слика на лезиите [12]. И оваа студија покажала дека не постои и консензус во хистолошките дијагнози, при што неколку летални меланоцитни лезии биле дијагностицирани како типичен и атипичен Спитц невус.

Поради лимитираноста на хистолошката дијагностика истражувачите се согласни дека се потребни дополнителни методи во дијагностиката како (компаративната геном хибридизација, флуоресцентната ин ситу хибридизација). Спитц невусот има хромозомска аберација во хромозомите 11p, 7q, 21q. Во споредба со Меланомот каде има делеција на хромозомите 9p, 10q, 6q, 8p и добивка на хромозомите 7, 8, 6p, 1q. [13]

Имунохистохемијата е уште една значајна добивка во дијагнозата на Спитц невусот. Најзначајни се маркерите антитела на MIB-1, BCL-2, anti S100 A6. Анти S100A6 протеинот е најважниот маркер за диференцијација на Спитц невусот од Меланомот. [14]

Сепак сеуште постојат контраверзии околу пристапот во дијагнозата и терапијата на овие лезии. Една група истражувачи го застапуваат ставот за конзервативен третман – опсервација клиничка и дермоскопска дијагностика на овие лезии. Втората група е за комплетна ексцизија и клиничко следење на доколку станува збор за Атипичниот Спитц невус. Трета група е за порадикален третман ексцизија во здраво со чисти граници и со редовно следење од дерматолог бидејќи секоја рекурентна лезија би се разгледувала како малигнизација.

Последните неколку години биопсијата на лимфен јазол е предложена како корисна алатка за третман на некои меланоцитни лезии вклучувајќи го и Спитц невусот. Истражувачите предлагаат таа да се

практикува кај Атипичните Спитц невуси поголеми од 1,0 мм во длабочина. Но ако наодот на лимфниот јазол е негативен сепак тоа не може да се смета како исклучување на Меланомот. Затоа се потребни уште студии кои ќе имаат прогностичка сигнификантност за позитивниот наод од лимфниот јазол кај Атипичен и Типичен Спитц невус. [15, 18]

Последната студија на оваа тема е работена во (University of Pittsburg Medical Center-Lee and Bordell) презентирана на конгресот на Американската Академија за Дерматовенерологија во Вашингтон, 1-5 Март 2019. Станува збор за Проспективна студија која се одвивала од 2010-2016 при што се анализирани 1116 спитцоидни меланоцитни тумори. Од туморите 13.4%(150) биле атипични Спитцоидни лезии, 4.3%(48) биле Спитцоидни меланоми. Средната возраст на пациентите со Спитцоиден меланом била 36, наспроти оние со атипични Спитцоидни тумори 16 години. [16, 17] Ниеден од пациентите кои имал Атипичен Спитц невус не развил метастази, за разлика од тоа двајца од пациентите кои имале Спитцоиден меланом, двајцата мажи на возраст од 61 и 84 години починале од метастатска болест, и покрај спроведената хемотерапија. Овие тумори биле со длабочина едниот 5,5мм, а другиот 7,1мм. Поради овој факт дадена е препорака секоја Спитцоидна лезија која се јавува на фотоштетена кожа да се анализира како високо суспектна. Околу 11% од лезиите се испраќале на второ експертско мислење, при што во 95% биле добиени истите резултати, а 5% од нив биле рекласифицирани. И тоа три биле рекласифицирани од Спитцоиден тумор во меланом, а само една од Спитцоиден меланом во Спитцоиден тумор.

ЗАКЛУЧОК

Спитцоидните лезии треба да се анализираат со големо внимание, при што се бара и од дерматологот и патологот искуство за дијагностицирање на ваков тип на тумори. Тоа подразбира редовни прегледи – дермоскопски, доколку станува збор за Спитц невус кој се појавува во своите класични форми посебно во детската возраст и адолесценција не е потребно превземање на никаква терапевтска мерка. Во случај на Атипичните форми на Спитц тумори во детска возраст треба да се следат дермоскопски а ако треба да се отсртанат комплетно, да се добие хистолошка дијагноза и доколку и таа не е доволно конклузивна да се пристапи кон имунохистотемиска додијагностика.

Спитцоидните лезии кои пак се јавуваат после адолесценцијата треба да се анализираат со посебно внимание, бидејќи голем е процентот да станува збор за диференцијалната дијагноза Меланом. Кои во текот на својот развој дава иста клиничка „дермоскопска „дури и хистопатолошка слика.

Редовните клинички и дермоскопски прегледи кој се препорачува да се еднаш годишно, а по потреба кај суспектните лезии и со фреквенција на три месеци се важен дел од дијагностиката за навремено откривање и третирање на овие лезии.

РЕФЕРЕНЦИ

- Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol.* 1948;24:591-609.
- Spatz A, Barnhill RL. The Spitz tumor 50 years later: revisiting a landmark contribution and unresolved controversy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:223-228.
- Paniago-Pe7. Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. a review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer.* 1977;40:217-225.
- Bader JL, Li FP, Olmstead PM, et al. Childhood malignant melanoma. incidence and etiology. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1985;7:341-345reira C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of large spindle and/or epithelioid c
- Piepkorn M. On the nature of histologic observations: the case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:248-254.
- Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, et al. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer.* 1995;76:1833-1845.
- Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, et al. Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *A*
- Gurbuz Y, Apaydin R, Muezzinoglu B, et al. A current dilemma in histopathology: atypical spitz tumor or Spitzoid melanoma? *Pediatr Dermatol.* 2002;19:99-102.
- Lohmann CM, Coit DG, Brady MS, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial spitzoid melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:47-55.
- Handfield-Jones SE, Smith NP. Malignant melanoma in childhood. *Br J Dermatol.* 1996;134:607-616.
- Crotty KA, McCarthy SW, Palmer AA, et al. Malignant melanoma in childhood: a clinicopathologic study of 13 cases and comparison with Spitz nevi. *World J Surg.* 1992;16:179-185.
- Lerman RI, Murray D, O'Hara JM, et al. Malignant melanoma of childhood. a clinicopathologic study and a repor7. Li LX, Crotty KA, McCarthy SW, et al. A zonal comparison of MIB1-Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:489-495.
- McNutt NS, Urmacher C, Hakimian J, et al. Nevoid malignant melanoma: morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. *J Cutan Pathol.* 1995;22: 502-517.
- Kanter-Lewensohn L, Hedblad MA, Wejde J, et al. Immunohistochemical markers for distinguishing Spitz nevi from malignant melanomas. *Mod Pathol.* 1997;10:917-920.t of 12 cases. *Cancer.* 1970;25:436-449.rch *Dermatol.* 1999;135:282-285.
- Zaenglein AL, Heintz P, Kamino H, et al. Congenital Spitz nevus clinically mimicking melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:441-444.
- Murphy ME, Boyer JD, Stashower ME, et al. The surgical management of Spitz nevi. *Dermatol Surg.* 2002;28:1065-1069.
- Su LD, Fullen DR, Sondak VK, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with problematic spitzoid melanocytic lesions: a report on 18 patients. *Cancer.* 2003;97:499-507.
- Martinez JC, Otley CC. The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1253-1265
- 19.Classic and Atypical Spitz Nevi: Review of the Literature LT Daryl J. Sulit, MC, USN; LCDR Robert A. Guardiano, MC, USN; COL Stephen Krivda, MC, USA 2017;79:141-146

THE BILIARY TRACT OCCLUSION WITH GALLSTONES

Ilber Besimi^{1,2}, Nevzat Elezi², Bekim Ismaili², Florin Besimi^{1,2}, Nagip Rufati^{1,2}

¹Clinical Hospital Tetova - Department of surgery and traumatology

²UT - Faculty of medical science

Medicus 2019, Vol. 24 (1): 107-110

ABSTRACT

This is a casuistry of two cases of acute intestinal occlusion due to gallstones in the biliary tract. The first case occurred in 2017, whereas the second in 2018.

Both patients, the first a 65 years old female patient and the second a 62 years old male patient, appeared with clinical signs of acute intestinal occlusion, abdominal pain, meteorism, vomits and subfebrile body temperature. The diagnosis was determined with the aid of the abdominal echography as indicated by the presence of aerobilia and, at the same time, by the absence of the solitary calculus above 2.5 cm, which in the previous examinations, had been obviously noticed. A simple abdominal radiography showed clearly the roentgenopaque stone and some central hydroaeric levels.

The results indicated for the diagnosis of acute intestinal occlusion due to gallstones in the jejuno-ileal level and other secondary diseases.

When the signs of peritoneal reaction became visible it was performed a laparotomy, which confirmed the presence of the stone, the occlusion of the digestive duct and in one case the perforation of the intestine. In both cases the stone was extirpated by ileostomy and primary saturation in one case and by intestine perforation (resection of the intestine in healthy borders and primary termino-terminal anastomosis) in the other case.

The cases were treated with liquids, antibiotic therapy, electrolytes, potassium and had good short-term and long-term results.

Key words: biliary occlusion, gallstones, aerobilia, roentgenopaque

INTRODUCTION

Biliary intestinal occlusion is increasingly being considered in the medical literature, either for its clinical or for its radiological aspect. Such a nosology is an uncommon and dangerous complication of the biliary calculus. The danger of such a disease is mainly related to the age of the patients, their general health conditions, their previous heart diseases and other serious health problems. It also may be connected with a diagnosis determined with delay or during an undefined abdominal laparotomy. This text is about two patients in the surgery ward of the Clinical Hospital Tetova - Department of surgery and traumatology affected by biliary intestinal occlusion. We will try to highlight the problems of this nosology mainly related to its diagnostics and the practical solution at the general surgery ward of Clinical Hospital

Tetova - Department of surgery and traumatology.

MATERIAL AND METHODS

Analyses were performed on two patients appearing at Clinical Hospital Tetova - Department of surgery and traumatology with clinical signs of acute intestinal obstruction in concomitance and other pathologies such as heart diseases and other chronic diseases.

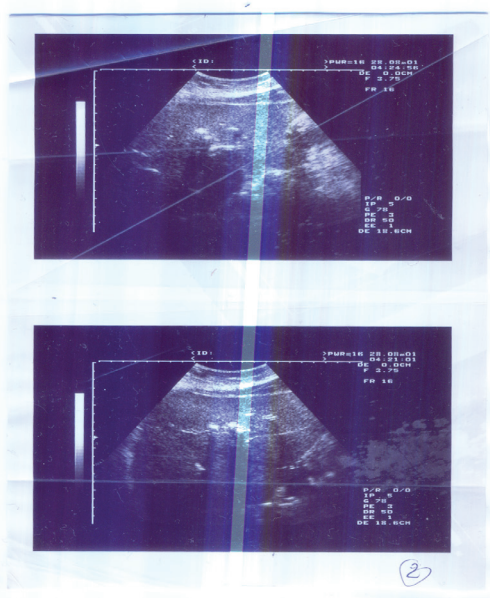
Case 1 - A. Veliu 65 years old from Tetova. The patient was hospitalized on 28 August 2017 at the emergency surgery ward for biliary calculus. The patient appeared with pains in right abdominal region, 38°C body temperature, nausea, vomits, and central abdominal distension. The echography (image 1) showed aerobilia (presence of air in intrahepatic biliary duct). On the other hand, there

was no presence of stones in the biliary vesicle as in the previous echographies (image 2 biliary calculus). Whereas the direct radiography of the abdomen showed a few central-abdominal levels and one roentgenopaque stone. The patient was rehydrated and treated with antibiotics, spasmolytics, nasogastric tube, and urinary vesicle catheterization. The biochemical examination performed showed no significant alterations. On the second and third day the patient still had high body temperature - 38.6°C, the biliary substance became darker, the hydroaeric levels increased, the meteorism was more distinct, and signs of peritonism were noticed under palpation. Accordingly, it was ordered an immediate surgical intervention of median laparotomy. During the surgical intervention it was noticed distended jejunum with levels and stasis. In the jejuno-ileal area it was also noticed the presence of a nut-sized stone, whereas, at the same level, in the mesenteric margo of the intestine it was noticed fibrin and micro-perforation due to the stone decubitus. It was performed a 6-8 cm resection of the intestine in healthy tissues and it was removed the stone and the termino-terminal anastomosis in jejuno-ileal level. The post operative conditions were relatively good; the patient had a tachycardia, for which she was treated with digoxin, enalapril and nitrosorbite. The patient was also treated with potassium solution for the hypokalemia noticed in the biochemical examinations. The patient was channeled on the 4-5 day and she was dismissed on 12 September 2017 completely recovered.

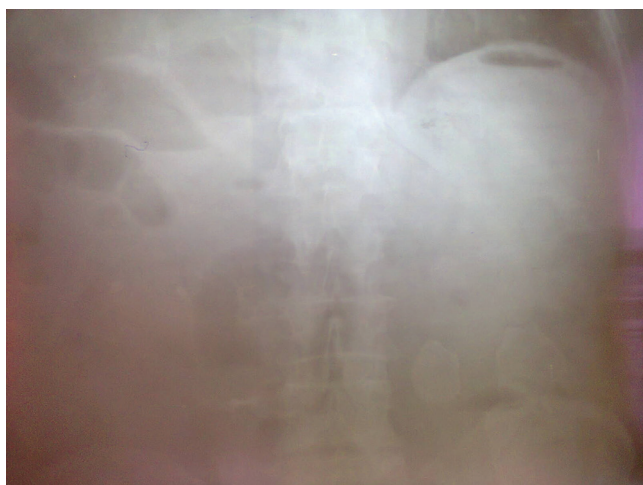


X-RAY of the patient(A.V.)where you can see hydroaeric levels

Case 2 - R. Ceka 62 years old from Tetova. The patient was hospitalized on 12 October 2018 at the pathology ward of Tetova hospital for inferior myocardium post-infarct status, S.I.Z. , diabetes mellitus type II, chronic biliary calculus. The patient had epigastric pains, weakness, nausea, sweating, meteorism, 37°C body temperature. He had been under medical treatment with nitrosorbite, buscolysin, adalat, ranitidine, antibiotics and rehydration solutions. The abdominal echography showed absence of the previous biliary calculus. During the medical visit of 15 October 2018 the surgeon recommended no surgical emergency. During the next visit of 16 October 2018, the surgeon noticed vomits, a more distinct meteorism, a slight peritonism, pains in right abdominal region, 38°C body temperature. From the new abdominal echography it was suspected for intraluminal intestinal stones. On 27 October 2018 the patient underwent a surgical intervention and median laparotomy, which showed an intestinal distension in jejunal level due to a strong and motionless tangerine-shaped mass. It was performed an enterotomy and the stone was removed (photo 3). Following the suction of the distended intestine, a primary suture of the intestine was performed at the spot where the stone had been removed. The peritoneal abdominal cavity was washed and drained. The post operative conditions were relatively good with a slight infection of the intervention wound. The patient was dismissed on 08 November 2018, the intervention wound per secundam intentionem.



A.Veliu from Tetova ;ultrasound of biliar tract with aerobilia 28.08.2017



X-ray of the patient R.C. 62 years where you can see abdominal hydroaeric levels

DISCUSSION

Intestinal occlusion due to gallstones in the biliary tract was first described by Bartolin in 1654 as a disease affecting obese third age women. It makes 1-3% of all small intestine occlusions (2), whereas, in people over 65 the frequency goes up to 23-25%. The male-female ration for this nosology is 1:7. A thousand cases of this pathology are described in the world literature; however, we believe that there are many unpublished cases, either for the reason of natural elimination of the stone in the digestive tract for the created fistula, or for lack of their evidence (especially in underdeveloped countries).

The most frequent form of this pathology is cholecystoduodenal fistula, whereas the colon and the stomach fistula are rarer (3).

Fistula is thought to be a result of the continuous pressure of the gallstone over the vesica fellae, which gets inflamed. Per continuitatem it gets inflamed even one of the above organs, which is close to or touches the vesica fellae (duodenum, stomach, colon) and the pressure pushes the stone by first creating a pocket, which will then be perforated and create a fistula channel.

The stone descending the duodenum is likely to:

- be eliminated by natural ways
- be eliminated by vomits
- cause intestinal occlusion, especially if the descending stone is larger that 2.5 cm in diameter.

The biliary occlusion of the intestine is favored also by the previous existing adherences in the digestive tract due to past infections or previous interventions in this

tract.

In 59% of the cases the biliary intestinal occlusion is noticed in the terminal ileum (4). This may be due to the small diameter of the intestine, the slow peristalsis, or the present ileocecal incontinence.

It is thought that 10% of the fistula stones in the intestinal lumen are likely to cause ileus (2). Many other cases fail to come to the attention of the surgeons for different reasons, such as the anamnesis, the absence of complete signs of the occlusive syndrome, or the descending move of the stone until it is fixed in a narrower lumen.

The total intestinal occlusion appears in the traditional framework of the disease; however, other auxiliary examination helps us determine the final diagnosis.

A careful abdominal radiography almost determines the diagnosis in roentgenopaque biliary calculus. Since 1941 Riinger, Borman and Noble have described four signs of the disease, which are shown in a simple abdominal echography. These signs are: air in biliary tree in 93% of the cases, hydroaeric levels in the small intestine, alteration of stone position from one examination to the other, presence of stone when roentgenopaque. The value of radiographic examination is higher during the passage in contrast with gastrography, where it is determined even the level of occlusion and sometimes the biliary tract is injected by the contrast.

Nowadays echography is an extraordinary medical means. Any abdominal disorder requires an abdominal radiography to show the stone inside the intestine, the instinal distension on the occlusion and to make an examination of the biliary tract. The abdominal CT illustrates clearly the stone, the level of occlusion, the biliary tract and the noticeable fistula, moreover when it comes to the scanner with contrast. Other examinations provide no relevant data, except for the clinical signs of vomits, subfebrile body temperature, abdominal meteorism and peritonism.

Therapy

The solution to this pathology would be the surgical intervention based on the principles of intestinal occlusion from alien bodies' treatment, where the intestine is checked above and under the occlusion so as to avoid the presence of any other stone. Recurrent episodes are thought to originate from gallstones unnoticed during the first intervention since bilodigestive fistulas have a high percentage of cholangitis - approximately

11%. In addition, it is noticed a high incidence of vesica fella cancers - 15%. (1) We think that cholecystectomy and closure of biliary fistula should be performed in a second moment. We have noticed that when the ductus cystic and the ductus choledochus are open, the biliary fistula spontaneously closes. For improving the reanimation of the patient and his general conditions, the surgical team thinks, as many other scholars, that this pathology should be treated completely at the same time, i.e. enterolithotomy, cholecystectomy and closure of biliary fistula. Some other scholars (5), considering the conditions of the patient, set e limit to the combined intervention.

The efforts to combat such a surgical pathology by both methods have resulted in a high mortality rate - up to 15% (2). This may be due to the health conditions of the patient, the delayed diagnosis and the tendency to eliminate the stone by natural ways. In our practice we have chosen surgical intervention in two times.

REFERENCES

1. ACS Surgery Principles & Practice 2003 p261-278
2. Wangenstein "Intestinal obstruction" 1947 p 316-327
3. Kacani.N. et col.. "Surgical diseases" 2014 p 166 - 167
4. Elezi. B. "Surgical diseases" 2010 p237-248
5. Reisner.R., Cohen.J. "Gallsonte ileus; a review of 1001 reported cases" Am Surg 60; 441, 1994
6. Bastounis .E,hadjinikolau.L,Ioannou. N et al;Somatostatin as adjuvant therapy in the menagement of obstructive ileus .Hepatogasroenterology 36:538, 1989
7. Ko Y, Lim J, Le D,et al; Small bowell obstruction ; Sonografic evaluation.Radiology 188 :649, 1993

IN MEMORIAM

DR. XHEVDET UKALLI (1961-2018)



U lind ne fshatin Sërbicë te Kërçovës më 18 dhjetor 1961.

Shkollimin fillore e kreu në fshatin e lindjes, në shkollën fillore tetëvjeçare “LIRIA”. Shkollën e mesme e kreu në Gjimnazin e qytetit në Kërçovë.

Shkollimin e lartë e kreu në Fakultetin e Mjekësisë në Shkup në vitin 1994.

Nga viti 1998 dhe ne vazhdim punoi ne Ordinacen e Mjekesise se Pergjitheshme “ULTRAMED” ne Kercove, ku me perkushtim dhe devotshmire te larte u angazhua ne mjekimin, trajtimin dhe prevenimin e semundjeve te ndryshme te pacienteve te Kercoves.

Ne vitin 2012 kreu Specializimin ne lemine e Mjekësisë Familjare dhe vazhdoi me punen e palodheshme per trajtimin e semundjeve te ndryshme, per rehabilitimin dhe mjekimin e tyre dhe per ngritjen e kultures shendetesore.

Nga viti 2009 deri ne vitin 2012 u angazhua me perkusthim te madh edhe ne aktivite humanitare, ishte kryetar i Deges se Kercoves i OH “El Hilal” dhe nje periudhe edhe anetar i Kryesise Qendrore, pikerisht ne periudhen me te veshtire per popullin shqiptar ne pergjithesi dhe per Kosoven ne vecanti, ne kohen e egzodit te tmerrshem te popullit te Kosoves, Dr,Xhevdet Ukalli bashke me bashkepunetoret e tij ishin ne krye te detyres per sistemimin e te gjithe atyre qe kishin nevojë,per trajtimin mjekesor te tyre si dhe per te gjithe nevojat jetike qe ata kishin.

Me letërsi u mor gati tre dekada. Poezinë e parë me titull “UDHË MALI” e publikoi me 1985, në gazetën “Flaka e vëllazërimit”, me të cilën bashkëpunoi vite me rradhë. Poezitë e tij u botuan në revistën “ZËRI” të Prishtinës, në revistat “TRIBUNA SH”, “FAKTI”, “STILI 97”, “FLAKA E JANARIT”, “MUGULLIMI”, “ZEKTHI”, “NACIONAL” të Tiranës, në uebfaqen “ZEMRA SHQIPTARE”, etj.

Gjithashtu ka botuar një numër të madh poezishë për fëmijë në “FATOSI”, dhe “GËZIMI”, “FLAKA PËR FËMIJË”, “ART PLUS” etj.

Në vitin 2000, në konkursin mbarëkombëtar për poezi për fëmijë, nga revista “GËZIMI”, u shpall fitues i cmimit të II për poezinë: “DIELLI KA TEMPERATURE”.

Në gazetata “FAKTI” dhe “LAJM” kohë pas kohe është paraqitur me reportazhe dhe me vështrime të ndryshme.

Në gjuhën angleze disa poezi janë përkthyer nga prof. Ahmed Mora në botimin “PANDEMONIUM UNDER THIS HEAVEN” në vitin 2001.

Ka qenë pjesëmarrës dhe ka lexuar poezi në shumë manifestime kulturore e letrare si: “FLAKA E JANARIT”, “DITËT E HUMORIT DHE SATIRËS”, “VERA KULTURORE KËRCOVARE”, takimet poetike të verës “TE GURI I HYJNESHËS ILIRE THANA”, etj.

Në vitin 2015 botoi përmbledhjen e parë me poezi “SI PLUHURI NË DAULLE”

Dr.Xhevdet Ukalli gjithe jeten e tij jetoj dhe punoi ne Kercove.U nda nga jeta papritmas, me 02.10.2018, duke lene te pikelluar famijen, shoket dhe bashkepunetoret e tij me te afert!

Dr. Fadil Murati

Dr. Hasan Bekteshi

Kercove, 25.04.2019

UDHËZIME PËR AUTORËT

*Këto të dhëna janë në pajtim me
“Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në
Revistat Biomjekësore”*

Dokumentin komplet mund ta gjeni në www.icmje.org

Medicus është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revyale, punime profesionale, prezentime 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 përafërta 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, përdërisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formen 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 original 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 genësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe përfundimi.

Tabelat, figurat dhe legjendat (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

Fjalët kyqe -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

Citatet e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

Shkurtime (akronimet) përdoren për njësitë matëse, kurse në raste tjera kur përmendet për herë të parë, ai duhet të jetë i sqaruar me fjalën bazë bashkangjitur.

Për të gjitha barnat duhet të përdoren **emrat gjenerik** ndërkombëtar. Nëse në hulumtim janë të përdorura brendet e patentuara, përfshini emrin e brendit në kllapa në paragrafin e Metodave.

Dorëshkrimi i dërguar tek botuesi duhet të shënohet nga autorët , nëse janë në seksionin e “punimeve origjinale shkencore” apo në pjeset tjera përmbajtësore të revistës.

Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.

The number of pages (including tables and/or figures/illustrations) is dependent upon the type of the article:

original research paper - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;

professional or review paper - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;

case report or brief communication - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.

Letter up to 2 pages

With the manuscript, provide a page giving the title of the paper; the name(s) of the author(s), including the first name(s) and no more than two graduate degrees; the name of the department and institution in which the work was done; the institutional affiliation of each author; and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. (see Additional Information for Authors)

Provide an **abstract** of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results.

Tables, figures and legends (see Additional Information for Authors)

Three to five **key words** or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

Quotations of references in the text should primarily be from journals indexed in **PubMed** which have proven their significance. The style of references required by **Medicus** is the Vancouver format (see Additional Information for Authors).

Except for units of measurement, abbreviations are discouraged. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands.

The international **generic names** should be used for all drugs. When proprietary brands are used in research, include the brand name in parentheses in the Methods section.

All manuscript sent to the editor should be noted by the authors whether they are meant for the “original research papers” section or the rest of the journal’s content.

The authors receive two copies of the relevant issue.

Informacione plotësuese për autorët

I. Faqja e parë - ballina: Duhet të përmbajë: (a) titullin e punimit, të shkurtër, por informativ; (b) emri, inicialet e emrit të mesëm dhe mbiemrit të secilit autor; (c) institucioni; (d) emri i departamentit që i atribuohet punës shkencore; (e) emri dhe adresa e autorit për t'iu përgjigjur në lidhje me dorëshkrimin; (f) burimi/përkrahja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

II. Faqja e dytë - abstrakti dhe fjalët kyqe: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat 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 kyqe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshtatshëm në MeSH për disa terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

III. Faqja e tretë dhe të tjerat - teksti i plotë i artikullit: Teksti i plotë I artikujve hulumtues ose 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 (trualli) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës - duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

2. 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 rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

2. a) Statistikat: Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënivizoni ose përm-bledhni shkurtimeve vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbliken 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 të 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 mendon 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 shkurtesave 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 vrojtimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

5. Referencimi: Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin "Vancouver", referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi.

Shënoni të gjithë autorët kur janë gjashtë e më pak; kur janë shtatë ose më tepër, shënoni tre të parët, pastaj shtoni "et.al." Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.

Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

4. Discussion: This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

5. Referencing: The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then add "et al." The authors' names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.

References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:

Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. Pediatra, 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, goftë subjekti, goftë 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 tableje, 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).





