

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 23 (2) · 2018

Original scientific paper

- 127** СКРИНИНГ МЕТОДИ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА - НАШИ ИСКУСТВА ВО ПОСЛЕДНИТЕ ПЕТ ГОДИНИ
Ивчев Ј.
- 134** CERVICAL CANCER INCIDENCE IN ALBANIA AND PATIENTS' CHARACTERISTICS DURING 2002 - 2010
Euglent Hoxha
- 139** GASTRIC MANIFESTATIONS OF TREATMENT WITH NSAIDS
Avni Kryeziu, Ali Lahu, Fadil Sherifi, Fidan Berisha, Shqipdona Lahu
- 144** БАКТЕРИСКА ВАГИНОЗА И СКВАМОЗНИ КЛЕТОЧНИ АБНОРМАЛНОСТИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА
Драге Дабески, Дугадин Османи, Сотирија Дувлис, Нели Башеска, Весна Ангтовска, Милка Трајанова, Марјан Стојовски, Ана Дабески
- 151** HPV-ADN SI METODË DEPISTIMI PËR RISKUN DHE PROBLEMET CERVIKALE
Ilda Ndreko

Profesional paper

- 154** OUR EXPERIENCY WITH USING THE OMENTAL FLAP FOR THE TREATMENT OF GYNECOLOGIC JATROGENIC VESICOVAGINAL FISTULAS
Skender Saidi, Sotir Stavridis, Beti Stojovska, Bashkim Ismaili, Adelina Dalipi, Mojsova-Mijovska Maja
- 158** EPIDEMIOLOGICAL DATA AND METABOLIC DISSORDER OF CHILDREN ADMITTED TO PICU
Melpomeni Bizhga, Sashenka Sallabanda, Elmira Kola
- 160** LEUCOPENIA IN THE TREATMENT OF THE BREAST CARCINOMA WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN AND CONNECTION OF GSTP GENE.
Ilir Ismaili, Mihail Kocubovski, Sasho Panov, Skender Saidi
- 169** DETEKTIMI I KARDIOPATIVE KONGJENTALE ME SKRININGUN AUSKULTATOR
Sani Bajrami, Anita Sinani, Sulltana Asani, Jeta Abdullahi-Nuhija, Pranvera Ramadani

Review

- 172** KARAKTERISITKAT ANATOMIKE TË SEGMENTIT M1 TË ARTERIES SË MESME TRURORE DHE DEGËVE TË TIJ PERFORANTE
Valvita Reçi, Sadi Bexheti, Selim Çerkezi
- 178** THE RELEVANCE OF STRUCTURE-FUNCTION CORRELATION IN DIAGNOSING GLAUCOMA
Vesna Dimovska Jordanova, Bekim Tateshi

Case report

- 186** THE ROLE OF THE EARLY DIAGNOSIS OF AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN FETUSES- CASE STUDY
Livrinova V., Jovanovska V., Samardziski I.
- 190** ГУБИТОК НА ВИД КАКО РЕЗУЛТАТ НА ИНФЕКЦИЈА НА ПРЕСЕПТАЛНО ТКИВО СО ПРОПАГАЦИЈА ВО ОРБИТА
Емилија Гошевска Даштеvsка, Милена Голубовиќ
- 195** KANCERI I MUSHKËRIVE DHE SKRININGU, PREZANTIM RASTI.
Bekim Ismaili, Katarina Stavrik, Vjosa Xhaferi
- 198** РАДИЈАЦИОНА РЕТИНОПАТИЈА РЕЗУЛТАТ НА ПРОТОНСКА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ МАЛИГЕН МЕЛАНОМ НА ХОРОИДЕА
Милена Голубовиќ, Наташа Трлевска Шекеринов



Original scientific paper

- 127** СКРИНИНГ МЕТОДИ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА - НАШИ ИСКУСТВА ВО ПОСЛЕДНИТЕ ПЕТ ГОДИНИ
Ивчев Ј.
- 134** CERVICAL CANCER INCIDENCE IN ALBANIA AND PATIENTS' CHARACTERISTICS DURING 2002 – 2010
Euglent Hoxha
- 139** GASTRIC MANIFESTATIONS OF TREATMENT WITH NSAIDS
Avni Kryeziu, Ali Lahu, Fadil Sherifi, Fidan Berisha, Shqipdona Lahu
- 144** БАКТЕРИСКА ВАГИНОЗА И СКВАМОЗНИ КЛЕТОЧНИ АБНОРМАЛНОСТИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА
Драге Дабески, Дугагин Османи, Сотирија Дувлис, Нели Башеска, Весна Антовска, Милка Трајанова, Марјан Стојовски, Ана Дабески
- 151** HPV-ADN SI METODË DEPISTIMI PËR RISKUN DHE PROBLEMET CERVIKALE
Ilda Ndreko

Profesional paper

- 154** OUR EXPERIENCY WITH USING THE OMENTAL FLAP FOR THE TREATMENT OF GYNECOLOGIC JATROGENIC VESICOVAGINAL FISTULAS
Skender Saidi, Sotir Stavridis, Beti Stojovska, Bashkim Ismaili, Adelina Dalipi, Mojsova-Mijovska Maja
- 158** EPIDEMIOLOGICAL DATA AND METABOLIC DISORDER OF CHILDREN ADMITTED TO PICU
Melpomeni Bizhga, Sashenka Sallabanda, Elmira Kola
- 160** LEUCOPENIA IN THE TREATMENT OF THE BREAST CARCINOMA WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN AND CONNECTION OF GSTP GENE.
Ilir Ismaili, Mihail Kocubovski, Sasho Panov, Skender Saidi
- 169** DETEKTIMI I KARDIOPATIVE KONGJENITALE ME SKRININGUN AUSKULTATOR
Sani Bajrami, Anita Sinani, Sulltana Asani, Jeta Abdullai-Nuhija, Pranvera Ramadani

Review

- 172** KARAKTERISITKAT ANATOMIKE TË SEGMENTIT M1 TË ARTERIES SË MESME TRURORE DHE DEGËVE TË TIJ PERFORANTE
Valvita Reçi, Sadi Bexheti, Selim Çerkezi
- 178** THE RELEVANCE OF STRUCTURE-FUNCTION CORRELATION IN DIAGNOSING GLAUCOMA
Vesna Dimovska Jordanova, Bekim Tateshi

Case report

- 186** THE ROLE OF THE EARLY DIAGNOSIS OF AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN FETUSES- CASE STUDY
Livrinova V., Jovanovska V., Samardziski I.
- 190** ГУБИТОК НА ВИД КАКО РЕЗУЛТАТ НА ИНФЕКЦИЈА НА ПРЕСЕПТАЛНО ТКИВО СО ПРОПАГАЦИЈА ВО ОРБИТА
Емилија Гошевска Даштевска, Милена Голубовиќ
- 195** KANCERI I MUSHKËRIVE DHE SKRININGU, PREZANTIM RASTI.
Bekim Ismaili, Katarina Stavrik, Vjosa Xhaferi
- 198** РАДИЈАЦИОНА РЕТИНОПАТИЈА РЕЗУЛТАТ НА ПРОТОНСКА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ МАЛИГЕН МЕЛАНОМ НА ХОРОИДЕА
Милена Голубовиќ, Наташа Трпевска Шекеринов

Betimi i Hipokratit

Në çastin kur po hy në radhët e anëtarëve të profesionit mjekësor premtoj solemnisht se jetën time do ta vë në shërbim të humanitetit. Ndaj mësuesve do ta ruaj mirënjohjen dhe respektin e duhur.

Profesionin tim do ta ushtroj me ndërgjegje e me dinjitet. Shëndeti i pacientit tim do të jetë brenga ime më e madhe. Do t'i respektoj e do t'i ruaj fshehtësitë e atij që do të më rrëfëhet. Do ta ruaj me të gjitha forcat e mia nderin e traditës fisnike të profesionit të mjekësisë.

Kolegët e mi do t'i konsideroj si vëllezër të mi.

Në ushtrimin e profesionit ndaj të sëmurit tek unë nuk do të ndikojë përkatësia e besimit, e nacionalitetit, e racës, e politikës, apo përkatësia klasore. Që nga fillimi do ta ruaj jetën e njeriut në mënyrë absolute. As në kushtet e kërcënimit nuk do të lejoj të keqpërdoren njohuritë e mia mjekësore që do të ishin në kundërshtim me ligjet e humanitetit. Këtë premtim po e jap në mënyrë solemne e të lirë, duke u mbështetur në nderin tim personal.

The Oath of Hippocrates

Upon having conferred on me the high calling of physician and entering medical practice, I do solemnly pledge myself to consecrate my life to the service of humanity. I will give my teachers the respect and gratitude which is their due. I will practice my profession with conscience and dignity. The health of my patient will be my first consideration. I will respect the secrets which are confided in me, even after the patient has died. I will maintain by all the means in my power, the honor and the noble traditions of the medical profession.

My colleagues will be my brothers.

I will not permit considerations of religion, nationality, race, party politics or social standing to intervene between my duty and my patient. I will maintain the utmost respect for human life from its beginning even under threat and I will not use my medical knowledge contrary to the laws of humanity. I make these promises solemnly, freely and upon my honor

Medical Journal

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 23 (2) · 2018

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD. PhD

Redaktorët

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

Editors

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

Këshilli Redaktues

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

Bordi Këshillëdhënës

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

Sekretariati i redaksisë

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

Këshilli Botues

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

Dizajni & Pamja

Aleksandar Kostadinovski

Shtypur në

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë
Revista shperndahet falas

Advisory Board

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

Editorial Secretariat

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

Editorial Council

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

Design & Layout

Aleksandar Kostadinovski

Printed in:

Print House "Pruf Print", Skopje

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

СКРИНИНГ МЕТОДИ ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА – НАШИ ИСКУСТВА ВО ПОСЛЕДНИТЕ ПЕТ ГОДИНИ

Ивчев Ј.

ГООБ “8-ми Септември” – Скопје

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 127-133

РЕЗИМЕ

Вовед: Карциномот на простата е најчестиот карцином кај машката популација, после малигните заболувања на кожата. Во просек во светот кај еден од девет мажи се дијагностицира карцином на простата во тек животот. Заболувањето најчесто се јавува на возраст над 65 години и тоа во просек кај 6 од 10 пациенти кај кои се направени скрининг методи за рано откривање. Простатичниот карцином е на второ место по смртност кај мажите после карциномот на белите дробови (1). Во последните три години основните скрининг методи: дигиторекталниот преглед (ДРП) и простата специфичниот антиген (Prostate Specific Antigen-PSA) се дополнети со одредувањето на т.н. индекс PHI (Prostate Health Index) и МР (Магнетна резонантна спектроскопија), со кои значително се лимитира индикацијата за трансректална ултрасонографска биопсија на простатичната жлезда кај пациентот со ниво на PSA од 4 до 10 нг/мл.

Цел: Утврдување на процентот на позитивен наод на карцином на простата и степенот на малигнитет кај ТРУС биопсии изведени во нашата установа во последните пет години. Утврдување на улогата и потребата од рутинско одредување на изоформите на PSA (fPSA, (-2)pPSA, (-7)pPSA) и PHI во поставувањето на индикација за биопсија и ребиопсија кај пациенти со покачени вредности на PSA од 4-10 нг/мл. Кај сите пациенти шест недели после направената радикална простатектомија одреден е т.н. nPSA (nadir PSA), со цел да се утврди ефикасноста на оперативниот третман.

Материјал и методи: Направена е анализа на 578 трансректални ултрасонографски биопсии на простата направени последните пет години на Одделението за урологија во ГОБ “8-ми Септември” во Скопје. Пациентите се класифицирани според вредностите на ПСА пред биопсијата, добиените патохистолошки наоди од биопсијата и следењето на PSA индикаторите после направената радикална простатектомија. Како посебна испитувања група користени се пациенти со вредности на PSA помеѓу 4 и 10 нг/мл, кај кои пред ТРУС биопсијата одреден е индексот PHI. Кај сите 238 направени радикални простатектоми одреден е nPSA (nadir PSA), шест недели после операцијата.

Резултати: Од вкупно 578 направени ТРУС биопсии на простата позитивен патохистолошки наод за карцином на простата добиен е кај 233 или 40,3% од пациентите. Кај поголемиот број од нив (112 или 48%) добиен е Gleason scor 3+3 (6). PHI индексот користен во испитувата група го предвиде карциномот кај 76,6% од биопсираните пациенти. Кај 185 односно 77,7% од вкупно 238 направени радикални простатектомии последните пет години на нашето одделение, контролниот nPSA (nadir PSA) после првите шест недели од операцијата изнесувал до 0,1нг/мл, што укажува на фактот дека радикалната простатектомија е сеуште метода на избор во лекувањето на рано откриениот карцином на простата.

Заклучок: Обавезното воведување на скрининг дијагностика за рано откривање на карциномот на простата кај мажи над 50 години е основен предуслов за навремено лекување. Воведувањето на рутинска анализа на изоформите на PSA (fPSA, (-2)pPSA, (-7)pPSA) и PHI-индексот, кај пациенти со гранични вредности на PSA од 4-10нг/мл, значително би го намалило бројот на непотребно направени ТРУС биопсии на простата во нашата популација. Воведувањето на рутинска MRI-спектроскопија и т.н. Фузиона имиџинг водена биопсија (Fusion Imaging Guided Biopsy) би овозможила многу попрецизно и навремено дијагностицирање на карциномот во неговата рана фаза. Постоперативниот наод на nPSA до 0,1нг/мл, кај 77,7% од пациентите, ја потврдува радикалната простатектомија сеуште како метод на избор во лекувањето на рано откриениот карцином на простатичната жлезда.

Клучни зборови: Карцином на простата, TRUS – биопсија на простата, PSA, fPSA, (-2)pPSA, (-7)pPSA, PHI, Fusion Imaging Guided Biopsy, радикална простатектомија.

ВОВЕД

Карциномот на простата е најчестиот карцином кај машката популација, после малигните заболувања на кожата. Секоја година само во САД се откриваат 164 690 нови случаи а околу 29 430 завршуваат со смртен исход. Во просек во светот кај еден од девет мажи се дијагностицира кацином на простата во тек животот. Заболувањето најчесто се јавува на возраст над 65 години и тоа во просек кај 6 од 10 пациенти кај кои се направени скрининг методи за рано откривање. Простатичниот карцином е на второ место по смртност кај мажите после карциномот на белите дробови (1). Со воведувањето на скрининг тестовите за рано откривање на овој вид на карцином од почетокот на 1990-тите години смртноста е намалена за 40-50 % (2). Во последниве години основните скрининг методи: Дигиторекталниот преглед (ДРП) и Простата специфичниот антиген (Prostate Specific Antigen-PSA) се дополнети со одредувањето на т.н. индекс PHI (Prostate Health Index), МР (Магнетна резонантна спектроскопија) и РСА3-уринарен тест, со кои значително се лимитира индикацијата за трансректална ултрасонографска биопсија на простатичната жлезда кај пациентот со PSA од 4 до 10 нг/мл. Во просек кај 33% од пациентите кај кои е направена ТРУС биопсија на простата индицирана врз основа на покачени вредности на PSA, PHI и МР, добиен е наод на бенигна простатична хипертензија (БПХ), кај 25% добиен е наод на карцином на простата а кај повеќе од 20% индицирана е ребиопсија (3).

Простата специфичниот антиген (PSA) или хуман Каликреин-3, претставува протеолитички ензим со серин-протеазна активност кој се лачи од колумнарниот епител на простатичното ткиво и учествува во коликацијата на сперматичната течност. PSA се синтетизира како “проPSA” – протеин составен од 261 аминокиселина. После дисоцијација на 17 аминокиселини преминува во форма на “проPSA”-human kalikrein 2, која заедно со неговиот изомер -human kalikrein 4 го формираат активниот PSA, со 237 аминокиселини. PSA, како основен серумски тумор маркер, преобладажно се лачи од простатичното ткиво а во мали количини се секретира од плунковите жлезди, панкреас и градните жлезди. Тоталниот PSA се состои од протеолитички активниот слободен PSA (free PSA, fPSA) и т.н врзан PSA (cPSA) врзан за алфа-1 антихимотрипсин, кој опфаќа 60-90% од tPSA. fPSA опфаќа 5-40% од tPSA, при што вредностите <10% се

асоцирани со висока веројатност за карцином (над 56%) а вредностите >25% се асоцирани со висока веројатност за бенигна хипертрофија. Најновите студии укажуваат на користење на три изоформи на слободен PSA како скрининг маркери за рано откривање на карциномот на простата: инактивен PSA или т.н. proPSA, асоциран со неопластичниот процес и двете изоформи – BPSA (Nicked PSA) и инактивен PSA (iPSA), кои се асоцирани со БПХ. Нормални вредности на PSA се движат од 0-4нг/мл. Во досегашната пракса сеуште најголем дијагностички проблем претставуваат пациентите кои имаат PSA помеѓу 4 и 10 нг/мл. Кај овие пациенти годишниот пораст на PSA, т/н. total PSA velocity (ng/ml/year) изнесува 0,75 ng/ml.

Последните три години т.н. ProPSA(pPSA), односно прекурзорот на PSA, кој содржи 244 аминокиселини и се секретира од периферното малигно ткиво на простатичната жлезда, се користи како значаен маркер за предвидување на малигниот процес. Најчесто се дефинира како (-7)pPSA, но неговата субфракција (-2) pPSA или p2PSA, се смета за најспецифичен маркер, кој се јавува кај карциномот на простата (4).

Простатичниот здравствен индекс (Prostate Health Index -PHI), е математички коефициент добиен преку формулата: $p2PSA/fPSA/\sqrt{tPSA}$, и претставува уште еден маркер за предвидување на почеток на малигни процес и индикација за ТРУС биопсија на простатичната жлезда. Истиот не се менува со возраста на пациентот, но во досегашните научни студии заедно со p2PSA, се покажа како многу значаен тумор маркер за рано откривање на карциномот на простата (5).

Постоперативното следење на пациентот започнува шест недели после направената радикална простатектомија со одредување на нивото на tPSA или т.н nPSA (nadirPSA) и истиот треба нормално да изнесува до 0,1 нг/мл. Вредностите на nPSA од 0,2-0,3нг/мл индицираат понатамошен онколошки третман на оперираните пациенти (4).

ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. Утврдување на процентот на позитивен наод на карцином на простата и степенот на малигнитет кај ТРУС биопсии изведени во нашата установа во последните пет години.
2. Утврдување на улогата и потребата од рутинско одредување на изоформите на PSA (fPSA,(-2)pPSA, (-7)pPSA и PHI во поставувањето на индикација за

биопсија и ребиопсија кај пациенти со покачени вредности на PSA од 4-10 нг/мл.

3. Утврдување на nPSA (nadir PSA) кај сите пациенти шест недели после направената радикална простатектомија со цел да се утврди ефикасноста на оперативниот третман.

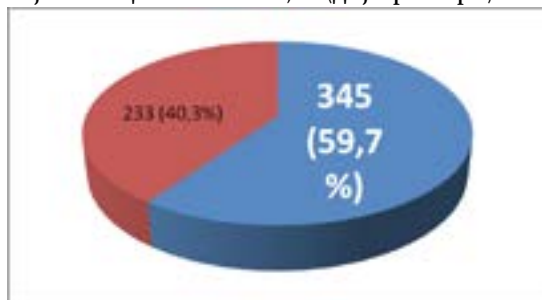
4. Уврднување на пет годишно преживување кај пациентите после направена радикална простатектомија во нашата установа.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Направена е анализа на 578 трансректални ултрасонографски биопсии на простата направени последните пет години на Одделението за урологија во ГОБ “8-ми Септември” во Скопје. Пациентите се класифицирани според вредностите на ПСА пред биопсијата, добиените патохистолошки наоди од биопсијата и следењето на PSA индикаторите после направената радикална простатектомија. Како посебна испитувања група користени се пациенти со вредности на PSA помеѓу 4 и 10 нг/мл, кај кои пред ТРУС биопсијата одреден е индексот РН1. Кај сите 238 направени радикални простатектоми одреден е nPSA (nadir PSA), шест недели после операцијата и утврден процентот на петгодишното преживување. Податоците статистички се обработени со одредување на средна вредност, процентуална застапеност, табеларен и дијаграмски приказ на добиените резултати.

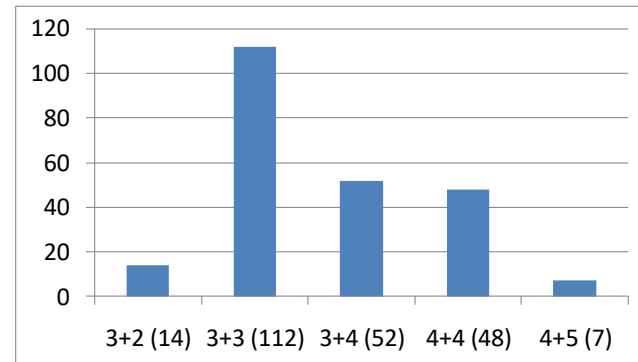
РЕЗУЛТАТИ

На одделението за урологија во ГОБ “8-ми Септември” во Скопје во последните пет години направени се вкупно 578 ТРУС биопсии на простата. При тоа позитивен патохистолошки наод за карцином на простата добиен е кај 233 или 40,3% од пациентите а наод на бенигна простатична хиперплазија добиен е кај 345 пациенти или 59,7% (дијаграм бр.1).



Дијаграм бр.1 - процент на позитивен и негативен наод на карцином од вкупно 578 ТРУС биопсии на простата

Кај најголемиот број од нив (112 или 48%) добиен е Gleason scor 3+3(6), кај 52 (22,3%) најден е скор 3+4(7), кај 48 (20,6%) најден е скор 4+4(8), кај 7(3%) најден е high grade карцином со Gleason scor 4+5(9) а кај 14(6%) од пациентите најден е добро диференциран аденокарцином Gleason scor 2+3(5), (дијаграм бр.2).



Дијаграм бр.2 - Приказ на позитивен наод за карцином од ТРУС биопсиите на пациентите според Gleason-овата класификација РН1 индексот како маркер за индицирање на ТРУС биопсија на простатичната жлезда, кај пациенти со вредности на PSA кои се движеа помеѓу 4 и 10 нг/мл, беше користен во 30 случаи. При тоа истиот во испитуваната група го предвиде карциномот кај 76,6% од биопсираните пациенти. Од шест пациенти со вредности на РН1 од 27-35,9 односно со 16,8% веројатност за карцином, кај 3 пациенти се доби позитивен наод, од шест пациенти со РН1 помеѓу 36,0-54,9 или 33,3% веројатност за малигнитет исто така кај 3 пациенти се доби позитивен наод а од 18 пациенти со вредности на РН1 >55,0 или веројатност за карцином над 50,1%, се доби позитивен наод кај 16 пациенти (табела бр.1).

Вредности на РН1	Веројатност за карцином	Број на пациенти	Позитивен ПТХ резултат за карцином
0-26,9	9,8%	0	
27-35,9	16,8%	6	3
36,0-54,9	33,3%	6	4
> или = 55,0	50,1%	18	16

Табела бр.1 - Позитивен наод на РН1-индексот кај 76,6% од пациентите со ТРУС биопсија на простата

Во последните пет години на уролошкото одделение направени се вкупно 238 отворени радикални простатектомии. Од нив кај 185 односно 77,7% од пациентите, контролниот nPSA (nadir PSA) после првите шест недели од операцијата изнесувал до 0,1нг/мл, поради што кај истите понатамошниот третман се состои само од континуирано следење (watchfull therapy) на туморските маркери, редовни ултрасонографски прегледи, МР на мала карлица

и абдомен и скен на коски шест месеци после операцијата, без хормонална или друг вид на терапија. Просечната старост на оперираните пациенти е 66,8 години, просечен број на болнички денови 8,9 а процентот на пет годишното преживување на оперираните пациенти кај кои вредностите на PSA пред операцијата биле помеѓу 4 и 10 нг/мл изнесува 89,3% (табела бр.2).

Број на радикални простатектомии во последните 5 години	Просечна старост на пациентите	Просечен број на болнички денови	Процент на 5 годишно преживување
238 пациенти	66,8 години	8,9	89,3%

Табела бр.2 – Вкупен број на радикални простатектомии, просечна возраст, просечен број на болнички денови и процент на пет годишно преживување на оперираните пациенти.

ДИСКУСИЈА

Со воведувањето на PSA како маркер за рано откривање на карциномот на простата, поставување на индикација за трансректална ултразвучна биопсија (ТРУС) и за постоперативно следење, сегашниот процент на ново откриени пациенти со ограничен карцином на простата е проценет на околу 70 до 80%, во споредба со 20 до 30% пред неговата употреба, а во комбинација со дигиторекталниот преглед бројот на новооткриени ограничени карциноми е зголемен за 16 до 18 % (6).

Иако одредени студии покажуваат дека експресијата на PSA кај ткивото на ракот на простата се намалува со зголемување на Gleason score-от, сепак нивоата на PSA во серумот останале пропорционални со обемот, Gleason score-от и фазата на малигнитетот. Ова зголемување на серумскиот PSA може да се објасни со зголемено ослободување на PSA секундарно од зголемениот дезорганизиран простатичен епителиум кај карциномите со повисок степен. Мултиинституционална студија, која вклучила повеќе од 4000 пациенти ја потврдила линеарната поврзаност помеѓу нивоата на PSA и фазата на туморот. Кај само 9% од пациентите со PSA > 50 ng / ml е најден ограничена процес во однос на 64% од пациентите со PSA <4 ng / ml (7).

Како посебен дијагностички проблем претставува поголемиот процент на пациенти чии вредности на PSA се движат помеѓу 4 и 10 нг/мл, кај кои се потребни дополнителни скрининг методи како МР и ТРУС биопсија, со цел да се превенира и навремено

дијагностицира малигниот процес. Поради тоа денес се повеќе се користат т.н. изоформи на PSA, пред се: fPSA, (-2)pPSA, (-7)pPSA, cPSA и PHI index (8,9,10)

Во оваа студија се гледа дека од вкупно 578 направени ТРУС биопсии најголемиот процент од пациентите кои се јавиле во нашата установа поради одредени дизурични тегоби, односно 77,7% имале PSA помеѓу 4-10нг/мл, поради што кај нив сме индицирале дополнителни скрининг методи за рано откривање на карцином на простата (PHI-index и МР на простата).

Магнетната резонанца (MRI) се повеќе се користи за откривање на рак на простата, особено по првична негативна биопсија. Според досегашни објавени студии во кои е направена споредба помеѓу резултатите добиени од т.н. секстант или системска ТРУС биопсија и т.н. таргетирана ТРУС биопсија со магнетна резонанца, севкупно, карцином на простата е откриен кај 63%. Биопсијата при која е користена комбинирана слика на ултразвук и магнетна резонанца открила значително повеќе карциноми во однос на истите користени поединечни биопсии (72.9% наспроти 56.9% и 53.8%, соодветно, $p = 0.03$) (11,12,13,14,15).

Во недостаток од посебен програм за т.н. фузионо водена биопсија со која преку поклопување на ултрасонографскиот и МР имиџинг се извадува ТРУС биопсија, кај поголемиот број од нашите пациенти пред изведувањето на биопсијата направена е МР спектроскопија на простатичната жлезда, со цел да се овозможи попрецизно земање на примероци од суспектните зони на простатичното ткиво. При тоа од дијаграмот може да се види дека кај поголем процент од биопсиите (112 или 48%) добиен е патохистолошки наод на карцином на простата со Gleason scor 3+3(6) и 14 (6%) со Gleason scor 3+2 (5), со што малигниот процес е откриен во фаза на ограничен операбилен тумор.

Индексот на здравствена заштита на простата (PHI), кој неодамна е одобрен во САД, Европа и Австралија, претставува математичка формула која ги комбинира вкупниот PSA, слободниот PSA и [-2] proPSA. Во раните 1990-ти години, неколку студии покажаа дека поголем процент на слободен PSA (fPSA) кој циркулира во неврзаната форма укажува на поголема веројатност за постоење на бенигна простатична хиперплазија, а не на карцином на простата (16,17,18).

Индексот за здравствена заштита на простатата (PHI) е нова формула која ги комбинира сите три форми (вкупно PSA, слободна PSA и p2PSA) во еден резултат

што може да се користи како индикатор во клиничкото одлучување (19). Интуитивно, оваа формула има смисла, бидејќи мажите со повисоки вкупни PSA и p2PSA со понизок слободен PSA имаат поголема веројатност да имаат карцином на простата (19,20). Во 2011 година Каталона и неговите колеги објавија резултати од големо мултицентрично испитување на PHI за откривање на рак на простата кај 892 мажи со вкупни нивоа на ПСА од 2 до 10 нг / мл и нормално дигито ректален наод (DRE) кои биле подложени на биопсија на простата. Средните PHI резултати биле 34 и 49 за мажи со негативни и позитивни биопсии, соодветно. Во 80-95%, PHI имал поголема специфичност за разликување на рак на простата во споредба со PSA или процент на слободен PSA (% fPSA). Иако PHI тестот е одобрен од страна на американската администрација за храна и лекови само во опсегот на PSA од 4-10 ng / ml, оваа студија покажува дека PHI може да се користи при опсег на PSA од 2-10 ng / ml (21,19,20).

Во нашата студија PHI индексот е користен во 30 случаи и истиот дал точност на предвидување на малигнитет кај 77,6%, што приближно се совпаѓа со досегашните објавени студии. Поради тоа PHI треба да се смета како дел од стандардна уролошка метода за индицирање на биопсијата, стратификација на ризикот и селекција на третманот на карциномот на простата.

PSA маркерот и неговите изоформи се многу значајни и во постоперативното следење на пациентите со карцином на простата. Така одредувањето на т.н. nPSA(nadirPSA) најниската вредност на PSA, која се одредува шест недели после изведената радикална простатектомија, претставува индикатор за понатамошниот третман на пациентот (4).

Во нашата студија контролниот nPSA изнесувал 0,1нг/мл кај 77,7% од оперираните пациенти, поради што третманот на истите се состои само од редовно следење на туморските маркери, ултрасонографски преглед и МР на простата.

Постоперативното преживување е директно асоцирано со Gleason-овиот скор. Според податоците дадени во научни студии пациентите со Gleason score 3 или помалку од 3, имаат 93-95% 10-15 годишно преживување, пациенти со Gleason score од 4-6 имаат 82-90% преживување а пациенти со Gleason score над 7 имаат 71-82% преживување (22,23). Постоперативното пет годишно преживување кај нашите пациенти со

предоперативни вредности на PSA меѓу 4 и 10 нг/мл изнесува 89,3%, и истиот не отстапува значајно од податоците дадени во светската литература.

ЗАКЛУЧОК

Воведувањето на задолжителна скрининг дијагностика за рано откривање на карцином на простата кај мажи над 50 години во нашиот здравствен систем преку воведување на редовни прегледи кои се состојат од дигиторектален преглед, тумор маркери tPSA, fPSA и cPSA и ултрасонографски преглед на простата, значително би го намалил морбидитетот и mortalitetот од ова многу често малигно заболување.

Воведувањето на рутинска анализа на изоформите на PSA(fPSA,(-2)pPSA,(-7)pPSA и PHI-индексот, кај пациенти со гранични вредности на PSA од 4-10нг/мл, значително би го намалило бројот на непотребно направени ТРУС биопсии на простата во нашата популација.

Воведувањето на рутинска MRI-спектроскопија и т.н. Фузиона имиџинг водена биопсија (Fusion Imaging Guided Biopsy) би овозможила многу попрецизно и навремено дијагностицирање на карциномот во негова рана фаза.

Постоперативниот наод на nPSA до 0,1нг/мл, кај 77,7% од пациентите, ја потврдува радикалната простатектомија сеуште како метод на избор во лекувањето на рано откриениот карцином на простатичната жлезда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002:3003-3024. J Urol. 2012; 188: 1659, 1732-1738
2. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002:3055-3079. Turk J Urol. 2014 Jun; 40(2): 82-88.
3. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al: A multicenter study of (-2)pro-prostate-specific antigen combined with prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate-specific antigen range. J Urol 2011 May; 185:1650-1655. Can Urol Assoc J. 2017 Sep; 11(9): E330-

- E337.
4. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:15–36. *Biomed Rep.* 2016 Mar; 4(3): 263–268.
 5. Catalona W, Bartsch G, Rittenhouse H., Evans C., Linton H., Amirkhan A., et al. (2003) Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 170: 2181–2185.
 6. Catalona W, Partin A., Sanda M., Wei J., Klee G., Bangma C., et al. (2011) A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 185: 1650–1655. *JAMA.* 2015 Jan 27; 313(4): 390–397.
 7. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(2):323–328.
 8. Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N, Sugimura K. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(3):625–631.
 9. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2006;241(2):449–458.
 10. Villeirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, De Meerleer GO. A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. *Eur J Radiol.* 2010;73(2):352–356.
 11. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA.* 1993;270:948–954. doi: 10.1001/jama.270.8.948.
 12. Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer.* 1991;68:2060–2063.
 13. Loeb S, Catalona WJ: The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014 Apr; 6(2): 74-77.
 14. Catalona WH, Coffey DS, Karr JP, editors. New York Elsevier. 1989. Pp. 161-71. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1850-7.
 15. Pecoraro V, Roli L, Plebani M, et al: Clinical utility of the (-2)proPSA and evaluation of the evidence: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2015 Nov 26.
 16. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Jr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1987;138:92–98.
 17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wujno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997;277:1445–1451.

SCREENING METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF THE PROSTATE CANCER - OUR EXPERIENCES IN THE LAST FIVE YEARS

Ivchev J¹

¹General City Hospital "8th September" - Skopje

ABSTRACT

Introduction: Prostate carcinoma is the most common cancer in the male population after malignant skin disease. On average, in one in nine men, prostate cancer is diagnosed during the lifetime. Most common the disease occurs at the age over 65 years, average in 6 out of 10 patients who have undergone screening methods for early detection. The prostatic cancer is second in terms of mortality in men after the lung cancer (1). In the last decade, the basic screening methods: Digitorectal examination (DRP) and Prostate Specific Antigen (PSA) are supplemented by the determination of the so-called Prostate Health Index and MR (Magnetic Resonance Spectroscopy), which significantly limits the indication of transrectal ultrasonographic biopsy of the prostatic gland in patients with a PSA level of 4 to 10 ng / ml. On average, in 33% of the patients the TRUS prostatic biopsy based on elevated PSA, PHI and MR values, showed benign prostatic hypertension (BPH), and in 20% revealed indication for rebiopsy (2).

Aim: Determining the percentage of positive findings of prostate cancer and the degree of malignancy in TRUS biopsies performed at our ward in the last 5 years. Determining the role and necessity of routine determination of PSA isoforms (fPSA, (- 2) pPSA, (-7) pPSA and PHI in setting an indication for biopsy and rebiopsy in patients with raised PSA values of 4-10 ng / ml . In all patients, 6 weeks after radical prostatectomy, the so-called nPSA (nadir PSA) is determined, in order to determine the effectiveness of the operative treatment.

Material and methods: An analysis of 578 transrectal ultrasonographic biopsies of the prostate made in the last five years at the Department of Urology in the City General Hospital "8th September" in Skopje has been performed. Patients are classified according to the PSA pre-biopsy values, pathological histopathological findings from the biopsy, and follow-up of PSA indicators after radical prostatectomy. As a separate trial group, patients with PSA values between 4 and 10 ng / ml were used, in which the PHI index was determined before the TRUS biopsy. In all 238 radical prostatectomies, nPSA (nadir PSA) was determined, 6 weeks after surgery.

Results: Out of a total of 578 TRUS biopsies made of prostate a positive pathohistological finding for prostate cancer was obtained in 233 or 40.3% of patients. For most of them (112 or 48%), Gleason score 3 + 3 (6) was obtained. The PHI index used in the trial group predicted cancer in 76.6% of biopsied patients. In 185 or 77.7% of the total of 238 radical prostatectomies made in the last 5 years at our department, the control nPSA (nadir PSA) after the first 6 weeks of operation was up to 0.1ng / ml, indicating that radical prostatectomy is still a method of choice in the treatment of early stage of the prostate cancer.

Conclusion: The appealing introduction of screening diagnostics for the early detection of prostate cancer in men over 50 is the basic precondition for timely treatment. The introduction of a routine analysis of PSA isoforms (fPSA, (- 2) pPSA, (-7) pPSA and PHI index, in patients with PSA of 4-10 ng / ml, would significantly reduce the number of unnecessary TRUS biopsies of the prostate in our population. The introduction of routine MRI spectroscopy and the so-called Fusion Imaging Guided Biopsy would allow for much more precise and timely diagnosis of cancer at its early stage. The post-operative finding of nPSA to 0.1g / ml, in 77.7% of patients, confirms radical prostatectomy as yet of the method of choice in the treatment of early stage of the prostatic cancer.

Key words: Prostate cancer, TRUS - prostate biopsy, PSA, fPSA, (-2) pPSA, (-7) pPSA, PHI, Fusion Imaging Guided Biopsy, radical prostatectomy.

CERVICAL CANCER INCIDENCE IN ALBANIA AND PATIENTS' CHARACTERISTICS DURING 2002 – 2010

Euglent Hoxha¹

¹Oncology Hospital, 'Mother Theresa' University Hospital Center. Rruga e Dibrës, Tirana, Albania.

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 134-138

ABSTRACT

Objective: To assess the incidence of cervical cancer in Albania and evaluate the distribution of patients' characteristics among cervical cancer patients.

Methods: Records of patients newly diagnosed with cervical cancer at the Oncology Hospital, 'Mother Theresa' University Hospital Center in Albania during 2002-2010 were included to the study. Crude incidence rate was defined as number new of cervical cancer cases in a year per 100,000 female inhabitants.

Results: There were 760 patients diagnosed with cervical cancer during 2002 – 2010. The incidence rates ranged from 4.11 in 2002 to 7.54 in 2010, averaging a crude incidence rate of 5.64 or an age – standardized rate of 5.07. The average incidence rate for urban women was five times higher than the average incidence rate for rural women ($p < 0.0001$). Incidence rates were higher among women 40 – 54 years of age.

Conclusions: Although Albania has one of the lowest incidence rates of cervical cancer in Europe, comparison with the incidence rate during 1992-1995 shows an increase of this rate in Albania. Higher incidence rate among urban women indicates a higher need for screening and prevention measures in this group of women. Tools such as enhancement of women's participation to the national cervical cancer screening program, implementation of a national Human Papilloma Virus (HPV) vaccination program, and education efforts towards recognizing the risk factors and symptoms of this disease are suggested to minimize the risk of cervical cancer.

Keywords: incidence, cervical cancer, Albania.

INTRODUCTION

Invasive uterine cervical cancer is a preventable cancer because of its long preinvasive state, because of screening programs and because of the effectiveness of the treatment of preinvasive lesions (1). However, uterine cervical cancer (cervical cancer) is one of the five most common cancers worldwide according to the World Health Organization's report of cancer in the world (2).

There are many risks factors for cervical cancer. It has been determined that infection with Human Papilloma Virus (HPV) is involved in the development of cervical cancer and almost all cervical cancer cases are caused from HPV (3,4). In order for the HPV infection to progress to cancer, other cofactors are also needed (4). Tobacco smoking, high parity, long-term hormonal contraceptive use and HIV co-infection are confirmed cofactors (4).

Because HPV is transmitted during sexual intercourse,

the risk for cervical cancer is higher in patients who have their first intercourse at a younger age or in those who have a greater number of sexual partners (5).

Most cervical carcinomas originate at the columnar – squamous epithelial junction and may involve the outer squamous cells as well as inner glandular cells (6). The most common variety of cervical cancer is squamous cell carcinoma (1). Depending on the degree of cancer invasion, four clinical stages of uterine cervical cancer have been defined, from stage I to IV, and each stage is further defined into sublevels A and B, i.e. IA or IB depending on the degree of cancer invasion (6).

According to the International Agency for Research on Cancer, cervical cancer in Albania is among the ten most frequent cancers in women, and among top ten cancers with the highest mortality (7). A study has reported that the incidence of cervical cancer in Albania was estimated

3.5 patients per 100,000 females during 1991-1995 (8). Little evidence exists regarding the epidemiology of cervical cancer in Albanian women in the recent years. Therefore, the objective of this study is to assess the incidence of cervical cancer in Albania and evaluate the distribution of sociodemographic characteristics among cervical cancer patients.

METHODS & MATERIAL

Records of patients newly diagnosed with cervical cancer at the Gynecology Unit at the Oncology Hospital, 'Mother Theresa' University Hospital Center during 2002-2010 were included to the study.

Data on patients' characteristics such as age, residence, parity, cancer histopathology, duration of symptoms and their diagnosis were recorded. Incidence was defined as the number of new cases presented in a year.

Crude incidence rate was defined as the number of new cervical cases in a year per 100,000 female inhabitants. Yearly number of female inhabitants in Albania was obtained from the published census data released from the Institute of Statistics in Albania (9).

Age-specific incidence rate was defined as the number of new cervical cancer cases diagnosed for each age group in a year. Age-specific incidence rates were calculated for each year of the study period. The age groups were defined as follows: less than 30 years old, 30 - 34 years old, 35 - 39 years old, 40 - 44 years old, 45 - 49 years old, 50 - 54 years old, 55 - 59 years old, 60 - 64 years old, 65 - 69 years old, 70-74 years old, 75-79 years old and greater than 79 years old. In our data there were no patients older than 79 years or younger than 25 years. An average of the age-specific incidence rates was calculated for each age-group during the study period.

Crude incidence rates and age-specific incidence rates were both adjusted to age-standardized incidence rates according to the world standard population as defined by Segi and Doll (10). The method of direct age standardization was used (10). This standardization of incidence rates according to the world standard population allows comparison of incidence rates across different countries, by taking into account the varying age distributions among populations.

Patients' residence was determined and incidence rates of patients living in urban and rural areas were estimated. A t-test was conducted to evaluate whether there is a

difference in yearly incidences among rural and urban women through 2002 - 2010.

RESULTS

There were 760 patients diagnosed with cervical cancer during 2002 - 2010. Annual number of these patients ranged from 31 to 55. About 64% (n = 484) of patients are diagnosed with stage II cervical carcinoma, and 25% (n = 196) with stage III carcinoma. Patients diagnosed with stage I carcinoma accounted for approximately 11% (n = 80) of all patients.

Almost all stage I cancer patients had stage IB cancer. Of stage II cervical cancer patients, 34.3% (n = 166) were diagnosed with stage IIA cancer and 65.7% (n = 318) were diagnosed with stage IIB. Approximately 99% (n = 194) of stage III cervical cancer patients were diagnosed with stage IIIB cervical cancer.

Majority of patients (83%, n = 631) lived in urban areas and 93% (n = 707) of all patients had squamous carcinoma. About 64% (n = 486) of patients had 2-4 pregnancies and 22% (n = 167) had 6-9 pregnancies in their life. About 51% (n = 388) of patients had the symptoms for 1 - 5 months prior to their first visit in the Oncology department and about 41% (n = 312) of patients had symptoms for 6 - 12 months.

The average age of the patient population was around 50 years. The majority of patients (66%, n = 502) were between 40 and 59 years old. About 16% (n = 122) of the patients were younger than 40 years old. About 18% (n = 137) were 60 years old or older. Age range of the patients ranged between 25 and 79 years old.

Crude incidence rates and their age-standardized rates were calculated for the period from 2002 to 2010 (table 1). The incidence rates ranged from 4.11 patients per 100,000 female inhabitants in 2002 to 7.54 patients per 100,000 female inhabitants in 2010, averaging yearly 5.64 patients per 100,000 female inhabitants during the study period (crude incidence rate). The crude incidence rates were age-standardized, ranging from the lowest incidence rate of 3.95 in 2002 to the highest rate of 6.22 in 2010; average age-standardized incidence rate is 5.07 patients per 100,000 females.

Year	Incidence	Crude incidence rate per 100,000 females	Age - standardized incidence rate (per 100,00 females - world standard population)
2002	63	4.11	3.95
2003	80	5.24	5.10
2004	87	5.72	5.44
2005	68	4.50	4.21
2006	90	5.98	5.59
2007	96	6.43	5.55
2008	91	6.15	5.20
2009	75	5.11	4.36
2010	110	7.54	6.22

Table 1. Crude incidence rates and age-standardized incidence rates during 2002 - 2010

Crude and age - standardized incidence rates were presented graphically as below (figure 1):



Figure 1. Incidence rates of cervical cancer in Albania, 2002 - 2010. Numbers above the bars represent crude incidence rates.

Incidence rates were also calculated separately for women living in rural and urban areas as shown in figure 2 .

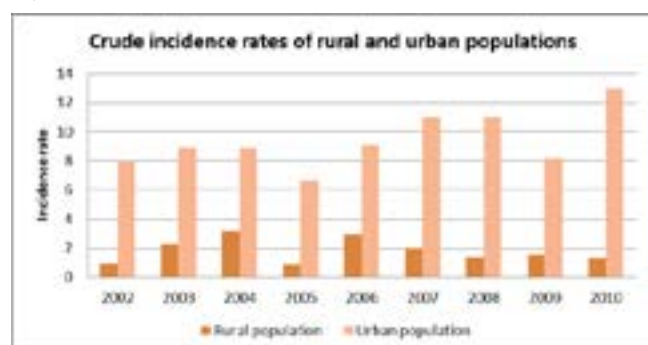


Figure 2. Incidence rates of rural and urban populations Average incidence rate among women living in rural areas was 1.82 and 9.38 living in urban areas during 2002-2010. A t-test revealed a statistically significant difference between yearly incidence rates of rural and urban women ($p < 0.0001$).

Averages of age-specific incidence rates (per 100,000 female inhabitants) were calculated for the study period

and these rates were age-standardized according to the Segi-Doll world standard population (figure 3).

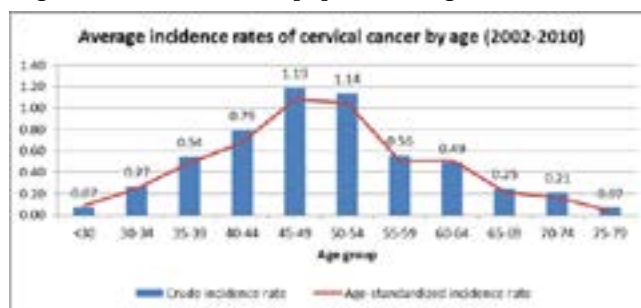


Figure 3. Average incidence rates of cervical cancer by age during 2002 - 2010. Numbers above the bars represent crude incidence rates.

The greatest age-standardized incidence rates belong in the 40-49 and 50-54 age groups with incidence rate of 1.08 and 1.05, respectively. The lowest incidence rates are 0.09 and 0.04 in the age group of less than 30 years olds and greater than 79 years olds, respectively.

DISCUSSION

The objective of this study was to evaluate the incidence of cervical cancer in Albania and the demographic characteristics of cervical cancer patients.

During the study period, more than half of the patients had stage II cervical cancer, and a quarter had stage III cervical cancer. About one in ten patients had stage I cervical cancer, meaning that very few women are diagnosed at an early stage of the disease. Almost half of the patients had symptoms for one to five months prior to their first visit, and about 41 % of patients had their symptoms for six to 12 months prior to their first visit. An earlier diagnosis contributes to treatment at an earlier stage, thus increasing the chances of survival (11). Therefore, educational efforts in teaching women how to recognize symptoms and signs of cervical cancer and when to seek medical care would enable women to treat cervical cancer at earlier stages.

The average incidence rate for urban women throughout the study period was five times greater than the average incidence rate for rural women. Given that the major cause of cervical cancer is infection with HPV, a greater educational effort toward prevention of HPV infection targeting women living in urban areas would be appropriate.

Almost all patients had squamous carcinoma; this type of cancer is reported to be the most commonly found histopathologic type (1). Most patients were pluriparous,

having more than one pregnancy in their life; high parity is considered a cofactor for cervical cancer (12).

The average crude incidence rate was 5.64 for 100,000 female inhabitants for 2002-2010 period (or age-standardized incidence rate 5.07). An earlier study found that during 1991-1995, the average crude incidence in Albania for cervical cancer was 3.5 females per 100,000 female inhabitants (8). Thus, compared to the 1992-1995 period, the incidence has increased by approximately 61% in Albania.

Cervical cancer incidence (age-standardized) in WHO Europe Region in 2012 was 11.2 (in 100, 000 females) according to International Agency for Research on Cancer (IARC) (13).

Of Albania's neighboring countries, Greece and Italy had the lowest incidence rates of 5.2 and 6.7, respectively, while Macedonia had an incidence rate of 12.4 and Montenegro had one of the highest incidence rates in Europe, 20.2 (13). Comparatively, incidence rates of cervical cancer in Albania remain one of the lowest in Europe (behind Switzerland, Malta, Cyprus and Finland) (8); however incidence rates in Albania appear to have increased since 1991-1995 period.

Although the rates of cervical cancer in Albania are lower than those in other European countries, the assessed impact of this disease is significant. IARC reports that, in 2012, cervical cancer was the seventh most common cancer in Albania, and was also the seventh cancer with the highest mortality (13). Considering the morbidity, mortality and the increasing incidence rate of cervical cancer, it is necessary to take measures to further lower and prevent an increasing trend of incidence rate in Albania. Screening for HPV and for cervical cancer are crucial steps for the early treatment of cervical cancer (14, 15). There is a national program for cervical cancer screening in Albania, however according to a survey only 1.5% of participants reported to have ever had a Pap smear (14). Increasing awareness on cervical cancer among women would increase the number of women benefiting from the national screening program. Furthermore, implementation of a national HPV vaccination program in Albania would reduce infection with HPV in women, eliminating the major cause of cervical cancer.

CONCLUSIONS

The average age-standardized incidence rate was 5.07 for 100,000 female inhabitants during 2002-2010. When

compared to other neighboring countries and Europe, Albania has one of the lowest incidence rates of cervical cancer. However, when compared to the incidence rate during 1992-1995 in Albania, the incidence rate has increased by 61%. The age of women mostly affected by the disease was between 40 and 59 years of age. Incidence rate among urban women was five times higher than that among rural women, indicating that screening programs and prevention measures should be in place to specifically target urban women. In order to reduce a further increase in cervical cancer cases and the impact of this disease in the future, tools such as enhancement of women's participation to the national cervical cancer screening program, implementation of a national HPV vaccination program, and educational efforts towards recognizing the risk factors and symptoms of this disease may become useful.

REFERENCES

1. Krivak TC, McBroom JW, Elkas JC. Cervical and vaginal cancer. In: Berek JS, editor. *Novak's gynecology*. 13th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
2. World Health Organization. Cancer mortality and morbidity. http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer_text/en/ (accessed 9 April 2017)
3. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Albania. Summary Report 15 December 2016. (17.1.2017)
4. National Cancer Institute: PDQ® Cervical Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017. <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional> (accessed 31 January 2017)
5. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/> (accessed 31 December 2016)
6. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA.(editors).*Cancer: Principles and practice of oncology*, 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, USA. 2005. p 1297
7. EUCAN - Country fact sheet. Country: Albania. Lyon: EUCAN, 2016. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=8#block-chart-f>. (accessed 31 De-

- ember 2016)
8. Silvana Çeliku. Kanceri i qafës se mitrës [Doctorate thesis manuscript – Unpublished source].
 9. INSTAT (Instituti i Statistikave). Popullsia. Tiranë: INSTAT, 2017 http://databaza.instat.gov.al/pxweb/sq/DST/START__DE/De0012/?rxid=f6b9365f-f8e9-471b-8658-8a5ca251a158 (accessed 9 April 2017)
 10. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
 11. Hoxha E, Sallaku A, Hafizi E, Çeliku S, Bodeci A, Hoxha E. Impact of concurrent chemoradiotherapy on overall survival as compared to radiotherapy alone in uterine cervical cancer patients at oncology hospital of Albania. *International medical journal Medicus* 2016; 21(1): 25 – 32.
 12. National Cancer Institute: PDQ® Cervical Cancer Prevention – Health professional version. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017. https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-prevention-pdq#link/_1 (accessed 1 March 2017)
 13. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. Lyon: IARC, 2017. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (accessed 2 February, 2017)
 14. Albania Institute of Public Health (IPH), Ministry of Health (Albania), National Institute of Statistics (Albania), and Centers for Disease Control and Prevention. (2005) Reproductive Health Survey 2001. In: Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Albania. Summary Report 15 December 2016.
 15. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 15 December 2016.

GASTRIC MANIFESTATIONS OF TREATMENT WITH NSAIDS

Avni Kryeziu¹, Ali Lahu¹, Fadil Sherifi², Fidan Berisha¹, Shqipdona Lahu³

1. Rheumatology Clinic, UCC in Prishtina
2. Gastroenterology Clinic, UCC in Prishtina
3. UP "Hasan Prishtina", Medical Faculty, Prishtina

Corresponding author: Prof. ass. Dr sci. med. Ali Lahu, Clinic of Rheumatology UCC of Kosova, Prishtina.

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 139-143

ABSTRACT

Gastrointestinal system (GS) can often be challenged by overuse and improper of drugs NSAIDs. This system is built specifically to be protected from potential irritant that can damage. There is the so-called mucosal barrier defense that plays the main role. The purpose of this study was to analyze the negative symptoms caused due to the use of NSAIDs in correlation with the age of patients and duration of the drugs always comparing the group that has used non selective with selective (COX-2). Subjective and objective symptoms that appear most frequently in patients in the study were weakness, swelling, pain, nausea, vomiting, GI bleeding and dyspepsia. Use of NSAIDs causes a range of side effects in the gastrointestinal system. The longer the life time of treatment, the greater will be the harmful effects of these drugs. The age group most at risk is over 65, then deferred ages are most vulnerable. COX-2 selective group have priority over COX non selective particularly to older patients and patients to treated for long time. NSAIDs should be used in the shortest time possible. Vulnerable to side effects, should be used as protectors of the gastric H2 blockers and proton pump inhibitors.

Key words: gastrointestinal system, NSAIDs, non-selective COX, COX 2 selective

INTRODUCTION

Gastrointestinal system (GIS), is the part that most can be challenged by overuse and improper medication of NSAIDs

This system state specifically built to be protected from potential irritant that can damage it. There is the so-called mucosal barrier that plays a key protective role.

Mucosal barrier protects the mucous membrane of the stomach and duodenum by the action of hydrochloric acid, pepsin and other aggressive agents.[1]

Both these sets of factors, those protective and aggressive group. They are separate balance between each other, keeping in check and prevent the destruction of the epithelial mucosa. If any of these components is damaged,

mucosal barrier becomes brittle, breaks this balance by initiating so destruction mucosal cells, resulting, the different types, from those with microscopic dimensions, millimetric, to big changes, macroscopic, that can cause bleeding that can be fatal end. This can happen or by being damaged or by reduced protective factors that make the protective mucosal barrier, or by increasing aggressive factors such as gastric acid in some pathological condition. [1,2,3]

There are a number of factors that can lead to this imbalance, among them are the use of NSAIDs.

Well, the main side effects that accompanies the use of NSAIDs is gastrointestinal tract irritation. This irritation may be initiated in two ways, either directly or indirectly.

As acid molecule, directly just irritate the gastric mucosa, and indirectly, systemic, by inhibiting the enzymatic system cyclooxygenase (COX-1 and COX-2), reduce the level of protective prostaglandins in the blood.

The most common side effects in the GI tract include: Nausea, vomiting, indigestion, gastritis, peptic ulcers. [4,5]

PURPOSE OF THESIS

The purpose of this study was to analyze gastric manifestations of treatment with NSAIDs in correlation with the patients' age and length of taking drugs always comparing the group that has used non-selective anti-inflammatory with those selective (Cox-2).

MATERIALS AND METHODS

The work was conducted at the Clinic of Rheumatology and it of Gastroenterology at UCC. They examined a total of 156 patients with rheumatic problems who are treated with NSAIDs. Of these, 111 who were treated with non-selective NSAIDs group (Diclofen, Brufen and Ketonal), and 45 with selective drugs group (Meloxicam and Celecoxib). From patients are taking detailed data to view and analyze duration of the disease and duration of treatment with these drugs. Especially analyzed subjective complaints and objective ones about side effects associated with the digestive tract.

RESULTS

After receiving all the data from patients, necessary gastroscopic examination and there after their statistical processing, we obtain the following results:

Table 1. Study by groups and gender

Gender	Gr.1 (unselectiv)		Gr.2 (Selectiv)		Total	
	N	%	N	%	N	%
F	57	51.4	20	44.4	77	49.4
M	54	48.6	25	55.6	79	50.6
Total	111	100.0	45	100.0	156	100.0
X ² -test, P-value	X ² =0.366, P=0.545					

In the research are involved 156 patients who were treated with nonsteroidal anti-inflammatory which are divided into two groups: selective In group 1 who have used standard non selective drugs and in group 2 who have used standard selective drugs. In gr.1 included 111 patients (or 71.2%) and gr.2 included 45 patients (or

28.8%). Of the total number of patients 77 or 49.4% were female and 79 or 50.6% male.

Table 2. The age parameters of the researched by groups

Age (year)	Gr.1 (Nonselectiv)	Gr.2 (Selectiv)	Total
N	111	45	156
Average	56.3	53.7	55.5
DS	14.2	15.4	14.5
Min	28	28	28
Max	88	80	88
T-test, P-value	T=1.01, P=0.313		

The average age of patients included in the study was 55.5 years (DS ±14.5 year). The patient youngest was aged 28 years old and the oldest 88 years old.

Table 3. Parameters of the duration of illness by groups

The disease duration (year)	Gr.1 (nonselectiv)	Gr.2 (Selectiv)	total
N	111	45	156
Average	5.2	6.2	5.5
DS	3.0	2.6	2.9
Min	0.5	1	0.5
Max	13	11	13
Mann-Whitney test	U'=3003.5, P=0.048		

The average duration of disease in patients which are involved in the study was 5.5 years (SD ± 2.9 years), range 0.5 to 13 years. The average duration of disease in the group 1 patients which are involved in the study was 5.2 years (SD ± 3.0 years), range 0.5 to 13 years. The average duration of disease in the group 2 patients which are involved in the study was 6.2 years (SD ± 2.6 years), range 1 to 11 years.

Table 4. Parameters of the treatment duration by groups

The disease duration (year)	Gr.1 (nonselectiv)	Gr.2 (Selectiv)	Total
N	111	45	156
Average	4.7	6.1	5.1
DS	2.8	2.5	2.8
Min	0.5	1	0.5
Max	10	11	11
Mann-Whitney test	U'=3252.5, P<0.01		

The duration of treatment in patients which are involved in the study was 5.1 years (SD \pm 2.8 years), range 0.5 to 11 years. The duration of treatment in patients of Gr. 1 (nonselectiv) which are involved in the study was 4.7 years (SD \pm 2.8 years), range 0.5 to 10 years. The duration of treatment in patients of Gr. 2 (selectiv) which are involved in the study was 6.1 years (SD \pm 2.5 years), range 1 to 11 years.

Table 5. Gastric obstacles according to groups

Gastric obstacles	Gr.1 (Nonselectiv)		Gr.2 (Selectiv)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Eructation	44	39.6	17	37.8	61	39.1
Flatulance	49	44.1	35	77.8	84	53.8
Pain	95	85.6	23	51.1	118	75.6
Nausea	28	25.2	-	-	28	17.9
Vomiting	26	23.4	-	-	26	16.7
G.I. bloodshed	14	12.6	-	-	14	9.0
Dyspepsia	1	0.9	-	-	1	0.6
Total	111	100.0	45	100.0	156	100.0

Table 6. Gastric obstacles of patients in group 1- non-selective according to their age

Age group (Year)	N	Eructation		Flatulence		Pain		Nausea		Vomiting		G.I. bloodshed		Dyspepsia	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
25-34	9	4	44.4	5	55.6	9	100.0	2	22.2	2	22.2	-	-	-	-
35-44	16	7	43.8	6	37.5	15	93.8	6	37.5	6	37.5	1	6.3	-	-
45-54	29	10	34.5	13	44.8	25	86.2	7	24.1	8	27.6	3	10.3	-	-
55-64	21	7	33.3	9	42.9	20	95.2	8	38.1	6	28.6	1	4.8	1	4.8
65+	36	16	44.4	16	44.4	26	72.2	5	13.9	4	11.1	9	25.0	-	-
Total	111	44	39.6	49	44.1	95	85.6	28	25.2	26	23.4	14	12.6	-	-

Table 7. Gastric obstacles of patients in group 2-selective according to their age

Age-group (Year)	N	Eructation		Flatulence		Pain	
		N	%	N	%	N	%
25-34	8	3	37.5	6	75.0	3	37.5
35-44	8	4	50.0	4	50.0	4	50.0
45-54	6	2	33.3	4	66.7	5	83.3
55-64	11	3	27.3	11	100.0	5	45.5
65+	12	5	41.7	10	83.3	6	50.0
Total	45	17	37.8	35	77.8	23	51.1

Tabela 8. Gastric obstacles according to the average of treatment duration (years) and groups

The treatment time (Year)		Eructation	Flatulence	Pain	Nausea	Vomiting	G.I. bloodshed
Gr. 1	N	44	49	95	28	26	14
	Average	4.72	4.68	4.36	3.77	3.33	7.29
	DS	2.77	2.77	2.64	2.31	1.94	3.07
Gr. 2	N	17	35	23	-	-	-
	Average	6.35	6.11	6.39	-	-	-
	DS	2.52	2.56	2.48	-	-	-
T-test, P-value		T=2.11 P=0.039	T=2.40 P=0.018	T=3.34 P=0.001			

DISCUSSION

NSAIDs are the most used drugs in the world today. Like most other medications, and these drugs have their own side effects in the body.

In some cases, gastrointestinal symptoms caused by NSAIDs can be quite severe with a risk of 6 to 7 times greater to cause compared to use of other drugs. [6]

According to Sostres C, Gargallo CJ the collaborators, side effects of NSAIDs in the digestive tract are fairly common. COX-2 selective have priority over non-selective COX and giving the proton pump blockers help prevent these effects. [7]

According to the results in our study we have found such complaints mentioned in the literature. In all patients are encountered gastric obstacles like yawning, flatulence and pain while nausea, vomiting, dyspepsia and GI bleeding is only found in patients in the first group, selectively which are treated with non-selective NSAIDs, while the second group is not registered in any case. Of these symptoms listed in our results, in the first group, the most common it was pain with 95 cases or 85.6%, while more rare was dyspepsia with only one case or 0.9%. While in the second group, the most common symptoms is found flatulence with 35 cases or 77.8%, but rarely is encountered eructation with 17 or 37.8% of cases. Symptoms such as pain and eructation although they have presented to two groups, they have been in the lower structure to group 2 compared to group 1 which indicates a greater tolerance by patients for COX-2 selective group compared with the non-selective group.

It is also worth noting that the GI bleeding in the first group is encountered in 14 cases or 12.6%, while in the

second group is not encountered in any case.

In the study presented by Sunil Nikose with collaborators, it was concluded that the granting for the long time and not managed properly of NSAIDs.

It causes abdominal pain and increases the risk of gastric adverse events starting from dyspepsia up to the gastroduodenal ulcers acute and chronic. (8)

Our findings coincided with the findings of the above mentioned authors. Although the average duration of treatment in group 1 was shorter compared with group 2 (4.7 years, 6.1 years), nevertheless gastric obstacles have been expressed in one group. It is very important to note that the GI bleeding, barrier which is found only in the patients treated with non-selective NSAIDs, the average duration of treatment was the largest with 7:29 years which indicates a fair correlation time during treatment with these drugs and their side effects.

Side effects of NSAIDs are associated with the age of patients using these drugs. The greater the age of the patient, the most common are side effects in the digestive system. [9,10,11]

Carlos Sostres, Carla Gargallo and their collaborators found that the risk of side effects NSAIDs increase in the age group over 65 years and that selective COX-2 have priority against non-selective COX over ages deferred. (12)

In our results it is found the same thing. The age group that mostly resulted in gastric barrier it has been over 65 years.

In group 1 patients, who are treated with non-selective NSAIDs, obstacles like eructation, flatulence and pain are found more often in this age group compared

with younger age groups. GI bleeding as a very serious complication, mostly recorded in the age group over 65 years with 9 or 25% of cases, while in the age group 25-34 years there has been no case.

And to group 2 patients which are treated with NSAIDs selective drugs, complaints are found to eructation, flatulence and pain in large numbers in the age group over 65 years but, compared with group 1, in this group, there is no case registered GI bleeding that favors the use of Cox-2 drugs selective group compared with those of non-selective in group particularly older ages.

CONCLUSION

After analyzing and processing the results obtained from this research, compared with data from the literature and many other relevant studies, we come to the following conclusions:

Use of NSAIDs causes a number of side effects in the digestive tract.

As long as the time of treatment, the greater will be the harmful effects of these drugs.

Most vulnerable age group is over 65, then postponed ages are most vulnerable.

COX-2 selective precedence over non-selective COX group especially old age and patients who use long time.

NSAIDs should be used at the time as short as possible.

The risk groups for side effects, should be used gastric protectors such as H2 blockers and proton pump inhibitors.

LITERATURE

1. Resuli B, Prifti S, Bibolli I, Kajo I, Basho J, Babameto A. Gastroenterologjia". Shtëpia botuese e librit Universitar. Shtypshkronja Albpaper". Tiranë. 2000:53-184.
2. Gamulin S, Mrushiq M, Kërvavica S, dhe bashkëpunorë t. Patofiziologjia". Përkthyer në gjuhën shqipe nga Universiteti i Prishtinës, Fakulteti i Mjekësisë. Prishtinë, 2001;(29):795-798.
3. Çakërrri L, Bregu R. Fiziologjia mjekësore". Shtëpia botuese-Ilar. Tiranë, 2000;(8):397-416.
4. Simone Rossi, ed. Australian medicines handbook 2006. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd. 2006.
5. Traversa, G; Èalker, Am; Ippolito, Fm; Caffari, B; Capurso,

- L; Dezi, A; Koch, M; Maggini, M; Alegiani, Ss; Raschetti, R (January 1995). "Gastroduodenal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs". *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 6 (1): 49-54.
6. Australian Medicines Handbook. NSAIDs. January, 2007.
7. Sostres S, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Advers effects of non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs: Aspirin and Coxibs) on upper gastrintestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterology*. 2010. Apr
8. Sunil Nikose, Mridul Arora, Pradeep Singh, Derashree Nikose, Sëapnil V Gadge and Sohael Khan. "Gastrintestinal advers Effects due to Use of NSAIDs in Non-Traumatik Painful Muskuloskeletal Disorders". *J Gastrointestinal Dig Syst*, 2015;5:348
9. Huang J-Q, Sridhar S, Hnt RH. Role of Helicobacter Pylori infection nand non-steroidal antiinflammatory drugs in peptic ulcer disease: a metaanalysis. *Lancet*. 2002;359:14-22.
10. University of Maryland Madical Center. 2011.
11. OC Rogovean, CT Streba, CC Vere, L Patrescu, R Traistaru. Superior digestive tract side effects after prolonged treatment ëith NSAIDs in patientes ëith osteoarthritis. *I med Life*. 2015 Oct - Dec, 8(4):458-461
12. Carlos Sostres, Carla J Gargallo, Angel lanas. NSAIDs and upper and loëer gasrointestinal mucosal damage. *Artgritis Res Ther*. 2013. 15(Suppl. 3):S3-

БАКТЕРИСКА ВАГИНОЗА И СКВАМОЗНИ КЛЕТОЧНИ АБНОРМАЛНОСТИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

Драге Дабески¹, Дугаџин Османи², Сотирија Дувлис², Нели Башеска³, Весна Антовска¹, Милка Трајанова¹, Марјан Стојовски¹, Ана Дабески¹

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Македонија

²Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Македонија

³ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, Македонија

Автор за кореспонденција: Асс. Д-р Сци Драге Дабески, тел: 0038970577566, e-mail: drdabeski@yahoo.com

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 144-150

АПСТРАКТ

Вовед: Целта на студијата беше да докажеме постоење на асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката.

Материјал и методи: Cross-sectional студија, работена на 128 сексуално активни жени, на возраст од 20 до 59 години, со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката на ПАП тестот, на Универзитетските клиници за гинекологија и акушерство и радиотерапија и онкологија во Скопје и на Институтот за јавно здравје на Република Македонија, во периодот од Јануари 2016 година до Јуни 2017 година. Кај сите жени се направи: колпоскопска цервикална биопсија со ендоцервикална киретажа за хистопатолошка анализа и Нуџент-ов скор систем.

Резултати: Бактериската вагиноза беше детектирана кај 56 (43,75%) пациентки. Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу присуството на бактериската вагиноза и појавата на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (хи квадрат тест=4,1906, $p=0,040649$, $p<0,05$). Беше детектиран пораст на присуството на бактериската вагиноза паралелно со зголемување на цитопатолошкиот ($p=0,015938$) и хистопатолошкиот ($p=0,041932$) степен на лезија на грлото на матката. *Gardnerella vaginalis* беше најфреквентен бактериски морфотип кај пациентките со бактериска вагиноза (96,43%;54/56), Бактериската вагиноза беше најфреквентна кај пациентките под 30-годишна возраст (57,14%; 16/28).

Заклучок: Нашата студија покажа дека постои асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката

Клучни зборови: бактериска вагиноза, сквамозни клеточни абнормалности, грло на матка, Нуџент-ов скор

ВОВЕД

Уште се води полемика околу тоа како да се означи бактериската вагиноза, како: променета вагинална состојба, вагинална инфекција или како вагинален синдром [1]. Според едни истражувачи бактериската вагиноза е пореметување во составот на вагиналната флора кое доведува до намалување на бројот на водород пероксид продуцирачките лактобацили и преминација на разновидни анаеробни бактерии [2]. Според други бактериската вагиноза е полимикробна, примарно анаеробна инфекција, порано викана “неспецифичен вагинитис”, или вагинитис придружен

со *Gardnerella vaginalis*. Последица е на нарушена рамнотежа помеѓу различни типови на бактерии во вагината. Наместо нормална преминација на лактобацили, во вагината можат да се најдат различни типови на микроорганизми, како што се: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, *Prevotella species*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* [3]. Она за што се согласуваат поголемиот број истражувачи е тоа дека бактериската вагиноза претставува промена на микроекологијата на долниот женски генитален тракт, така што микроорганизмите кои во тек на репродуктивниот

период на жената постојат во мал број во вагината, почнуваат да надвладуваат над лактобацилите [4]. Цервикалните цитолошки абнормалности се најдени многу повеќе кај жените со нарушена вагинална флора, што сугерира на можната врска помеѓу бактериската вагиноза и интраепителните лезии и карциномот на грлото на матката [5]. Во клиничката пракса, најчесто применувани методи за дијагностика на бактериската вагиноза се Нугентовата метода (Нугентовиот скор систем) и Амселовите клинички критериуми [6]. Во лабораторија, Нугентовиот скор систем е сигурен, удобен и ефикасен метод за дијагностика на бактериската вагиноза [7] и се смета за „златен стандард“ тест во дијагностицирањето на бактериската вагиноза [8] поради поголемата сензитивност (93-97%) и репродуктивност од Амселовите критериуми [9].

Целите на студијата беа: да докажеме постоење на асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката, да ги детектираме најчестите бактериски морфотипови на бактериската вагиноза, да ја одредиме преваленцијата на бактериската вагиноза и да ја одредиме најафектираната возрастна група.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Дизајн на студијата: Студијата претставува пресечна студија (cross-sectional study).

Материјал: Материјал претставуваат 128 сексуално активни пациентки на возраст од 20 до 59 години, со абнормален цервикален цитолошки наод, односно наод на ПАП тест, кој покажува постоење на сквамозна интраепителна лезија или сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката.

Критериуми за исклучување: Во студијата не беа вклучени: бремени жени, жени со претходни операции на грлото на матката (конизации, јаглород двооксид ласерски вапоризации и тотални хистеректомии), со претходни абнормални цитолошки и хистопатолошки наоди на грлото на матката, жени во тек на менструално крварење, жени кои последните шест недели биле или се под локална или системска антибиотска или антивирусна терапија и жени кои последните два дена имале сексуален однос или правеле вагинална тоалета.

Период на реализација: Студијата беше спроведена во периодот од јануари 2016 година до јуни 2017 година на Универзитетските клиници за гинекологија и акушерство и за радиотерапија и онкологија во

Скопје и на Институтот за јавно здравје на Република Македонија во Скопје.

Методи: Кај сите жени се направени: колпоскопска цервикална биопсија со ендцервикална киретажа за хистопатолошка анализа и Нугент-ов скор систем.

Цитолошка анализа: Цитолошките резултати беа класифицирани според ревидираната Bethesda класификација, како: атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење (ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance); атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен (ASC-H, Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-grade squamous intraepithelial lesion); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 1, Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 2, Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2, CIN 3, Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3, CIS, Carcinoma In Situ) и сквамозен инвазивен карцином.

Хистопатолошка анализа: Според морфологијата детерминирана во биоптичните примероци, цервикалните наоди беа карактеризирани како: нормален наод (неспецифичен цервицитис); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) - лесен степен на дисплазија, плоснат кондилом (flat condyloma), хронично вирусно воспаление на грлото на матката (cervicitis chronica virosa); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesion) - умерен и тежок степен на дисплазија, in situ сквамозен карцином и инвазивен сквамозен карцином.

Нугентов скор систем: За изработка и интерпретација на Нугент-овиот скор систем беше направен препарат на предметно стакленце обоен по Грам и анализиран на светлосен микроскоп Olympus BH-2 (САД) на 1000 пати зголемување на видното поле. Се детектира присуство или отсуство на нормална бактериска вагинална флора, се детектираа најчестите бактериски морфотипови (Lactobacilli, Gardnerella vaginalis, Bacteroides, Mobiluncus, Prevotella) и се изработи Nugent-ов скор систем, врз база на кој беше дијагностицирана бактериската вагиноза. Интерпретацијата на Nugent-овиот скор одеше по следниот редослед: скор од 0-3, значи присуство на

нормална вагинална флора (доминанција на Lactobacilli-негативен за бактериска вагиноза); скор од 4-6, значи редуција на нормална вагинална флора (негативен за бактериска вагиноза) и скор од 7-10, во согласност со Нүцент-овите критериуми, значи доминанција на патогена вагинална флора (позитивен за бактериска вагиноза), “златен стандард” за постоење на бактериска вагиноза.

Статистичка анализа: Податоците беа внесени во стандарден софтвер за база на податоци (Excel). Статистичката анализа на формираните статистички серии беа спроведени со статистичкиот програм Статистички пакет за општествени науки (SPSS, Statistical Package for Social Sciences), верзија 23.0. Структурата на статистичките серии со атрибутивни белези беше анализирана со одредување на пропорции и стапки. Структурата на нумеричките белези беше анализирана со одредување на мерки на централна тенденција и мерки на дисперзија. Процената на нормалноста на нумеричките серии се направи со помош на хи-квадрат тест. Аналитичката фаза се состои од следните постапки: анализа на односи (постоење на асоцијација) меѓу две серии со атрибутивни варијабли се направи со помош на хи-квадрат тест. Статистички значајни се сметаа податоците кај кои р вредноста беше <0.05.

РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 128 пациентки на возраст од 20 до 59 ($40,50 \pm 10,85$) години (Табела 1).

Табела 1. Дистрибуција на пациентките според возрастни групи

Возрасна група	Број	(%)
20-29	28	(21,87)
30-39	38	(29,69)
40-49	30	(23,44)
50-59	32	(25,00)
Вкупно	128	(100)

Цитопатолошки, имаше: 13 (10,16%) пациентки со ASC-US, 7 (5,47%) со ASC-H, 31 (24,22%) со LSIL, 56 (43,75%) со HSIL и 21 (16,40%) пациентка со инвазивен сквамозен карцином на грлото на матката. Хистопатолошки, имаше: 9 (7,03%) пациентки со нормален наод, 41 (32,03%) со LSIL, 54 (42,19%) со HSIL и 24 (18,75%) пациентки со инвазивен сквамозен карцином на грлото на матката.

Табела 2. Дистрибуција на бактериската вагиноза во однос на цитопатолошката дијагноза

Бактериска вагиноза	Цитопатолошка дијагноза							Вкупно (n=128)
	ASC-US (n=13)	ASC-H (n=7)	LSIL (n=31)	HSIL (n=56)			Инвазивен сквамозен карцином (n=21)	
			CIN1 (n=31)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=21)	In situ сквамозен карцином (n=15)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Присуство	1 (7,69)	4 (57,14)	12 (38,71)	7 (35,00)	11 (52,38)	7 (46,67)	14 (66,67)	56 (43,75)
Отсуство	12 (92,31)	3 (42,86)	19 (61,29)	13 (65,00)	10 (47,62)	8 (53,33)	7 (33,33)	72 (56,25)

Легенда: n, број; CIN, цервикална интраепителна неоплазма; ASC-US, атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење; ASC-H, атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен

Од вкупно 128 пациентки, бактериската вагиноза беше најдена кај 56 (43,75%) пациентки. Анализата на податоците покажа пораст на присуството на бактериската вагиноза паралелно со зголемување на цитопатолошкиот степен на лезија на грлото на матката (хи-квадрат тест=12,198, $p=0,015938$, $p < 0,05$) (Табела 2).

Табела 3. Дистрибуција на бактериската вагиноза во однос на хистопатолошката дијагноза

Бактериска вагиноза	Хистопатолошка дијагноза								
	Нормален наод (n=9)	LSIL (n=41)			HSIL (n=54)			Инвазивен сквамозен карцином (n=24)	Вкупно (n=128)
		Хроничен вирусен цервицитис (n=20)	Плоснат кондилом (n=2)	Лесна дисплазија (n=19)	Умерена дисплазија (n=15)	Тешка дисплазија (n=23)	In situ сквамозен карцином (n=16)		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Присуство	1(11,11)	5(25,00)	1(50,00)	7(36,84)	7(46,67)	11(47,23)	9(56,25)	15(62,50)	56(43,75)
Отсуство	8(88,89)	15(75,00)	1(50,00)	12(63,16)	8(53,33)	12(52,77)	7(43,75)	9(37,50)	72(56,25)

Легенда: n, број; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен

Анализата на податоците покажа пораст на бактериската вагиноза, паралелно со зголемувањето на хистопатолошкиот степен на лезија на грлото на матката (хи-квадрат тест=6,3434, $p=0,041932$, $p < 0,05$). Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу присуството на бактериската вагиноза и појавата на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (хи квадрат тест=4,1906, $p=0,040649$, $p < 0,05$) (Табела 3).

Табела 4. Дистрибуција на бактериската вагиноза според возрасни групи кај 128 пациентки

Бактериска вагиноза	Возрасна група							
	20-29		30-39		40-49		50-59	
	Број	(%)	Број	(%)	Број	(%)	Број	(%)
Присуство	16	(57,14)	13	(34,21)	12	(40,00)	15	(46,87)
Отсуство	12	(42,86)	25	(65,79)	18	(60,00)	17	(53,13)
Вкупно	28	(21,87)	38	(29,69)	30	(23,44)	32	(25,00)

Анализата на податоците покажа дека бактериската вагиноза е најфреквентна кај пациентките под 30-годишна возраст (57,14%; 16/28) (Табела 4).

Табела 5. Дијагноза на бактериската вагиноза со Нудентов скор

Нудентов скор - Бодови	Број	(%)
0 - 3	53	(41,41)
4 - 6	19	(14,84)
7 - 10	56	(43,75)
Вкупно	128	(100)

Интерпретацијата на Нудентовиот скор покажа дека од вкупно 128 пациентки, 53 (41,41%) пациентки беа со нормална вагинална флора, 19 (14,84%) со редуција на нормалната вагинална флора и 56 (43,75%) пациентки со присутна бактериска вагиноза (Табела 5).

Табела 6. Дистрибуција на бактериските морфотипови кај 128 пациентки

Бактериски морфотип	Со бактериска вагиноза (n=56)		Без бактериска вагиноза (n=72)	
	n	(%)	n	(%)
Gardnerella vaginalis	54	(96,43)	18	(25,00)
Bacteroides species	39	(69,64)	15	(20,83)
Mobiluncus species	29	(51,78)	8	(11,11)
Prevotella species	28	(50,00)	7	(9,72)
Lactobacillus species	11	(19,64)	60	(83,33)

Легенда: n, број

Gardnerella vaginalis беше најфреквентен бактериски морфотип кај пациентките со присутна бактериска вагиноза (54/56), а *Lactobacillus species* кај пациентките со отсутна бактериска вагиноза (60/7) (Табела 6).

ЗАКЛУЧОК

Нашата студија покажа дека постои асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката, дека *Gardnerella vaginalis* е најчест бактериски морфотип на бактериската вагиноза и дека младата популација до 30 годишна возраст е најафектирана возрасна група.

ДИСКУСИЈА

Бактериската вагиноза е чест вагинален синдром во репродуктивниот период на жената. Може да биде асоцирана со повеќе акушерски и гинеколошки компликации, како што се: предвремено породување, хориоамнионитис, ендометритис после царски рез, пелвична инфламаторна болест, постоперативни инфекции по хистеректомија и со абнормален наод на грлото на матката [10].

Во нашата студија бактериската вагиноза беше детектирана кај 43,75% од пациентките. Овој процент на бактериска вагиноза кај пациентките со сквамозна интраепителна лезија и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката кореспондира со некои претходно објавени студии; во студијата на Saixeta и сор. од 2015 година, работена на 251 жена со абнормален цервикален цитолошки наод, бактериската вагиноза била детектирана кај 103 (41,00%) жени [11], во американската студија на Behbakht и сор. од 2002 година, во групата на жени со интраепителна лезија на грлото на матката, бактериската вагиноза била детектирана кај 49,02% од пациентките [12], италијанската студија на Vetrano и сор. од 2007 година, работена на 504 жени со диспластични промени на грлото на матката, прикажала преваленца од 41,67% [13].

Во нашата студија најголем процент на бактериска вагиноза од 57,14%, беше најден кај младата популација под 30-годишна возраст. Ова најверојатно се должи на начинот на сексуално однесување (промискуитет) на младата популација. Висок процент на бактериска вагиноза кај младата популација е најден и во некои претходно објавени студии: во данската скрининг-студија на Kjørn и сор. од 2008 година,

била детектирана бактериска вагиноза од 67,40% кај младата популација [314]; бразилската студија на Murta и сор. од 2000 година, покажала постоење на бактериска вагиноза од 64,10% (250/390) кај жените под 30-годишна возраст, со позитивен наод на ПАП-тест за постоење на сквамозна интраепителна лезија на грлото на матката [15].

Голем број претходно објавени студии презентираат различна поврзаност помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните интраепителните лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката. Асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката, како во нашата студија ($p=0,040649$), најдена е и во некои претходно објавени студии; италијанската студија на Vetrano и сор. од 2007 година, работена на 504 жени со сквамозна интраепителна лезија на грлото на матката, покажала позитивна корелација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните интраепителни лезии на грлото на матката ($p=0,0001$) [13], белгиската мета-анализа на Gillet и сор. од 2012 година покажала асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и цервикалната интраепителна неоплазма ($OR=1,51$; $95\%CI: 1,24-1,83$) [16], позитивна корелација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката покажале корејските студии на Nam и сор. од 2009 година ($p=0,043$) [17] и на Oh и сор. од 2015 година ($p=0,007$) [18]. Во студијата на Антојска и сор., бактериската вагиноза е најдена повеќе кај подгрупата на жени со малигни лезии на грлото на матката (6,3%) отколку во подгрупата со бенигни лезии на грлото на матката (2,1%) [19]. Повеќе хипотези ја објаснуваат поврзаноста помеѓу бактериската вагиноза и интраепителните лезии на грлото на матката. Една од нив претпоставува дека, кај жените со бактериска вагиноза во пораст се муцин деградационите ензими. Овие ензими, како што се сијалидазите (неураминидази), имаат главна улога во деградација на заштитниот слој на цервикалниот епител, предизвикуваат микроабразии или промени на епителните клетки што доведува до уништување на заштитната мукозна бариера [20].

Во нашата студија беше најдена поврзаност помеѓу бактериската вагиноза и степенот на лезија на грлото на матката ($p=0,041932$). Поврзаност помеѓу бактериската вагиноза и степенот на лезија на грлото на матката е детектирана во студијата на Roeters и сор. од 2009 година ($p=0,05$) со $OR:7-12$ за HSIL [21]; во

холандската студијата на Verbruggen и сор. од 2006 година (OR:1,62; 95%CI: 1,10-2,38), како и во корејската студија на Oh и сор. од 2015 година (p 0,0001) [18].

Најчест бактериски морфотип на бактериската вагиноза кај пациентките со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката беше *Gardnerella vaginalis* (96,43%), а потоа, со опаѓачки редослед следуваа: *Bacteroides species* (61,64%), *Mobiluncus species* (51,78%), *Prevotella species* (50,00%) и *Lactobacillus species* (19,64%). Во парагвајската студија на Mongelos P. и сор. од 2015 година, работена на 181 жена со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката, *Gardnerella vaginalis* била детектирана кај 96,5% од жените [22]. Сличен процент (95,00%) на *Gardnerella vaginalis* бил прикажан во босанската студија на Numanovic F. и сор. од 2008 година, работена на 200 сексуално активни жени од кантонот Тузла [23]. Во корејската студија на Oh и сор. од 2015 година, *Bacteroides species* бил детектиран кај 64,28% од пациентките со CIN [18]. Турската студија на Bahar H. од 2005 година, нотирала фреквенција од 49,00% на *Mobiluncus species* кај жените со бактериска вагиноза [24]. Додека пак, во американската студија на Srinivasan и сор. од 2012 година, процентот на *Lactobacillus species* жените со бактериска вагиноза бил 17,9% [25].

ЛИТЕРАТУРА

- Djukic S, Opavski N, Mijac V, Ranin L. Current knowledge of bacterial vaginosis. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(5-6):402-8.
- Gad GFM, El-Adawy AR, Mohammed MS, Ahmed AF, Mohammed HA. Evaluation of different diagnostic methods of bacterial vaginosis. *IOSP-JDMS* 2014; 13:15-23.
- Verstraelen H, Ver Helst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:1109-1124.
- Djukic S. Bakterijska vaginoza u trudnici. *Beograd: Univerzitet u Beogradu*; 2000.
- Verbruggen BS, Boon ME, Boon LM. Dysbacteriosis and squamous (pre)neoplasia of immigrants and Dutch women as established in population-based cervical screening. *Diagn Cytopathol* 2006; 34:377-381.
- Simoes JA, Discacciati MG, Brolazo EM, Portugal PM, Dini DV. Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94:28-32.
- Mohanty S, Sood S, Kapil A, Mittal S. Interobserver variation in the interpretation of Nugent scoring method for diagnosis of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res* 2010; 131:88-91.
- Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynaecol* 2005; 105:551-556.
- Rangari Amit A, Parmjit S, Sharma V. Comparison of the Amsel's composite clinical criteria and Nugent's criteria for diagnosis of bacterial vaginosis: A step towards preventing mis-diagnosis. *J Ad Res Bio Sci* 2013; 5(1):37-44.
- Morris M, Nicoll A, Simms I. Bacterial vaginosis: a public health review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:439-50.
- Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti KD, Saddi VA, Figueiredo Alves RR, Dos Santos Carneiro MA, Rabelo-Santos SH. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn Cytopathol* 2015; 43(10):780-5.
- Behbakht K, Friedman J, Heimler I, Aroutcheva A, Simoes J. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10:181-186.
- Vetrano G, Pacchiarotti A, Lombardi G, Cimellaro V, Verico M. Correlation between squamous intraepithelial lesions and bacterial vaginosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28:310-312.
- Klomp JM, Boon ME, Van Haaften M, Heintz PM. Cytologically diagnosed *Gardnerella Vaginalis* infection and cervical (pre)neoplasia as established in population-based cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:480.
- Murta EF, Souza MA, Argujo Junior E, Adad SJ. Incidence of *gardnerella vaginalis*, *candida* and human papillomavirus in cytological smers. *Sao Paulo Med J* 2000; 118:105-8.
- Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, Broeck DV. Association between Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(1):45201.
- Nam KH. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009; 1:39-43.
- Oh, HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, Hong KM, Kim HM, Kim MK. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical

- intraepithelial neoplasia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(7):674.
19. Antovska V, Basheska N, Grncarova Z, Aleksioska N. Relationship among bacterial vaginosis, local inflammatory response and presence of cervical intraepithelial neoplasia in women with and without human papillomavirus infection. *Korean J Obstet Gynecol* 2012; 55:468-476.
 20. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol* 1992; 30:663-6.
 21. Roeters AM, Boon ME, Van Haaften M, Vernooij F, Bontekoe TR. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions. *Diagn Cytopathol* 2009; 38:85-93.
 22. Mongelos P, Mendoza LP, Rodriguez-Riveros I, Castro A, Gimenez G, Araujo P, Paez M, Castro W, Basilletti J. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int J Infect Dis* 2015; 39:44-9.
 23. Numanovic F, Hukic M, Gegic M, Nukic M, Delibegovic Z, Pasic S, Cicko E. Bacterial vaginosis presence in sexually active women in Tuzla Canton area. *Bosn J Basic Med Sci* 2008; 8(4):322-30.
 24. Bahar H, Torun MM, Ocer F, Kocazejbek B. Mobiluncus species in gynaecological and obstetric infections: antimicrobial resistance in a Turkish population 2005; 25(3):268-271.
 25. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analysis reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PloS One* 2012; 7:37818.

BACTERIAL VAGINOSIS AND SQUAMOUS CELL ABNORMALITIES OF THE UTERINE CERVIX

Драге Дабески¹, Дугаџин Османи², Сотирија Дувлис², Нели Башеска³, Весна Антовска¹, Милка Трајанова¹, Марјан Стојовски¹, Ана Дабески¹

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Македонија

²Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Македонија

³ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, Македонија

ABSTRACT

Introduction: The purpose of the study was to prove the existence of an association between bacterial vaginosis and squamous cell abnormalities of the uterine cervix.

Material and methods: Cross-sectional study, performed on 128 sexually active women aged 20 to 59 years with squamous cell abnormalities of the uterine cervix of the PAP test at the University Clinics of Gynecology and Obstetrics and Radiotherapy and Oncology in Skopje and the Institute of public health of the Republic of Macedonia, in the period from January 2016 to June 2017. In all women, a colposcopy cervical biopsy with endocervical curettage for histopathological analysis and the Nugent score system is made.

Results: Bacterial vaginosis was detected in 56 (43.75%) patients. Data analysis showed an association between the presence of bacterial vaginosis and the occurrence of squamous cell abnormalities of the uterine cervix (chi square test = 4.1906, $p = 0.040649$, $p < 0.05$). There was an increase in the presence of bacterial vaginosis in parallel with an increase in cytopathology ($p = 0.015938$) and histopathological ($p = 0.041932$) grade of cervical lesion. *Gardnerella vaginalis* was the most frequent bacterial morphotype in patients with bacterial vaginosis (96.43%; 54/56). Bacterial vaginosis was the most frequent in patients under the age of 30 years (57.14%; 16/28).

Conclusion: Our study showed that there is an association between bacterial vaginosis and squamous cell abnormalities of the uterine cervix.

Key words: bacterial vaginosis, squamous cell abnormalities, uterine cervix, Nugent score

HPV-ADN SI METODË DEPISTIMI PËR RISKUN DHE PROBLEMET CERVIKALE

Ilda Ndreko¹

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

Autori për korrespondencë: Dr. Ilda Ndreko ; E-mail : ildandreko@yahoo.com

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 151-153

ABSTRAKT

Qëllimi : Qëllimi i këtij studimi është që të përcaktohet përhapja e Virusit të Papilomes Humane në një popullatë aktive seksualisht, pa probleme të identifikueshme të mëparshme të cerviksit.

Metoda: Në studim janë marrë gra seksualisht aktive, mbi moshën 30 vjeç. Kohëzgjatja e studimit është 3 muaj (tetor - dhjetor 2017). Me anë të kësaj analize është identifikuar ADN e Virusit të Papilomës Humane për 13 tipet kryesore me risk më të lartë (16 ,18 , 31 ,33 ,35 ,39 ,45 ,51 ,52 ,56 ,58 ,59 ,68). Rezultati që merret është pozitiv ose negativ, pa specifikuar secilin tip.

Rezultatet : Në studim janë marrë 225 gra, 97 prej tyre e kanë marrë vetë materialin dhe 128 janë marrë nga mjeku. Nga këto 204 kanë rezultuar negative dhe 21 kanë rezultuar pozitive për një nga tipet e Virusit të Papilomës Humane. Të gjitha kanë bërë pap test dhe vetëm 8 prej tyre kanë bërë kolposkopi. Në pap test 2 kanë rezultuar ASCUS dhe 1 ka rezultuar HSIL, të tjerat normal. Në kolposkopi 1 ka rezultuar Displazi e hershme.

Konkluzioni: Përcaktimi i popullatës që ka Virusin e Papilomës Humane dhe ndjekja e mëtejshme për të parandaluar problemet serioze të cerviksit, për ti zbuluar dhe për ti trajtuar në kohën e duhur.

Fjalet kyçe : Virusi i Papilomës Humane, Pap Test , Kolposkopi, cerviks

HYRJE

Virusi i Papilomës Humane (HPV) është një nga infeksionet seksualisht të transmetueshme më të përhapura. HPV janë një grup i vogël i ADN viruseve dhe shkaktojnë një varietet të lezioneve beninje dhe malinje të lëkures dhe të membranave mukozale. Më shumë se 150 tipe të ndryshme të virusit ekzistojnë duke përfshirë dhe rreth 40 tipet që infektojnë traktin genital human. Nga këto, kemi tipet me rrezik onkogenik të lartë (16 , 18 ,31 ,33, 35 ,39 ,45 ,51 ,52 , 56 ,58 ,59 ,68) që shoqërohen me kancerin cervikal, vulvar, vaginal dhe anal. Tipet me rrezik onkogenik të ulët (6, 11, 40, 42, 43, 44..54) që shoqërohen me lythet genital. HPV 16 është më onkogeniku duke numëruar rreth gjysmën e kancerve cervikal. HPV 16 dhe 18 së bashku numërojnë rreth 70% të kancerve cervikal. HPV 6 dhe 11 janë më të shpeshtët dhe shoqërohen me lythet genital dhe janë përgjegjës për rreth 90% të këtyre

lezioneve.

Shumë infeksione janë asimptomatike dhe nuk shkaktojnë sëmundje me klinikë të dukshme. Megjithatë, infeksioni me HPV persitente me kohën mund të shkaktojë prekancer ose kancer.

Kanceri cervikal është një nga shkaqet kryesore të morbiditetit dhe vdekjes në gratë në mbarë botën. 70% e këtyre kancerve potencialisht mund të parandalohen me profilaksi me vaksinën e HPV.

Kanceri cervikal rritet nga cerviksi. Ai shkaktohet nga një rritje anormale dhe ka aftësinë për tu përhapur në pjesët e tjera të trupit. Kanceri cervikal është i katërti nga shpeshtësia dhe i katërti si shkak për vdekshmerinë në gratë. Rreth 70% ndodhin në vendet në zhvillim. Përdorimi i programeve të depistimit ka reduktuar dukshëm statet e avancuara të kancerit. Në vendet e pazhvilluara mbetet

një nga shkaqet kryesore të vdekshmërisë.

OBJEKTIVI

Objektivi i këtij studimi është që të përcaktohet përhapja e HPV në popullatën aktive seksualisht, pa probleme të identifikuar të mëparshme të cerviksit. Në këtë menyre për personat me HPV pozitive bëhet një kontroll dhe një vlerësim më i shpeshtë i cerviksit për ndryshime fillestare që shkaktohen nga virusi.

MATERIALE DHE METODA

Në studim janë marrë gra aktive seksualisht dhe mbi moshën 30 vjeçare. Materiali është marrë nga vetë pacienti pasi është instruktuar nga personeli mjekësor ose është marrë direkt nga mjeku, nga endocerviksi gjatë një vizite vaginale. Janë përjashtuar nga studimi gratë që kanë kryer histerektomi totale. Kohëzgjatja e studimit ka qenë 3 muaj (Tetor-Dhjetor 2017). Me anë të kësaj analize është identifikuar ADN e virusit HPV për 13 tipet kryesore me rrezik onkogenik më të lartë (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Rezultati që merret është negativ (për asnjë nga tipet e mësipërme) dhe pozitiv (për të paktën një nga tipet e mësipërme pa e specifikuar për secilin tip). Të dhënat janë mbledhur dhe nga një pyetësor që plotësohet nga gruaja.

REZULTATET

Në studim janë përfshirë 225 gra nga të cilat 97 e kanë marrë materialin vetë dhe 128 është marrë materiali nga mjeku. Nga këto 204 kanë rezultuar normal dhe 21 kanë rezultuar pozitiv. Të gjitha kanë bërë pap test, ku 2 kanë rezultuar me ASCUS dhe 1 me HSIL, të tjerat normale, 8 prej tyre kanë bërë kolposkopi, 7 kënë rezultuar normal dhe 1 ka rezultuar me displazi të hershme. Me anë të një pyetësori është bërë një vlerësim i përgjithshëm i gruas.

1- Ne bazë të arsimit rezultojnë : * 8 Vjeçar, 50 gjithsej dhe nga këto 8 me rezultat pozitiv, * Mesëm, 108 gjithsej dhe 8 pozitive * I Lartë, 67 gjithsej dhe 5 pozitive.

2-Ne bazë të punësimit . * Pa punë, 84 gjithsej, 4 pozitive * Me punë, 141 gjithsej, 17 pozitive.

3-Ne bazë të gjendjes civile : * Beqare, 6 gjithsej, 3 pozitive * E ve, 4 gjithsej, asnjë pozitive * E Martuar, 205 gjithsej, 14 pozitive * E Divorcuar, 10 gjithsej, 4 pozitive.

4-Ne bazë të moshës së kontaktit të parë seksual: * <20 vjeç, 109 gjithsej, 12 pozitive * 20-25 vjeçe, 103 gjithsej,

8 pozitive * 25-30 vjeç, 4 gjithsej, 1 pozitive * >30 vjeç, 7 gjithsej, asnjë pozitive.

5-Ne bazë të lindjeve: * Asnjë, 13 gjithsej, 4 pozitive * 1 femijë, 22 gjithsej, 2 pozitive , * mbi 2 femijë, 190 gjithsej, 15 pozitive.

6-Ne bazë të kontrollit të mëparshëm me pap teste : * Po, 66 gjithsej, 7 pozitive * Jo, 159 gjithsej, 14 pozitive.

7-Ne bazë të numrit të partnerëve : * Një, 218 gjithsej, 18 pozitive * Mbi 1 partner, 7 gjithsej, 3 pozitive.

8-Ne bazë të duhanpirjes : * Po, 29 gjithsej, 4 pozitive * Jo, 196 gjithsej, 17 pozitive

9-Ne bazë të përdorimit të kontraceptivëve oral : * Po, 8 gjithsej, 1 pozitive * Jo, 210 gjithsej, 20 pozitive * Kondom, 7 gjithsej, asnjë pozitive.

PERFUNDIMI

Përcaktimi i popullatës që ka virusin e HPV dhe ndjekjen e mëtejshme për të parandaluar problemet serioze të cerviksit, për ti zbuluar dhe për ti trajtuar në kohën e duhur. Nga studimi shikohet se gratë më të riskuara, janë gratë në moshën fertile, që kanë kontaktin e parë seksual para moshës 20 vjeçare , që kanë më shumë se një partner.

REFERENCAT

1. "Human Papillomavirus", MedScape.
2. Mayo Clinic Staff. (2014). HPV Infection. Overview.
3. Human papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. WHO June 2016.
4. Milner, Danny A (2015). Diagnostic Pathology . Infectious Diseases. Elsevier Health Sciences P40.
5. The link between HPV and Cancer. September 2015.
6. World Cancer Report 2014. World Health Organization 2014.
7. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K (2005)"Human Papillomavirus Infection: biology, epidemiology and prevention ". International Journal of Gynecological Cancer.
8. Schiffman M, Castle PE, Castle (2003) "Human Papillomavirus , epidemiology and public health" (2017). Arch. Pathol.Lab.Med.
- 9.. Ault KA (2006). "Epidemiology and Natyral History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract". Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2006.

10. "HPV and Cancer " National Cancer Institute.
11. Munoz N , Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsa-
gue X, Shoh KV, Snijders PJ, Meijer CJ (2003). "Epidemio-
logic Classification of Human Papillomavirus Types As-
sociated with Cervical Cancer". N. Engl. J Med. HPV-AND

AS A SCREENING METHOD FOR RISK AND CERVICAL PROBLEMS

Ilda Ndreko¹

¹Health Center Nr.1 , Women Health , Fier , Albania

Corresponding author : Dr. Ilda Ndreko ; E-mail : ildandreko@yahoo.com

ABSTRACT

Aim of study : The purpose of this study was to determine the prevalence and the spreading of the Human Papillomavirus , in a sexual active population, without problems identified before of the cervix.

Methods : Sexually active women with age over 30 years had being studied. Duration of study was 3 months from October to December 2017. By this analyses, HPV-DNA was identified for 13 major risk types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). The result being taken is negative and positive , without specifying for each type.

Results : The study included 225 women of whom 97 received the material themselves and 128 received from the doctor. 204 of them were negative and 21 positive. Of these positive all of them performed Pap Test and 8 of them performed colposcopy. In Pap Test 2 of them resulted ASCUS and in colposcopy normal , 1 resulted HSIL and in colposcopy resulted displasi.

Conclusions : Determining the population that has the HPV and further tracking to prevent serious cervical problems to detect and treat them in a timely and proper manner.

Key words : Human Papillomavirus, Pap Test , Colposcopy, cervix.

OUR EXPERIENCY WITH USING THE OMENTAL FLAP FOR THE TREATMENT OF GYNECOLOGIC JATROGENIC VESICOVAGINAL FISTULAS

Skender Saidi¹, Sotir Stavridis¹, Beti Stojovska², Bashkim Ismaili⁴, Adelina Dalipi⁴, Mojsova-Mijovska Maja³

¹Medical Faculty, University Ss Cyril and Methodius, University Clinic of Urology, Skopje, Macedonia

²Medical Faculty, University Ss Cyril and Methodius, University Clinic of Radiology, Skopje, Macedonia

³ Medical Faculty, University Ss Cyril and Methodius, University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Skopje, Macedonia

⁴ Special hospital for gynecology and obstetrics “Mother Theresa” Cair, Skopje, Macedonia

Corresponding author: Skender Saidi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia Tel:+ 389 70 251279 e-mail: skendersaidi@yahoo.com.

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 154-157

ABSTRACT

Objective: To report our experiency with using the omental flap for the treatment of gynecologic jatrogenic vesicovaginal fistulas (VVF).

Material and methods: The study evaluated 14 patients who underwent VVS repair with transabdominal approach with omental flap between January 2010 and December 2013. The main causes of VVF in this study cohort were 9 (64.2%) for benign and 5 (35.8%) for malignant conditions. In oll cases were used omental flap with sufficient length in delayed surgical repair (after 3 month of gynecologic surgery). Preoperatively the cystoscopi with colposcopy was done to identify the size, site, number of fistulas and relationship with ureteral orifices and sites of vagina. In addition CT urography or intravenous pyelograms were performed to exclude the ureterovaginal fistulas.

The dorsal lithotomy position, with infraumbilical laparothomy approach and transvesical O'Connor technique in general anesthesia were used. Before resection of fistulous canal up to fresh and healthy tissue the intubation of ureteral orifices were performed. Further multilayer defect closure beginning from vagina, omental flap interposition, followed by bladder serosa and mucosa.

Next 7 days bladder was drained with urinary catheter, cystostoma and ureter stents, which were pulled out one by one next 2 days. At 10th day, before catheter removal was performed cystogram.

Results: Operative metode is succesfull in 13 (93%) of patients. After one year follow up it's no recurrence. The bladder capacity is suffuicent.

Conclusion: O'conore's technique for repairing subtrigonal and supratrigonious vesicovaginal fistulas over 10 mm in wide, with the omentum interposition, is a method that promise a high percentage of success in the first repair.

Keywords: Vesicovaginal fistula, O'Connor technique, omental flap

INTRODUCTION

Vesicovaginal fistula (VVF) is the abnormal communication between the urinary bladder and the vagina (1). It is a condition that has a profound impact on the quality of life and social consequences.

The etiology of VVF may be categorized into congenital or acquired. Congenital VVFs are extremely rare and are

associated with urogenital malformations. The acquired divided into obstetric, surgical, radiation, malignant, and miscellaneous causes.

In the last century the incidence as complication of obstetric procedures was much higher than those of gynecologic surgery, but now with modern obstetric services and introducing new safe methods, these fistulas

are rare. Most common cause in 75-90% of cases is hysterectomy for malignant or nonmalignant causes(2, 3, 4).

The treatment start with immediately catheterisation in next 3-5 weeks, after suspicious for VVF. In cases where the fistula is not closed, in the next 2-3 months surgical repair is planned.

It is preferable to make delaying surgery until inflamed and infected tissue has been treated and resolved (5).

Transperitoneal, extraperitoneal or transvaginal approach can be used. The main principles of surgical repair are: The fistula should be widely mobilized from the surrounding tissues, so that fistula closure can be achieved without tension on the site of repair; The repair must be "Water - tight" at the time of closure.

The major complication during and after surgery are: infection, bleeding, injury of other organs, surgical failure of fistula repair, possible new fistula formation, thromboembolism.

In the following study, we present our experience of surgical treatment of VVF with O'Conore's technique in patients who underwent gynecologic surgery with hysterectomy for malignant or nonmalignant cause.

MATERIAL AND METHODS

Fourteen patients were underwent surgery for VVF repair with O'Conore techniques between January 2010 and December 2012 in Urologyc Clinic in Skopje.

The main sign is continuous uncontrolled flow of urine in vagina which it starts with a few drops and ends with full flow (6).

Diagnosis should be do at some steps. First step is to exclude the urinary incontinence. This goal is achieved with physical examination-loss of the urine per vagina (wet tampons in vagina) and not per urethra. Second step is to confirm that the leakage is indeed urine. This can be verified with intravenous injection of indigo carmine or intravesical instillation of color water. Dry vaginal tampons during bladder filling indicate fistulas between upper urinary tract and vagina. All these differential diagnoses further can confirm by ultrasonography, CT urography (figure 1), intravenous urography or cistography (figure 2). Cystoscopy is an indispensable final diagnostic method which provide data for site, size, number and margins of fistulas (Figure 3).

Figure 1: CT urography. Ekstravasation of contrast in vagina



Figure 2: Cistography. Extravasation of contrast in vagina

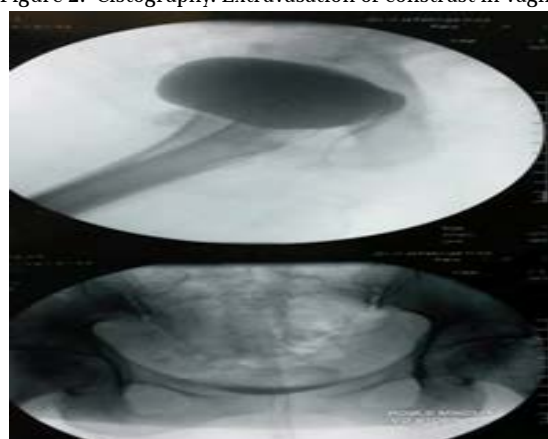
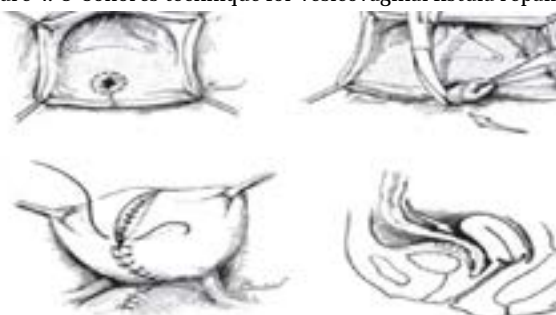


Figure 3: Cystoscopy-Fistula chanel



For surgical treatment we used technique previously described by o'Conore (Figure 4)

Figure 4. O'Conores technique for vesicovaginal fistula repair



One day before surgery the patients are treated with laxative and rectal enema. In sterile conditions we placed catheter in the urinary bladder and swabs with betadine in the vagina. Infraumbilical laparotomy was used. First we have prepared a part of the omentum that will be used as a graft. Then we opened the urinary bladder in the dome. Ureteral orifices and the location of fistula(s) are identified, and ureteral catheters are placed in orifices. The incision of bladder wall is extended posteriorly to the level of the fistula. Then the fistula channel is resected circularly up to the macroscopic vital and healthy margin. Then healthy urinary bladder wall is prepared in width up to 8-10 mm. With this preparation we also win healthy vaginal walls. First we suture the vagina in the coronary direction, than interpositioned the omental graft on the suture of the vagina and with sagittal direction suture the urinary bladder wall. The urethral stent were extracted in the frontal abdominal wall with special openings. To ensure complete drainage from the bladder, we have applied cystostomy in all cases. Results

The mean age of patients was 49 years (range 39-60). At all patients fistula was as complication after hysterectomy for malignant and nonmalignant causes. At eleven patients fistula was supratrigonal, one trigonal and two cases in the margine of the trigonum. The average diameter of fistula was 16 mm (range 11-22). The mean time for VVF repair from gynecologic surgery was 5 month (range 3 to 7 month). All cases were primary VVF. In all patients were used O'Conore's technique for repair. There were no intraoperative complications. Blood transfusion was not required. Mean operative time was 105 min. (range 65 to 180). Of the 14 cases only one had refistulation (7%), but after adeted 10-day catheterization it's no leakage.

After 12 month follow up all patients are continent, with sufitient bladder capacity. It's no registered refistulisation.

DISCUSSION

VVF is most commonly found in urogenital fistulas. Approximately 90% of cases (in developed countries) are related to complications of gynecological surgical procedures (7). From gynecological procedures hysterectomy, which is a common gynecological procedure, is the cause of 75% of cases (8). The cases that are included in our study are all related to hysterectomy for malignant or benign causes. In all cases, hysterectomy has been performed with transabdominal approach, two of which have been converted by laparoscopic procedures.

From our study were excluded cases of fistulas after irradiation therapy or another ethyology. Also, cases where retroperitoneal or transvaginal approaches are used are not described. So in the study are only included cases where technique O'Conore with omental graft are used. This method was used in cases in which the fistulas were over 10 mm in size, positioned over or in margin of the trigonum or in the cystoscope was observed to be in direct contact with the urethral orifices. The results are encouraging. Of the 14 cases only one had refistulation (7%), but after adeted 10-day catheterization it's no leakage. Same result report O, Conore, 1991 (9), with 9% of refistulisation.

Most controversial is the time of repair. In all cases, we have respected the classic principle of operating time 3-6 months after primary operation in order to minimize inflammatory reactions in the lips of fistula. But this time has been a psychological and social burden for the patient, but it is unresolved that the success of the operation is not compromised.

Still, there is no consensus on what is defined by early and late reparation. Based on the relevant publications, the authors classify in early repairs the interventions carried out 1-3 months and later 2-4 months after the primary operation (10, 11) (Collins C. G et al. 1960; Wang, Y et al 1990).

Our 93% success rate in the first reparation is similar to the other publications with the late time reparation (12, 13).

CONCLUSION

O'conore's technique for repairing subtrigonal and supratrigonious vesicovaginal fistulas over 10 mm in wide, with the omentum interposition, is a method that promise a high percentage of success in the first repair.

REFERENCES

1. Altaweel WM, Rajih E, Alkhudair W. Interposition flaps in vesicovaginal fistula repairs can optimize cure rate. *Urol Ann.* 2013; 5(4):270-272.
2. Spurlock J. Overview, Workup and Treatment Of Vesivovaginal Fistula. *Current Opinion in Urology.* 2009; 16 (6):556-562.
3. Haferkamp A, Wagener N, Buse S, Reitz A, Pfitzenmaier J, Hallscheidt P et al. Vesivovaginal fistulas. *Urologe A.* 2005; 44: 270-6.

4. Eilber KS, Kavaler E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol.* 2003; 169: 1033-6.
5. Margolis T, Mercer LJ. Vesicovaginal fistula. *Obstet Gynecol Surv.* 1994 Dec. 49(12):840-7.
6. Stamatakos M, Sargedi C, Stasinou T, Kontzoglou K. Vesicovaginal fistula: diagnosis and management. *The Indian Journal of Surgery.* 14 Dec 2012; 76(2):131-136.
7. Goyal NK, Dwivedi US, Vyas N, Rao MP, Trivedi S, Singh PB. A decade's experience with vesicovaginal fistula in India. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007; 18: 39-42.
8. Goodwin WE, Scardino PT. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. *J Urol.* 1980; 123: 370-4.
9. O'Connor, V. J. Transperitoneal transvesical repair of vesicovaginal fistula with omental interposition. *AUA Update Series*, vol. x, lesson 13 199.
10. Collins C. G., Pent, D. and Jones, F. B.: Results of early repair of vesico-vaginal fistula with preliminary cortisone treatment. *Amer. J Obst. Gynec.* 8 :1005 1960.
11. Wang, Y. and Hadley, H. R.: Nondelayed transvaginal repair of high lying vesicovaginal fistula. *J Urol.*, 144: ,199.
12. Wein AJ, Malloy TR, Carpinello VL, Greenberg SH, Murphy JJ. Repair of vesicovaginal fistula by a suprapubic transvesical approach. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;150:57-60.
13. Keettel WC, Laube DW. Vaginal repair of vesicovaginal and urethrovaginal fistulas. In: Buchsbaum HJ, Schmidt JD, editors. *Gynecologic and Obstetric urology.* 2nd ed. Vol. 1982. WB Saunders Co: Philadelphia; 1982. pp. 318-26. Chapt. 21.

OUR EXPERIENCY WITH USING THE OMENTAL FLAP FOR THE TREATMENT OF GYNECOLOGIC JATROGENIC VESICOVAGINAL FISTULAS

Skender Saidi¹, Sotir Stavridis¹, Beti Stojovska², Bashkim Ismaili⁴, Adelina Dalipi⁴, Mojsova-Mijovska Maja³

¹Medical Faculty, University Ss Cyril and Methodius, University Clinic of Urology, Skopje, Macedonia

²Medical Faculty, University Ss Cyril and Methodius, University Clinic of Radiology, Skopje, Macedonia

³ Medical Faculty, University Ss Cyril and Methodius, University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Skopje, Macedonia

⁴ Special hospital for gynecology and obstetrics "Mother Theresa" Cair, Skopje, Macedonia

REZYME

Qëllimi: Të prezentojmë përvojën tonë të riparimit të fistulave jatrogjenike vezikovagjinale (FVV) me interponim të flapit omental.

Materiali dhe metodat: Në studim janë të kyçur 14 pacientë të cilët iu nënshtruan riparimit të FVV me qasje transabdominale dhe interponim të omentumit, në periudhën në mes janarit 2010 dhe dhjetorit 2013. Nga numri i përgjithshëm i pacientëve të kyçur në studim, 9 (64,2%) ishin operuar për sëmundje beninje dhe 5 (35,8%) për etiologji malinje. Në të gjitha rastet është bërë riparimi i shtyer (3 muaj pas kirurgjisë gjinekologjike) dhe është përdorur fleta kontinuale omentale. Para operimit të gjitha rastet i janë nënshtruar cistoskopisë, kolposkopisë, me qëllim që të identifikohet vendi, madhësia, numri dhe raporti fistulës me orificiumet ureteral dhe faqet e vagjinës. Me qëllim që të përjashtohet komunikimi i vagjinës me ureterët, te të gjitha rastet u bë CT urografia apo urografia intravenoze.

U përdor teknika transvezikale O'Connor, me qasje transabdominale infraumbilikale, në anestezion të përgjithshëm. Së pari u intubuan ureterët dhe më pas u preparua kanali fistuloz. Vagjina u mbyll në drejtim transversal, u interponua fleta e omentumit që u fiksua me suture dhe më pas u mbyll muri i fshikës. Tubat ureterale dhe cistostoma u hoqën ditën e 8-të dhe të 9-të. Në ditën e 10-të, para heqjes së kateterit u krye cistogrami.

Rezultatet: Metoda operative ishte e suksesshme në 13 (93%) raste. Pas një viti nuk kishte asnjë recidiv. Kapaciteti i fshikës ishte i mjaftueshëm.

EPIDEMIOLOGICAL DATA AND METABOLIC DISORDER OF CHILDREN ADMITED TO PICU

Melpomeni Bizhga, Sashenka Sallabanda, Elmira Kola

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 158-159

ABSTRACT

84 consecutive randomly selected children from 0-14 years old admitted to Pediatric Intensive Care during a year were evaluated epidemiologically and for acid base balance disturbance related to age group. There was no significant difference in gender between admitted children ($\chi^2=0.01$ p = 0.9). We noticed prevalence of group age 0-4 years old with 71 patients or 84.5% of overall, with a relevant statistically difference compared to other group ages ($\chi^2=99$ p<0.01). but there is a statistically important difference related to number of patients and type of disorder. ($\chi^2=15.7$ p < 0.01). Acidosis as a disorder comply 70.4% of patients.

There is not statistically important difference comparing patients age and type of AB disorder. (H=0.64 p=0.6)

DESIGN

This is descriptive study and shows some epidemiological data related to age, gender and type of acid-base balance in children admitted to PICU.

MATERIAL AND METHOD

In this study we have included data from 84 consecutive randomly selected children from 0-14 years old admitted to Pediatric Intensive Care during a year.

For data analysis we have used Kolmogorov-Smirnov test for normal distribution and Kruskal Wallis.

Diagnosis at PICU discharge in participants were: Reason for PICU admission was: respiratory insufficiency (pneumonia, upper airways obstruction, asthma and others), circulatory insufficiency (congenital heart disease, etc.), neurological disorders (status epilepticus, meningitis, etc.) metabolic disorders, gastrointestinal disorders, intoxications, etc.

In this study we have not included neonatal cases and trauma cases, which are treated to other hospitals.

All the patients are evaluated clinically and had blood gas analysis in admission. And are classified as having acidosis or alkalosis or normal blood gas analysis as primary disorder.

RESULTS:

Tab1

	N	(%)	p
Gender			
Males	43	51.2	
Females	41	48.8	
			0.9
Group age (years)			
0-4	71	84.5	
5-9	7	8.3	
10-14	6	7.1	
			<0.01

According to gender distribution 43 patients or 51.2% of total are males and 41 or 41.48% are females without any

significant difference between them. ($\chi^2=0.01$ $p = 0.9$)
tab 1.

Tab 2

Cluster (number)	84
Minimum	0
Maximum	14
Arithmetical average	2.26
95% CI per average	1.54 to 2.97
Mediane	1.0
95% CI for mediane	0.0 to 1.3
Variance	10.94
Standard Deviation	3.30
Interquatrilor Range(IQR)	0- 4
Kolmogorov-Smirnov test for normal distribution.	Drop of normality ($p<0.001$)

Summary of statistical age related:

The age of patients is not submitted to normal distribution. Median age is 1 years old and Interquatrilor range is 0-4 years old.

We noticed prevalence of group age 0-4 years old with 71 patients or 84.5% of overall, with a relevant statistically difference compared to other group ages($\chi^2=99$ $p<0.01$).

According to AB disorder patients are categorised to acidosis (metabolic and respiratory), and alcalosis (metabolic), we had no respiratoryb alcalosis in our group cluster.

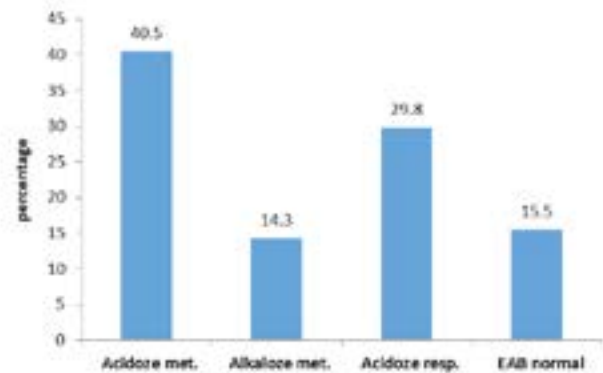
Tab 3.

Disorder	n	Range
(1) Metabolic alcalosis	12	32.29
(2) Metabolic acidosis	34	37.72
(3) Respiratory acidosis	25	35.44

Kruskal Wallis $H=0.64$ $p=0.6$

There is a week and not important relation in distribution of different acid base balance disturbances, but there is a statistically important difference related to number of patients and type of disorder. ($\chi^2=15.7$ $p < 0.01$). Acidosis as a disorder comply 70.4% of all patients.

Fig 1. Number of participants related to AB disorde



Metabolic disorder comply children from 0-1 years old, normal ABB comply children 2 years old, meanwhile that in respiratory acidosis average age is 10 years old.

DISCUSSION

Average age of children in our study is 2,26 years old, mediana is 1.0 years old(0.1-14 years).

Tis result is similar to other PICU patients data, where mediana of inparticipants and nonparticipants is 1,4 years old (0.1-17.3 years old) (4).

More than 50% of children are between 0.1 to1 years old. This it is related age particularities of this group, inborn diseases fast deterioration of general conditions, inabilities to preserve energetically reserves etc. (1)(3).

We noticed prevalence of group age 0-4 years old with 71 patients or 84.5% of overall, with a relevant statistically difference compared to other group ages(2).

According to acid base changes related to age groups we did not notice any relation.

BIBLIOGRAPHY

- Office for National Statistics. 1996 key population and vitalstatistics: local and health authority areas. London, 1998.
- Office of Population Censuses and Surveys. 1992 mortality statistics: area. London, 1995.
- Office for National Statistics. 1996 mortality statistics: cause.London, 1998.
- Patient characteristics of PICU admissions inparticipants and non participants. Intensive Care Med. 2008 June; 34(6): 1076-1082.

LEUCOPENIA IN THE TREATMENT OF THE BREAST CARCINOMA WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN AND CONNECTION OF GSTP GENE.

Ilir Ismaili¹, Mihail Kocubovski², Sasho Panov³, Skender Saidi⁴

¹University Clinic for Radiotherapy and Oncology

²Head of Sector of Environmental Health at Institute of Public health of the republic of Macedonia

³Department of molecular biology and genetics, Ss.Cyril and Methodius University

⁴Skender Saidi-University Clinic of Urology, Ss.Cyril and Methodius University

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 160-168

ABSTRACT

Adjuvant chemotherapy in combination of cyclophosphamide and doxorubicin is often followed by a series of toxic effects with varying degrees of severity and clinical relevance, where the constitutive polymorphisms play a key role in the genes involved in the detoxification and metabolism of the chemotherapeutics. Breast cancer is among the leading causes of morbidity and mortality and is among the most common malignant neoplasms among women globally.

The main goal of this study is to determine the association of A313G (rs1695) polymorphism in GSTP1 gene with the occurrence of leukopenia.

During this study, the detection of gene polymorphism GSTP1 rs1695 was performed with the method of genotyping with fluorescent probes of DNA samples isolated from 110 cases with breast cancer treated with cyclophosphamide and doxorubicin.

Analyses have shown that patients who are carriers of the homozygous variant genotype GG, as well as the heterozygotes AG, have more than 4 times, i.e. more than 16 times higher likelihood of getting clinically significant leukopenia in the treatment with chemotherapeutics, respectively, compared to patients carriers of the wild genotype AA ($p = 0.006$). The calculated risk for the development of leukopenia in patients with the genotype GG and AG is 3.7 and 9.5 times higher, respectively, compared to those with the genotype AA.

Key words: breast cancer, gene polymorphism GSTP1, cyclophosphamide, doxorubicin, leukopenia

INTRODUCTION

The occurrence of the breast cancer is the highest in North America and Northern Europe, and is the lowest in Asia and Africa. Worldwide, according to GLOBOCAN, it is estimated that annually breast cancer accounts for more than 1.300.000 cases among women, with around 450.000 cases of death (1). According to the calculations of GLOBOCAN, the annual occurrence of breast cancer in the Republic of Macedonia for the year 2012 was 76.2 cases, while mortality in 25.5 cases per 100.000

inhabitants, standardized for the age, among females (2).

Breast cancer is a systemic heterogeneous disease that begins as a malignant solid neoplasm of the ductal or lobular epithelium of the breast. Due to the high incidence and mortality in the developed countries, breast cancer is among the best studied malignant diseases, with an enormous number of published scientific publications and projects so far. However, the clinical success of the existing therapeutic modalities is not satisfactory, and many details of the etiopathogeneses and the clinical

course of the disease, especially for cell and molecular-genetic aspects, are insufficiently clear or contradictory.

The fact that breast cancer is about 100 times more common in females than in males, suggests that the role of estrogen and progesterone as one of important intrinsic risk factors (3). So far, a number of other risk factors have been identified, such as: genetic factors, i.e. hereditary mutations in the BRCA1, BRCA2, TP53 genes, and others, as well as the family and personal history of breast cancer. Other factors include: the total number of menstrual cycles, previous pregnancies, the structure and benign changes in the breast, the use of hormone and contraceptive drugs, postmenopausal hormone replacement therapy, and previous chest x-rays. In addition, other increased risks include the history of alcohol consumption, overweightness, insufficient physical activity and many other factors with variable statistical significance in relation to the risk of breast cancer.

Histologically, breast carcinomas are classified into ductal (represented by about 80% of all cases), lobular (about 15%), medullary and mixed types (rarely represented). The histopathological grade of malignancy, that is, the degree of differentiation of malignant cells, as well as the clinical- pathological stage of the disease based on pTNM system, i.e. according to the dimensions of the primary tumor, the local invasion of the tissue structures, the metastases in the regional lymphatic nodes and the distant metastases, play a key role in the choice of therapy, as well as for the prognosis of the clinical course of the disease. The immunohistochemical detection of E-cadherin significantly helps in the routine distinction of the ductal type from the lobular type, while the immunohistochemical or semi- quantitative in situ (FISH / CISH / SISH) determination of the expression of hormone receptors: estrogen (ER), progesterone (PR), the expression of the protein product of the HER2 gene, as well as the presence of the Ki-67 proliferative antigen and other proteins, are important pathological parameters that can be used in the clinical selection of adjuvant and targeted therapy.

The molecular classification according to the expression of selected genes, including the ER and PR receptors (4), has been applied in the recent years. So far, different molecular classification systems have been described that differ in the number of molecular subclasses, the criteria for which genes are selected, the methodology (quantitative Real-Time PCR, fluorescent in situ

hybridization, DNA-microarray or other molecular techniques). So far, different molecular classification systems have been described that differ based on the number of molecular subclasses, the criteria for the selected genes, the methodology (quantitative Real-Time PCR, fluorescent in situ hybridization, DNA-microarray or other molecular techniques).

In most cases of breast cancer, except for non-operative patients and in the presence of certain contraindications, surgical treatment is indicated, whereby the breast tumor is completely or partially removed. According to the scope of the surgical removal, surgery may be a radical mastectomy or conservatively, that is, quadrantectomy or lumpectomy.

The use of chemotherapy and/or radiation therapy before surgery in advanced carcinoma, in order to reduce the stage, is referred to as non-adjuvant therapy. Postoperative adjuvant systemic chemotherapy and radiotherapy are applied routinely to reduce chances of minimal residual disease (MRD), thereby reducing the occurrence of local relapses and regional and remote metastases.

According to the current therapeutic protocol (AC, from Adriamycin and Cyclophosphamide) which is applied to the Clinic for Radiotherapy and Oncology, the adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in patients with breast cancer is performed with the following scheme: treatment starts within 3 to 4 weeks after surgery (mastectomy, quadrantectomy or lumpectomy); a total of 4 cycles (doses) are applied with 21 days between each of them; and every dosage includes: doxorubicin (Adriamycin) 60 mg / m² i.v. and cyclophosphamide 600 mg / m² i.v.

The superiority of the combined therapy with doxorubicin and cyclophosphamide as an adjuvant chemotherapeutic treatment in breast cancer has been demonstrated in many randomized studies and meta-analyses (5-8).

The doses of chemotherapeutics are calculated according to the body surface and the patient's condition, but nevertheless, different types of toxic effects and side effects occur with variable intensity in different patients, and in some cases they do not occur at all. It is thought that the main cause of such variability is due to the presence of constituent and inherited polymorphisms in the genes whose products are involved in the intracellular transport of chemotherapeutic agents or in their metabolism, resulting in a change in pharmacodynamics, pharmacokinetics, and in the clinical effects and toxicity

of the drug (9). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) can modify the biological activity of the encoded protein and thus have a major impact on the occurrence of toxic effects and side effects in chemotherapy. The most common toxin effects are hematopoiesis depression (anemia, leucopenia, particularly neutropenia, thrombocytopenia), cardiomyopathy toxicity, digestive toxicity (oral, intestinal mucositis, gastrointestinal bleeding, icterus); general disorders (nausea, vomiting, changes in arterial blood pressure), febrile states, systemic, local and skin infections, neurotoxicity, nephrotoxicity, and others. Serious toxic effects, such as severe neutropenia, and especially the febrile neutropenia, not only have a negative impact on the quality of life of the patient, but also cause further complications and increase mortality and cost of treatment [10].

Among the large number of tested polymorphism in genes that, through their protein products, are involved in pharmacodynamics, pharmacokinetics, and other mechanisms of the action of agents used in adjuvant chemotherapy of breast cancer, the GSTP1 gene is processed in this paper.

The GSTP1 gene (glutathione-S-transferases Pi-1) is located on the chromosome locus 11q13.2, contains 7 exons and has a length of about 2.8 kb. The protein product of this gene is the GSTP1 enzyme belonging to the superfamily of metabolic glutathione-S-transferases, expressed in all tissues (11). Mammalian cytosolic glutathione-S-transferases are divided into 6 classes, and GSTP1 is classified in the class (pi), from which the name of the enzyme originates. Glutathione-S-transferases are involved in the detoxification of many types of hydrophobic and electrophilic endogenous and exogenous compounds by conjugation with reduced glutathione. With these reactions, the multifunctional enzymes participate in the processes of removing the reactive and harmful byproducts of oxidative stress in the cells. In addition, glutathione-S-transferases have a key role in the metabolism of xenobiotics, including the chemotherapeutic agents. The GSTP1 gene is also highly polymorphic, and the various variant alleles encode isozyme forms that have differences in terms of catalytic activity, and thus differences in metabolism performance. For this study, the rs1695 polymorphism is very important, also referred to as rs947894 or GSTP1 A313G, i.e. the A>G transverse to the nucleotide position 313, resulting in the non-synonymous substitution Ile105Val at the level of the protein product (12). This polymorphism significantly

correlates with the therapeutic response and toxic nuisances as well as with the outcome of the treatment with cyclophosphamide in breast cancer (11, 13, 14)

The motive for this study was derived, first of all, from the clinical experience in the treatment of numerous breast cancer patients who, with similar demographic-clinical features, show great diversity in the occurrence of toxic effects in chemotherapy.

PURPOSE

The main goal of this seminary paper is to determine the impact of polymorphism rs1695 in the GSTP1 gene on the occurrence of leucopenia during and immediately after the combined chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in a group of 110 patients with breast cancer. According to the results of the analysis of the existence of a genetic link, the goal is to determine the likelihood and the calculated risk of the occurrence of leucopenia during chemotherapy with these medicines, which would, prospectively, enable a prediction of the potential patients at risk.

MATERIALS AND METHODS

During this clinical-observational, genetic-associated study, clinical monitoring and laboratory registration of leucopenia, as well as the genotyping of polymorphism GSTP1 rs1695 in 110 patients with breast cancer, was performed from the onset of the first administered dose until the expiry of three weeks after the completion of the last dose of treatment with combination adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin, according to the existing therapies protocols established at the PHI Clinic for Radiotherapy and Oncology in Skopje. The clinical part of the study was carried out at the Clinic for Radiotherapy and Oncology in Skopje, while the molecular-genetic and statistical analyzes at the Laboratory for Molecular Biology in PMF.

After signing the written consent for participation in the study and its approval by the Ethics Committee at the Medical Faculty, the selection of patients was performed according to the determined criteria for inclusion (histopathologically proven breast cancer in female patients which according to the existing protocols of the Clinic are treated with a combined adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin, hand-written consent by the patient, availability to appropriate clinical data, etc.), as well as exclusion

from the study (clinically proven autoimmune diseases, chronic corticosteroid or immunosuppressive therapy, pregnant patients, insufficient clinical parameters, etc.). Internationally verified criteria for the identification and gradation of leucopenia were used (15)

The determination of the polymorphism rs1695, i.e. of the transition A>G to the nucleotide position 313 in the exon 5 of the GSTP1 gene causing the non-synonymous substitution Ile105Val at the level of the protein product, was determined by molecular analysis. For this purpose, a sample of up to 3 mL of venous blood with an anticoagulant (Disodium ethylenediaminetetraacetate salt) genomic DNA was isolated by the standard method of sodium chloride extraction, chloroform extraction, and subsequent ethanol precipitation.

The genotyping was performed by amplification in real-time (Real-Time PCR) with the allelic discrimination method using two TaqMan fluorescent probes, marked at the 5'-end with the FAM or VIC fluorescent marker, while at the 3'-end with the NFQ fader, which are specific for the two possible alleles that differ in the polymorphic nucleotide position: A, respectively G (16).

Statistical analyzes were performed by comparing the determined independent variables for gene polymorphisms with the clinical-laboratory dependent variable on the existence, degree, duration, number of events and other data for leucopenia during and immediately after treatment with cyclophosphamide and doxorubicin in patients with breast cancer. Statistical calculations were performed using the XLStat 2016 software extension installed on Microsoft Excel 2016. The connection between the clinical and laboratory data on leucopenia in patients with the presence of the examined polymorphism was carried out with the nonparametric Pearson Chi-square test, as well as with the Cochran-Armitage Ordinance test. The relative risk - risk ratio, as well as the odds ratio, was calculated from the association of an appropriate polymorphism with a definite nuisance or other clinically relevant parameter. The reliability interval CI (confidence interval) calculations were performed at 95%, i.e. at $p < 0.05$.

RESULTS

The basic demographic, clinical and laboratory parameters for the total of 110 breast cancer patients treated with cyclophosphamide and doxorubicin adjuvant are shown in Table 1.

Table 1. Basic demographic and clinical data for patients

Parameter	values	
Age:	average ±SD (range) 54,61 ± 9,96 years (33 - 76)	
Family anamnesis	n	%
No	100	90.91
Yes	10	9.09
Total	110	100.00
Smoking history	n	%
Non-smoker	62	56.35
Mild	35	31.82
Intensive	13	11.82
Total	110	100.00
Stadium	n	%
Ia	1	0.91
IIa	15	13.64
IIb	26	23.64
IIc	0	0.00
IIIa	24	21.82
IIIb	5	4.55
IIIc	29	26.36
IV	1	0.91
Not defined	9	8.18
Total	110	100.00

SD = standard deviation

Due to the space and the goals of this seminar paper, the other clinical and laboratory data from the patients not shown.

Since leucopenia is present in only 16 patients, in the further genetic-statistical analysis was not additional substratification was not conducted according to the degree of leucopenia, but rather binary calculations have been performed: only cases in which it did not occur at

all or in which leucopenia was recorded have been taken under consideration.

The genotypes of rs1695 polymorphism in the GSTP1 gene were determined in the DNA samples analyzed from all 110 patients included in the study. Given the single locus of this gene, there are three possible genotypes: AA (non-variant, wild genotype), AG (heterozygous genotype), and GG (variant genotype). In the locus there are only two

types of alleles: A (wild type allele) and G (variant, i.e. minor allele).

The genetic analysis of the frequencies of the genotypes of polymorphism rs1695 in the GSTP1 gene in relation to the presence or absence of leukopenia in patients was performed using the genotype model, with 2 values being calculated by the two-way test. The results of the analysis are shown in Table 2.

Table 2. Connection of leucopenia with the genotypes of polymorphism rs1695 to the GSTP1 gene

GSTP1 313 genotype	Without leucopenia		With leucopenia		p	OR (95% CI)	RR (95% CI)	
	n	%	n	%				
AA	41	43.62	2	12.50	10.199	0.006	Ref.	Ref.
AG	48	51.06	10	62.50			4.271 (0.88-20.62)	3.707 (0.86-16.06)
GG	5	5.32	4	25.00			16.400 (2.37-113.52)	9.556 (2.05-44.48)
Total	94	100.00	16	100.00				

OR = Odds Ratio (odds ratio); RR = Risk Ratio (risk ratio); 95% CI = Confidence Interval (confidence interval at 95%); ref = reference values

As evident from the results shown, the patients who are carriers of the homozygous variant genotype GG as well as the heterozygotes AG, have more than 4 times, that is, more than 16 times higher likelihood of clinically significant leucopenia in the treatment with chemotherapy, respectively, in relation to patients carriers of the wild genotype AA ($p = 0.006$). The calculated risk for leucopenia in patients with the genotype GG and AG is 3.7 and 9.5 times higher, respectively, in relation to those who are carriers of the wild genotype AA.

The analysis of the frequencies of the polymorphism rs169 in the GSTP1 gene with respect to the presence or absence of leucopenia in the patients was performed using the allele model where the values were calculated by the two-way test. The results of the analysis are shown in Table 3.

Table 3. Connection of leucopenia with the allele frequencies of polymorphism rs1695 in the GSTP1 gene

Alleles of GSTP 1 313	Without leucopenia		With leucopenia		p	OR (95% CI)	RR (95% CI)	
	n	%	n	%				
A	53	30.85	18	56.25	7.802	0.005	Ref.	Ref.
G	130	69.15	14	43.75			2.882 (1.34-6.19)	2.436 (1.28-4.62)
Total	188	100.00	32	100.00				

OR = Odds Ratio (odds ratio); RR = Risk Ratio (risk ratio); 95% CI = Confidence Interval (confidence interval at 95%); ref = reference values

Variable allele G carriers have a nearly 3 times higher likelihood of clinically significant leucopenia in the treatment with the chemotherapeutics, respectively, relative to the female patients carriers of the with wild allele A ($p < 0.01$). The relative risk for leukopenia in patients with allele G is about 2.5 times higher than those who are allele A carriers.

Using the additive model of genetic analysis, compared to the frequencies of patients without one, as well as one and two variant alleles G, with the use of the Cochran-Armitage two-way test for Ordinal Connection. The results are shown in Table 4.

Table 4. Connection of leucopenia with the variant allele of the polymorphism rs1695 in the GSTP1 gene analyzed with the additive model

Number of variant alleles	No leucopenia		With leucopenia		Cochran-Armitage Ordinal Test	
	n	%	n	%		
0 G	41	43.62	2	12.50	3.058	0.002
1 G	48	51.06	10	62.50		
2 G	5	5.32	4	25.00		
Total	94	100.00	16	100.00		

Obviously there is a statistically significant connection (p <0.01) of leucopenia with a linear increase in the presence of allele G. It is evident from the values shown that the genetic connection of leucopenia increases with the number of alleles indicated: 0G <1G <2G.

DISCUSSION

In this study, the leukopenia genetic association was examined as one of the most common toxic effects of adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in a group of 110 breast cancer patients, on the one hand, with the genotypes of polymorphism rs1695 in the GSTP1 gene, on the other.

The results indicate that patients who are carriers of the homozygous variant genotype GG, as well as the heterozygotes AG, have a statistically and significantly higher probability and risk of leucopenia during the therapy with cyclophosphamide and doxorubicin than patients carriers of the visible genotype AA. Accordingly, the presence and the number of variant allele G linearly correlates with the presence of leucopenia.

This shows that the determination of the polymorphism rs1695 of the GSTP1 gene is pharmacogenetically related to the risk of leucopenia in breast cancer patients treated with combined chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin.

Cyclophosphamide is a pharmacologic precursor, or a spleen. Therefore, metabolic activation is necessary for its chemotherapy action. After the parenteral application, the activation takes place through a series of enzymatic mediated from cytochrome oxidases CYP2B6 and CYP2C9, and to a lesser extent with CYP3A4 and CYP3A5, in hepatocytes, with which the cyclophosphamide is first converted to 4-hydroxycyclofosfamide (17).

Subsequently, this compound is converted into its tautomeric form of aldofosfamide, and it is spontaneously degraded to phosphoramidate mustard, which is in fact the therapeutically active molecule. The compounds 4-hydroxycyclophosphamide and aldofosfamide are detoxified by the conjugation mediated by multiple enzymes from the superfamily of glutathione-S-transferase (GSTA1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1), as well as with aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) to carboxycyclophosphamide (18, 19). All these enzymes are found in hepatocytes.

Gene polymorphisms leading to non-synonymous amino acid residue substitutions in the encoding enzymes can reduce the efficiency of the detoxification of cyclophosphamide and its metabolites, increasing their concentrations and duration of clearance, and thus may have a major impact on the occurrence of toxic effects and side effects, as well as secondary malignancies (11).

The relationship of the gene polymorphism GSTP1 rs1695 with toxic effects, such as leucopenia, in adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in breast cancer patients has been described in several studies.

To illustrate the importance and clinical significance of the genetic connection of polymorphism GSTP1 rs1695 with the toxic effects during the treatment with cyclophosphamide can also serve the case scenarios that are not rare in the literature. Thus, Tran et al. (20) shows a case of a young patient (age 25) in whom a low initial dose of cyclophosphamide administered for the treatment of an autoimmune disease caused a series of life-threatening toxic effects.

Zhang et al. (21) studied the polymorphisms in the CYP3A, GSTP1, and MDR1 genes and their connection to the therapeutic response and the toxic effects of 120 breast cancer patients in treatment with epirubicin and cyclophosphamide. In terms of the polymorphism GSTP1 rs1695, the authors noted lower toxicity and side effects in the presence of the wild homozygous or heterozygous. The described toxic effects were not statistically related to the age of patients, the stage, menopause status, nor with the dosage of the drugs.

Similarly, in a study conducted by Tulsyan et al. (22), 207 patients with breast cancer who were treated with anthracycline drugs were analyzed. The genotyping was performed on two genes from the glutathione transferase family, including the polymorphism that was also used in

our study: GSTP1 rs1695. The authors described that their analysis established a statistically significant connection of the variant and heterozygous genotype of this polymorphism with the onset of anemia, leucopenia, and neutropenia, and considered that such pharmacogenetic studies could produce tests to predict the outcome and toxicity of chemotherapy in cancer patients.

However, there are contradictory results among the studies, and in some studies no significant connection was established of the GSTP1 A313G polymorphism with pharmacokinetics and metabolism, nor with the clinical toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide.

In a study of Low et al., a total of 403 patients with breast cancer were analyzed, treated with cyclophosphamide and doxorubicin, out of which 184 experienced side effects and served as a group of test-subjects and 219 in whom no toxic effects appeared and had a role of the control group (23). As toxic effects, this study followed only those cases in which leucopenia or neutropenia with grade 3 or higher appeared, as well as gastrointestinal toxicity with grade 2 or higher. In the study, genotypes of a total of 143 polymorphisms in 13 candidate genes were determined: CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, ALDH1A1, ALDH3A1, GSTA1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, ABCC2 and ABCC4. These genes are involved in the activation, metabolism, and transportation of cyclophosphamide. Of interest in this paper is that polymorphisms in the GSTP1 gene have not shown a genetic link to the toxic effects of this study.

A genetic connection was not found in the research of Jamieson et al. (24). In this pharmacogenetic study, the pharmacological effects of cyclophosphamide (combined with epirubicin and 5-fluorouracil) in the adjuvant therapy of 51 patients with breast cancer were tested. Concentrations of cyclophosphamide and several of its metabolites in the plasma were determined at different time intervals after administration, using liquid chromatography and mass spectrometry (LCMS). The genotyping was performed on 11 genes whose products are involved in the metabolism of cyclophosphamide and include the GSTP1 gene. According to the authors of the publication, the determined genetic polymorphisms have only minor influence on the adjuvant therapy of breast cancer with cyclophosphamide and anthracyclines.

The absence of genetic connection was also reported from Islam et al. (25). In this study, polymorphisms GSTP1 rs1695 and ABCC4 rs9561778 were studied, as well

as the appearance of toxic effects in cyclophosphamide chemotherapy, epirubicin, and 5-fluorouracil in 256 patients with breast cancer. Of interest in this paper is that the polymorphism rs1695 in the GSTP1 gene has not shown any association with any type or degree of toxicity, in contrast to the ABCC4 rs9561778 polymorphism. Interestingly, the polymorphism GSTP1 rs1695 showed a statistically significant connection with the therapeutic response of patients.

Such contradictory results are not unusual in the genetic-associative studies and can be caused by a variety of independent factors, including: the inherent genetic constitution resulting from the ethnic-demographic structure of the population of patients tested in the study, but also various external factors such as the geographical area, diet, exposure to environmental pollution, often poorly studied, influences (11).

Further research is needed to confirm the genetic association and to assess more precisely the predictive value of polymorphism GSTP1 rs1695, which may potentially be practical in personalized medicine, that is, be used in the selection and dosing of chemotherapeutics according to the individual genotype combination in each individual patient.

This can reduce the likelihood of serious toxic effects, such as leucopenia, and reduce morbidity and mortality associated with chemotherapy.

LITERATURE

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase. 11th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>. Pristapeno na 19.6.2016 g.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374- 403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-53.

4. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412.
5. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12):2676-85.
6. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Davidson NE. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol*. 2008; 26(25):4092-9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7841.
7. Jones RL, Walsh G, Ashley S, Chua S, Agarwal R, O'Brien M, Johnston S, Smith IE. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(2):305-10. doi: 10.1038/sj.bjc.6604862.
8. Mansi JL, Yellowlees A, Lipscombe J, Earl HM, Cameron DA, Coleman RE, Perren T, Gallagher CJ, Quigley M, Crown J, Jones AL, Highley M, Leonard RC, Evans TR. Five-year outcome for women randomised in a phase III trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide with doxorubicin and docetaxel as primary medical therapy in early breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 122(3):787-94. doi: 10.1007/s10549-010-0989-6.
9. Bray J, Sludden J, Griffin MJ, Cole M, Verrill M, Jamieson D, Boddy AV. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer*. 2010; 102(6):1003-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605587.
10. Ikeda M, Tsuji D, Yamamoto K, Kim YI, Daimon T, Iwabe Y, Hatori M, Makuta R, Hayashi H, Inoue K, Nakamichi H, Shiokawa M, Itoh K. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30(2):149-53. doi: 10.1016/j.dmpk.2014.09.009.
11. Pinto N, Ludeman SM, Dolan ME. Drug focus: Pharmacogenetic studies related to cyclophosphamide-based therapy. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(12):1897-903. doi: 10.2217/pgs.09.134.
12. Yao S, Sucheston LE, Zhao H, Barlow WE, Zirpoli G, Liu S, Moore HC, Thomas Budd G, Hershman DL, Davis W, Ciupak GL, Stewart JA, Isaacs C, Hobday TJ, Salim M, Hortobagyi GN, Gralow JR, Livingston RB, Albain KS, Hayes DF, Ambrosone CB. Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14(3):241-7. doi: 10.1038/tpj.2013.32.
13. Ge J, Tian AX, Wang QS, Kong PZ, Yu Y, Li XQ, Cao XC, Feng YM. The GSTP1 105Val allele increases breast cancer risk and aggressiveness but enhances response to cyclophosphamide chemotherapy in North China. *PLoS One*. 2013; 8(6):e67589. doi: 10.1371/journal.pone.0067589.
14. Wang J, Wang T, Yin GY, Yang L, Wang ZG, Bu XB. Glutathione S-transferase polymorphisms influence chemotherapy response and treatment outcome in breast cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3):11126-32. doi: 10.4238/2015.September.22.6.
15. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, NIH Publication No. 09-5410, DHHS, 2010.
16. Rollinson S, Allan JM, Law GR, Roddam PL, Smith MT, Skibola C, Smith AG, Forrest MS, Sibley K, Higuchi R, Germer S, Morgan GJ. High-throughput association testing on DNA pools to identify genetic variants that confer susceptibility to acute myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13(5):795-800.
17. Zhang J, Tian Q, Yung Chan S, Chuen Li S, Zhou S, Duan W, Zhu YZ. Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications. *Drug Metab Rev*. 2005; 37(4):611-703.
18. de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(11):1135-64.
19. Moreb JS, Gabr A, Vartikar GR, Gowda S, Zucali JR, Mohuczy D. Retinoic acid down-regulates aldehyde dehydrogenase and increases cytotoxicity of 4-hydroperoxy-cyclophosphamide and acetaldehyde. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 312(1):339-45.
20. Tran A, Bournerias F, Le Beller C, Mir O, Rey E, Pons G, Delahousse M, Tréluyer JM. Serious haematological toxicity of cyclophosphamide in relation to CYP2B6, GSTA1 and GSTP1 polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(2):279-80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03020.x.

21. Zhang BL, Sun T, Zhang BN, Zheng S, Lü N, Xu BH, Wang X, Chen GJ, Yu DK, Lin DX. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124(2):199-204.
22. Tulsyan S, Chaturvedi P, Agarwal G, Lal P, Agrawal S, Mittal RD, Mittal B. Pharmacogenetic influence of GST polymorphisms on anthracycline-based chemotherapy responses and toxicity in breast cancer patients: a multi-analytical approach. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17(6):371-9. doi: 10.1007/s40291-013-0045-4.
23. Low SK, Kiyotani K, Mushiroda T, Daigo Y, Nakamura Y, Zembutsu H. Association study of genetic polymorphism in ABCC4 with cyclophosphamide-induced adverse drug reactions in breast cancer patients. *J Hum Genet*. 2009; 54(10):564-71. doi: 10.1038/jhg.2009.79.
24. Jamieson D, Lee J, Cresti N, Jackson R, Griffin M, Sludden J, Verrill M, Boddy AV. Pharmacogenetics of adjuvant breast cancer treatment with cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014; 74(4):667-74. doi: 10.1007/s00280-014-2541-6.
25. Islam MS, Islam MS, Parvin S, Ahmed MU, Bin Sayeed MS, Uddin MM, Hussain SM, Hasnat A. Effect of GSTP1 and ABCC4 gene polymorphisms on response and toxicity of cyclophosphamide-epirubicin-5-fluorouracil-based chemotherapy in Bangladeshi breast cancer patients. *Tumour Biol*. 2015; 36(7):5451-7. doi: 10.1007/s13277-015-3211-y.

DETEKTIMI I KARDIOPATIVE KONGJENTALE ME SKRININGUN AUSKULTATOR

Sani Bajrami¹, Anita Sinani¹, Sulltana Asani¹, Jeta Abdullai-Nuhija¹, Pranvera Ramadani¹

¹IPSH PEDIATRIKA Tetovë

¹Spitali Klinik Tetovë, Departamenti Pediatrik

¹Fakulteti i Mjekësisë Tetovë, UT

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 169-171

ABSTRAKT

HYRJE: Zhurmat e zembrës janë prezentimi më i shpeshtë i sëmundjeve të zembrës. Vlerësimi i zhurmave të zembrës sipas Levin-in bëhet në 6 shkallë.

QËLLIMI: Të tregojë praninë e anomalive kongjenitale të zembrës tek fëmijët që janë me praninë e zhurmave të zembrës, dhe të theksojë rëndësinë e diagnostikimit të hershëm të tyre.

MATERIALI DHE METODA: Punimi është prospektiv, i realizuar në IPSH PEDIATRIKA Tetovë, reparti pediatrik-SK Tetovë, Klinika e fëmijëve Shkup, në periudhë nga 01.04.2017-01.04.2018. Janë analizuar të gjithë fëmijët të cilët kanë qenë me prani të zhurmave sistolike të shkallëve të ndryshme nga gjithsejt 894 fëmijë të kontrolluar. Metoda diagnostifikuese ka qenë fillimisht auskultimi i zembrës në formën e skringut të hershëm të anomalive të lindura, përputhshmëria e zhurmave sistolike me të dhënat anamnesticke për cianoze centrale ose akrale kanë qenë raste për të vazhduar diagnostifikimin e më tutjeshëm të këtyre fëmijëve me ECHO të zembrës dhe EKG, pranë Spitalit Klinik Tetovë dhe Klinika e fëmijëve Shkup.

REZULTATET: Nga gjithsejt 894 fëmijë të kontrolluar në IPSH PEDIATRIKA me zhurmë sistolike të shkallëve nga 2/6-6/6 kanë rezultuar 25 ose 2,79% raste. Nga diagnostikimi i më tutjeshëm me EHO dhe EKG, me anomali të lindura kongjenitale kanë rezultuar 12 ose 1,34% raste: 2 raste me tetralogia fallot, 6 raste me FOA, 4 raste me ASD, 13 kane rezultuar pa anomali kardiake.

PËRFUNDIMI: Paraqitja e anomalive të lindura të zembrës në 1,23 % në raport me referencat e tjera të cilat janë në përqindje 0.9%. Diagnostifikimi i hershëm është një sfidë serioze për cdo mjek, sepse trajtimi, ndjekja e tyre në dinamikë është problem akut. **DISKUTIMI:** Jo të gjithë zhurmat sistolike rezultojnë me anomali kongjenitale, por prania e zhurmave sistolike është në rritje. Ngelet për tu hulumtuar se cilat nga shkaqe ndikojnë në paraqitjen e anomalive të lindura të zembrës. Mendojmë që faktorët e ndotjes ndikojnë direkt në rritjen e përqindjes së anomalive kardiake.

REKOMANDIME: Të gjithë zhurmat sistolike të cilat në auskultacion detektohen duhet që detyrimisht të diagnostikohen dhe njëkohësisht të ndiqen në dinamikë.

Fjalë kyç: skringu kardiologjik.

HYRJE

Zhurmat e zembrës janë prezentimi më i shpeshtë i sëmundjeve të zembrës. Vlerësimi i zhurmave të zembrës sipas Levin-in bëhet në 6 shkallë[1]. Në rastin e auskultimit të zembrës është shumë me rëndësi përcaktimi i shkallës së zhurmave[4,5].

Anomalite e zemrës përfshijnë defekte septale atriale dhe ventrikulare, pulmonare ose aortale, ductus arteriosus persistens, etj. Shumica e fëmijëve me ndonjë nga këto

rezultate duhet t'i referohen një pediatri-kardiolog[3].

Në pjesën më të madhe të rasteve etiologjia e një kardiopatie kongjenitale mbetet e panjohur. Incidenca e kardiopatie kongjenitale paraqitet rreth 7-8 për 1000 lindje.

Si shkaqe të anomalive kongjenitale mund të përmendim aberacionet kromozomike, sindromen Di George, infeksionet virale si rubeolla dhe faktorë të tjerë si alkoholi diabeti etj,[2].

Ehokardiografia si metodë joinvazive ka bërë hap shumë të rëndësishëm në diagnostikimin dhe përcaktimin e anomalive të lindura të zemrës[4]. Fëmija i dyshuar për patologji të zemrës i nënshtrohet disa metodave diagnostifikuese ku përfshihen: echo, ekg, rtg e krahërorit, puls oksimetri, kateterizimi kardiak dhe rezonanca magnetike[6].

QËLLIMI

Të tregojë praninë e anomalive kongjenitale të zemrës tek fëmijët që janë me praninë e zhurmave të zemrës dhe të theksojë rëndësinë e diagnostikimit të hershëm të tyre.

MATERIALI DHE METODA

Punimi është prospektiv, i realizuar në IPSH PEDIATRIKA Tetovë, reparti pediatrik-SK Tetovë, Klinika e fëmijëve Shkup në periudhë nga 01.04.2017-01.04.2018. Janë analizuar 25 fëmijë të cilët kanë qenë me prani të zhurmave sistolike të shkallëve të ndryshme nga gjithsejt 894 fëmijë të kontrolluar (tabela 1).

Tabela1.

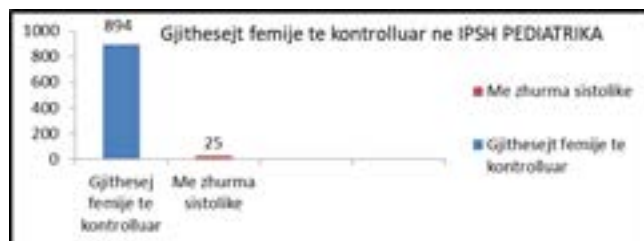
Gjithsejt fëmijë të kontrolluar	894 fëmijë
Me prani të zhurmave sistolike	25(2,79%) fëmijë
Pa prani të zhurmave sistolike	869 fëmijë

Metoda diagnostifikuese ka qenë fillimisht auskultimi i zemrës në formën e skriningut të hershëm të anomalive të lindura, përputhshmëria e zhurmave sistolike me të dhënat anamnesticke për cianoze centrale ose akrale kanë qenë raste për të vazhduar diagnostifikimin e mëtutjeshëm të këtyre fëmijëve me ECHO të zemrës dhe EKG, pranë Spitalit Klinik Tetovë dhe Klinika e fëmijëve Shkup.

REZULTATET

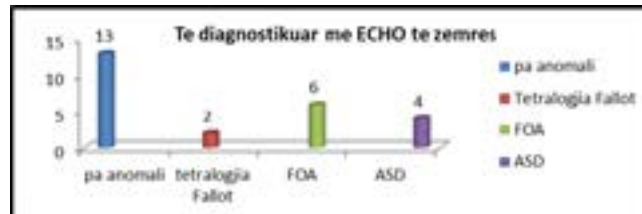
Nga gjithsejt 894 fëmijë të kontrolluar në IPSH PEDIATRIKA me zhurmë sistolike të shkallëve nga 2/6-6/6 kanë rezultuar 25 ose 2,79% raste(grafikon 1).

graf. 1.



Nga diagnostikimi i mëtutjeshëm me EHO dhe EKG, me anomali të lindura kongjenitale kanë rezultuar 12 ose 1,34% raste: 2 raste me tetralogia fallot, 6 raste me FOA, 4 raste me ASD, 13 pa anomali (grafikon 2).

graf. 2.



PËRFUNDIMI

Paraqitja e anomalive të lindura të zemrës në 1,23 % në raport me referencat e tjera të cilat janë në përqindje 0.9%(grafikon 3).

graf.3



Diagnostifikimi i hershëm është një sfidë serioze për cdo mjek, sepse trajtimi, ndjekja e tyre në dinamikë është problem akut.

DISKUTIMI

Jo të gjithë zhurmat sistolike rezultojnë me anomali kongjenitale, por prania e zhurmave sistolike është në rritje.

Ngelet për tu hulumtuar se cilat nga shkaqet ndikojnë në paraqitjen e anomalive të lindura të zemrës

Mendojmë që faktorët e ndotjes ndikojnë direkt në rritjen e përqindjes së anomalive kardiake.

REKOMANDIME: Të gjithë zhurmat sistolike të cilat në auskultacion detektohen duhet që detyrimisht të diagnostikohen dhe njëkohësisht të ndiqen në dinamikë.

REFERENCA

- M.Kelmendi, R.Bejiqi. Zhurmat e zemrës. Sëmundjet e zemrës dhe enëve të gjakut Në M.Azemi. Pediatria. Prishtinë 2010.602-603.
- Edmond Pistulli, sistemi kardiovaskular, kardiopatite

- kongjenitale.Në Pediatra.Edmond Pistulli.Tiranë.2011.133-134.
3. McConnell ME1, Adkins SB 3rd, Hannon DW.Am Fam Physician.Heart murmurs in pediatric patients: when do you refer?1999 Aug;60(2):558-65.
 4. B.Marinovic,I.Malcic.Prirodene srcane mane.Bolesti srca i krvnih zila.Ne:D.Mardesic. Pedijatrija.Pedijatria Zagreb:"Shkolska knjiga"d.d.,2000:699-727.
 5. Lj.Ceranic.Dijagnosticke metode u kardiologiji,Fizikalni pregled.Në:R.Stepanoic. Pedijatrija.Beograd: "Savremena Administracija"a.d.,2001:274-275.
 6. Congenital heart defects in children, MAYO CLINIC. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/congenital-heart-defects-children/diagnosis-treatment/drc-20350080>

DETECTION OF CONGENITAL CARDIOPATHY WITH AUSCULTATORY SCREENING

Sani Bajrami¹, Anita Sinani¹, Sulltana Asani¹, Jeta Abdullai-Nuhija¹, Pranvera Ramadani¹

¹PHI PEDIATRIKA

¹Clinical Hospital of Tetovo, Pediatric department

¹Medical faculty of Tetovo, UT

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart suffers are the most common manifestation of heart disease.

PURPOSE: To show the presence of congenital heart abnormalities in children who are with the presence of heartburn, and accentuation the importance of their early diagnosis..

MATERIAL AND METHOD: The paper is prospective, realized at PHI PEDIATRIKA, Clinical hospital of Tetovo, Clinic of the children Skopje, from 01.04.2017-01.04.2018. All children who were in the presence of systolic murmurs of different scales were analyzed 894 from a total.The diagnostic method was initially the auscultation of murmurs in the form of early screening of congenital abnormalities, compliance of systolic murmurs with anamnestic data for central or acute cyanosis has been the case to continue the diagnosis of these children with ECHO of heart and EKG, near Clinical Hospital Tetovo, Children's Clinic Skopje.

RESULTS; from a total of 894 children controlled at PHI PEDIATRIKA, with systolic murmurs from 2 / 6-6 / 6 resulted 25 or 2.79% cases.(graph.1)From the EHO diagnosis and EKG,with congenital anomalies,there were 12 or 1.34% cases: 2 cases with tetralogy fallot,6 cases with FOA,4 cases with ASD,13 without anomaly.(graph.2)

CONCLUSION; The occurrence of congenital heart abnormalities at 1.23% in relation to other references is 0.9%. Early diagnosis is a serious challenge for every physician because treating and following them in dynamic is an acute problem.

DISCUSSIONS: Not all systolic noise ends with congenital abnormalities, but the presence of systolic noises is on the rise. It is necessary to investigate which of the causes affect the appearance of congenital heart anomalies.We think that the factors of pollution directly affect the increase in the percentage of cardiac anomalies.

RECOMMENDATIONS: All systolic murmurs that is detected in auscultation should be obliged to be diagnosed and simultaneously followed in dynamics.

Key words: cardiology screening.

KARAKTERISITKAT ANATOMIKE TË SEGMENTIT M1 TË ARTERIES SË MESME TRURORE DHE DEGËVE TË TIJ PERFORANTE

Valvita Reçi¹, Sadi Bexheti¹, Selim Çerkezi¹

¹Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Departamenti i Anatomisë, Universiteti i Tetovës

Autori korrespondent: Dr. Valvita Reçi, email: valvita.reci@unite.edu.mk

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 172-177

ABSTRACT

HYRJE. Arteria e mesme trurore, arteria cerebri media (ACM) vaskularizon pjesën më të madhe të faqes laterale të hemisferës së trurit të madh, përveç pjesës së sipërme të lobit parietal dhe pjesës së poshtme të lobit temporal dhe oksipital si edhe capsula interna dhe ganglionet bazale. Ndahet në katër segmente: pjesa proksmale-sfenoidale (M1), insulinare (M2), operkulare (M3) dhe kortikale (M4). M1shtrihet prej fillimit të ACM deri te bifurkacioni/trifurkacioni i saj (në limen insulae). Drejtohet lateralisht nga chiasma opticum, rostralisht prej tractus opticus, ndërsa kaudalisht prej trigonum olfactorium. Dorzalisht ndodhet pjesa e jashtme e substantia perforata anterior, pjesa prepiforme e kores së trurit të madh dhe stria olfactoria lateralis, ndërsa rostralisht buza e pasme ala minor ossis sphenoidalis. Në nivel të limenit të insulës, segmenti M1 kthehet dorzalisht dhe kaudalisht dhe formon gjurin e ACM. Janë përshkruar në 2,5 deri 21% të rasteve. Diametri i segmentit M1 lëviz prej 2,4-4,6 mm, mesatarisht 3,0-3,9 mm. Gjatësia sillet prej 12,8-16,9 mm. Hipoplazioni i segmentit M1 përshkruhet mjaft rrallë në rreth 0,3% të hemisferave. Fenestrimi i segmentit M1 poashtu mjaft rrallë (0,3% të rasteve). Duplikatura e segmentit M1 është fenomen interesant karakteristik për këtë arterie e pranishme në 0,3% të hemisferave.

PËRFUNDIMI. Okluzioni i këtyre arterieve sjell deri në sindrome të ndryshme të insultit cerebrovaskular. Njohja e detajzuar e raportit morfologjik dhe topografik të segmentit M1 të ACM është me rëndësi të veçantë për suksesin e operacioneve cerebrovaskulare për zgjidhjen e shumë rasteve klinike të tumorre trurore si edhe të aneurizmave të enëve të gjakut.

FJALËT KYÇE: arteria e mesme trurore, segmenti M1, arteriet lentikulostriatiale

HYRJE

Arteria e mesme trurore, arteria cerebri media (ACM), përveç arteries së përparme trurore, a.cerebri anterior (ACA), është dega më e madhe përfundimtare e arteries së brendshme karotike, a.carotis interna (ACI) (1). Arteria e mesme trurore vaskularizon pjesën më të madhe të faqes laterale të hemisferës së trurit të madh, përveç pjesës së sipërme të lobit parietal dhe pjesës së poshtme të lobit temporal dhe oksipital. Poashtu ajo vaskularizon capsula interna dhe ganglionet bazale.

ACM ndahet në vendin ku bëhet bashkimi i cisternës së arteries karotike dhe cisternës së Sylvii-ut në nivel të hullisë laterale të trurit të madh (cisterna fossae lateralis

cerebri). Më tej, ajo shtrihet në thellësi të gropës së jashtme të trurit të madh (fossa lateralis cerebri), ndërmjet lobit temporal dhe atij frontal të trurit të madh (telencephalon) dhe jep më tepër degë anësore kortikale, të cilat shtrihen nëpër faqen e jashtme të hemisferës së trurit të madh. Në sipërfaqe të insulës, ku ndodhet ACM, ndahet në dy, tre, ose më shumë degë primare përfundimtare, të cilat më tej ndahen në degë sekondare, dhe nga ato do të krijohen degët kortikale (leptomeningeale). Këto arterie më tutje degëzohen në degë të shkurtra duke përfunduar në koren e trurit të madh, ndërsa degët e gjata depërtojnë në thellësi, në masën e bardhë të trurit të madh deri në barkushet anësore të trurit. Ato shfaqin variacione të mëdha në numër, në mënyrën e krijimit dhe të degëzimit.

Pas daljes nga regjioni operkulo-insular, nëpër hullinë e Sylvii-ut, degët kortikale në mënyrë të flladitësës drejtohen kah fusha e tyre e vaskularizimit (2).

Zakonisht përshkruhen këto degë kortikale, të cilat i marrin emërtimet varësisht prej fushës morfologjike të cilën e vaskularizojnë: a. frontobasalis, a. prefrontalis, a. sulci precentralis, a. sulci centralis, a. parietalis anterior, a. parietalis posterior, a. gyri angularis, a. temporooccipitalis, a. temporalis posterior, a. temporalis media, a. temporalis anterior dhe a. polaris temporalis (2, 3).

Është e pranuar ndarja e ACM në katër pjesë ose segmente: pjesa ose segmenti proksimal (M1), insular (M2), operkular (M3) dhe kortikal (M4) (3,4).

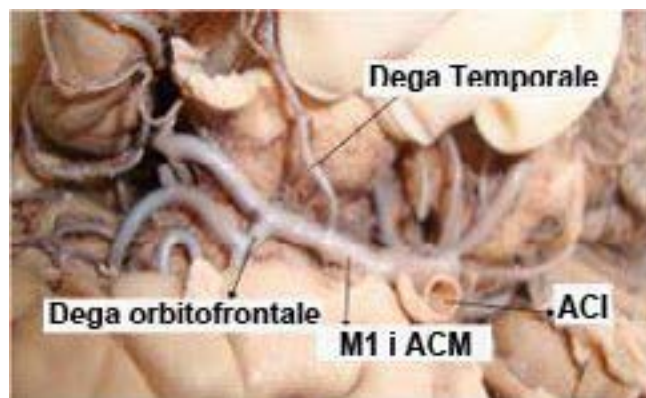
M1: është pjesa e cila shtrihet prej bifurkacionit të ACI deri te bifurkacioni i ACM në pragun e insulës (limen insulae), njëkohësisht i njohur edhe si segmenti horizontal ose sfenoidal (Figura 1).

M2: i njohur edhe si segmenti insular, shtrihet prej bifurkacionit/trifurkacionit të ACM deri te sulcus circularis insulae prej ku vazhdon në segmentin M3.

M3: i njohur edhe si segmenti operkular, shtrihet prej sulcus circularis insulae deri në sipërfaqen kortikale të fissura Sylvii, prej ku dalin degët operkulare (brenda fissura Sylvii).

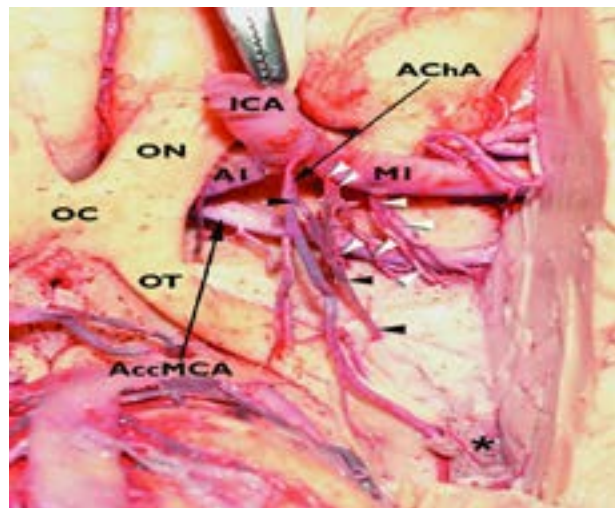
M4: i njohur edhe si segmenti kortikal, i cili ndodhet në sipërfaqen përreth fissura Sylvii deri te sipërfaqja e korteksit prej ku dalin degët të cilat drejtohen prej fissura Sylvii kah sipërfaqja konvekse e hemisferës trurorë.

Figura 1. Faqja e poshtme e trurit të madh ku shihet segmenti M1 i arteries së mesme trurorë, degët lentikulostriale, degët temporale dhe orbitofrontale.



Segmenti M1 i ACM është i drejtuar lateralisht nga chiasma opticum, rostralisht prej tractus opticus, ndërsa kaudalisht prej trigonum olfactorium, me drejtim lateral, dorzal dhe rostral (Figura 2).

Figura 2. Segmenti M1 i arteries së mesme trurorë (ACM). Shigjetat e bardha i tregojnë arteriet lentikulostriale; shigjetat e zeza tregojnë a. choroidea anterior (AchA); ICA=arteria karotike e brendshme; ON=nervi optik; OT=tractus opticus; OC=chiasma opticus; AccMCA=a.cerebri media accessoria



Dorzalisht prej segmentit M1 ndodhet pjesa e jashtme e substancës së shpuar të përparme, substantia perforata anterior, pjesa prepiforme e kores së trurit të madh dhe stria olfactoria lateralis, ndërsa rostralisht prej arteries ndodhet buza e pasme e krahëve të vegjël të ashtit sfenoidal (ala minor ossis sphenoidalis). Në nivel të limenit të insulës, segmenti M1 menjëherë kthehet dorzalisht dhe kaudalisht duke formuar gjurin e ACM. Ndarja e hershme e segmentit M1 në trungun përfundimtar është e mundur në cilëndoqftë pikë përpara limen insulae. Janë përshkruar në 2,5 deri 21% të rasteve (3,5).

DISKUTIMI

Njohja e karakteristikave mikromorfologjike të ACM, degëve të saja, me theks të veçantë të arterieve lentikulostriale (AL) është mjaft e rëndësishme për operacionet cerebrovaskulare.

Segmenti M1 ndahet në pjesën proksimale, të mesme dhe distale. AL janë të pranishme në të tre pjesët e M1. Në numrin më të madh të rasteve janë parë menjëherë pas bifurkacionit të ACM nga trungu i sipërm dhe në më pak raste nga trungu i poshtëm. Ndërsa nuk janë gjetur AL nga degët superolaterale të segmentit M1.

Në literaturë gjejmë që diametri i segmentit M1 lëviz prej 2,4 deri në 4,6 mm, mesatarisht 3,0 deri në 3,9 mm (Tabela 1). Gjatësia sillet prej 12,8-16,9 mm, mesatarisht 15,4 mm (3,6). Hipoplazioni i segmentit M1 përshkruhet mjaft rrallë dhe ekziston në 0,3% të hemisferave (2). Fenestrimi i segmentit M1 poashtu mjaft rrallë paraqitet, gjithashtu në 0,3% të rasteve (2). Duplikatura e segmentit M1 është

fenomen interesant që është karakteristik për këtë arterie. Është e pranishme në 0,3% të hemisferave (6).

Tabela 1. Karakteristikat e segmentit M1 të arteries së mesme trurorë dhe degëve të saja

Ndarja dhe degëzimi	Frekuenca (%)	Diametri (mm), (mesatarja)
Segmenti M1	88,24	2,4-4,60 (3,9)
Bifurkacioni real	11,76	1,60-2,10 (1,85)
Bifurkacioni i rrejshëm	23,53	1,40-2,00 (1,73)
Degët leptomeningeale	41,17	0,79-1,40 (1,10)
Arteriet lentikulostriatiale	100,00	0,08-0,90 (0,48)

Ekzistojnë dy trungje të segmentit M1, trangu ventral dhe dorzal. Trangu ventral është më i hollë dhe krijohet afër fillimit të a. choroidea anterior, si dhe trangu dorzal i cili është më i shprehur dhe në mënyrë tipike i përgjigjet segmentit M1. Nga të dy trungjet ndahen degët perforante dhe të dy trungjet vazhdojnë në drejtim të korteksit, me atë që trangu ventral jep arterien kortikale temporale ndërsa trangu dorzal i jep të gjitha degët tjera.

Arteria e mesme ndihmëse trurorë (a. cerebri media accessoria) është e përshkruar në 0,3% të rasteve (3,6). Kjo arterie rrjedh prej pjesës proksimale, segmentit A1 të ACA, ose vetë filimi i segmentit A2. Pastaj kthehet kaudalisht dhe lateralisht dhe i bashkangjitet segmentit M1 në mënyrë tipike duke kontribuar në degëzimin e tij qendror dhe periferik (6).

Në 10-15% të rasteve segmenti M1 ndahet në tre trungje përfundimtare. Trifurkacioni ndodh proksimalisht gjurit të ACM pranë limen insulae. Shihet një degë e hershme temporale që del prej pjesës proksimale të segmentit M1 (Figura 4).

Figura 4. Diseksion anatomik që tregon ndarjen e segmentit M1 në tre trungje përfundimtare*.



*A.J. Ulm et al. Microsurgical and angiographic anatomy of middle cerebral artery aneurysms: Prevalence and significance of early branch aneurysms. Neurosurgery 62(ONS Suppl 2):ONS344-ONS353, 2008.

Degët perforante të segmentit M1 të ACM (aa. centrales anterolaterales ose aa. lentikulostriatiae)

Arteriae lentikulostriatiae (AL) janë degë tipike perforante të ACM. Quhen arterie lentikulostriatiale duke iu referuar nucleus lentiformis (i cili përbëhet prej putamen dhe globus pallidus) si dhe striatumit (Figura 5).

Varësisht prej karakteristikave mikroanatomike, e mbi të gjitha duke u bazuar në pozitën e tyre, këto arterie ndahen në tre grupe enësh gjaku: grupi lateral, i mesëm dhe medial.

1. Grupi lateral i AL (*arteriae lentikulostriatiae laterales, ALL*) është i pranishëm gjithmonë.

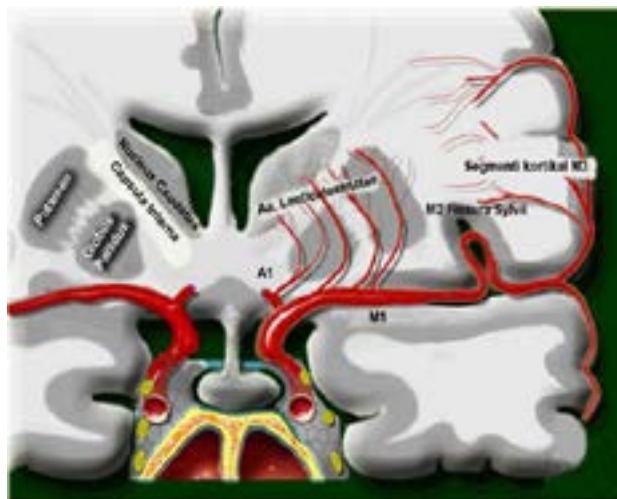
Mesatarisht, është i përbërë prej katër arteriesh (3-6) të cilat ndahen nga një e treta distale e segmentit M1 të ACM, por edhe nga dega përfundimtare dhe segmenti fillestar i trangu arterial përfundimtar. Në rreth 50% të rasteve ekziston edhe trangu i përbashkët prej të cilit ndahen arterie të caktuara.

2. Grupi i mesëm i AL (*arteriae lentikulostriatiae intermediae, ALI*) është i pranishëm në

pjesën më të madhe të hemisferave, rreth 88%, 1-8 arterie dalin prej një të tretës së mesme të segmentit M1. Në një të tretën e rasteve ndahen me trung të përbashkët i cili jep degë të veçanta perforante.

3. Grupi medial i AL (*arteriae lentikulostriatiae mediales, ALM*), ekziston në rreth 85% të rasteve. Përbëhet prej 1-5 arteriesh, mesatarisht prej 2 arterie, të cilat ndahen nga një e treta fillestare e segmentit M1 të ACM (5).

Figura 5. Raporti anatomik i arterieve lentikulostriatiale ndaj nucleus lentiformis



Arteriet lentikulostriatiale shikuar në tërësi, janë arterie të shumta, rreth 10 arterie në secilën hemisferë

(mesatarisht 6-18 në secilën hemisferë), me diametër 0,08-0,9 mm, mesatarisht 0,48 mm (Tabela 2). Duke marr parasysh se fusha e tyre e vaskularizimit është me rëndësi vitale, zvogëlimi i numrit të tyre do të thotë ose që disa arterie të veçanta janë me diametër më të madh ose që degët perforante të ACA janë dominante dhe mbizotërojnë territorin e tyre të vaskularizimit (5,7).

Tabela 2. Vendi i origjinës së arterieve lentikulostriatiale e shprehur në përqindje

Origjina e arterieve lentikulostriatiale	Frekuenca (%)
Segmenti M1	100
Segmenti M2	2,94
Vendi i bifurkacionit	8,82
Trungjet terminale të M1	5,88
Degët leptomeningeale	38,24
Arteria cerebrale aksesore	2,94

AL kanë mënyrë karakteristike të shtrirjes ekstrakerebrale. Dalin nga ana dorzale e segmentit M1 të ACM, pastaj menjëherë kthehen medialisht dhe vazhdojnë me anën dorzale duke përcjellur trungun e segmentit M1 kah fillimi i tij. Pas një rruge të shkurtër përsëri menjëherë kthehen dorzalisht, duke bërë një hark të mprehtë, deri në vendin e futjes në pjesën laterale të substantia perforata anterior.

AL vaskularizojnë pjesën qendrore të hemisferës së trurit të madh. Grupi medial i AL është i destinuar për të vaskularizuar pjesën laterale të globus pallidus, pjesën dorzale të crus anterior capsulae internae dhe pjesën rostrodorzale të caput nuclei caudati. Degët e grupit të mesëm dhe lateral të AL marrin pjesë në vaskularizimin e nucleus caudatus, putamen dhe pjesën dorzale të capsula interna (8-11).

Madhësia e zonës ishemike të trurit varet nga diametri i pjesës së okluduar të AL. Muri i AL me diametër më të madh mund të jetë vend i krijimit të pllakës mikroateromatoze, duke shkaktuar stenoze ose okluzion, apo mikroemboli e degëve distale (4,12,13). Nga ana tjetër, AL me diametër më të vogël, ose degët e saja, mund të jenë të dëmtuara nga lipohijalinoza dhe nekroza fibrinoide, të cilat sjellin deri te raptura e arteries, ose më shpesh deri te okluzioni i saj dhe për pasojë infarkt të indit përkatës truror (12,13). AL, e veçanërisht grupi lateral, mund të vaskularizojnë dy deri në tre sktruktura fqinje, dhe zona ishemike mund të përfshijë pjesë edhe të ganglioneve bazale edhe të kapsulës interne (3,14). Okluzioni i degëve anësore ose i degëve përfundimtare të AL sjell deri te infarkti lakunar i cili më shpesh përfshin pjesë të kapsulës interne dhe/ose putamenin të cilin e vaskularizojnë (4, 13-18). Vendi i

ndarjes së AL prej trungut të segmentit M1 të ACM mund të jetë vendi i krijimit të aneurizmave (2,19,20).

Arteriet lentikulostriatiale janë arterie terminale që do të thotë se në regjionin të cilin e vaskularizojnë nuk ka degë të tjera kolaterale. Okluzioni i këtyre arterieve sjell deri në sindrome të ndryshme të insultit cerebrovaskular.

Marinkovic et al. në hulumtimin e tij ka numëruar 3-18 arterie lentikulostriatiale në të dyja hemisferat si degë të segmentit M1. Türe et al. në nëntë hemisfera (22,5%), AL i kanë përshkruar si degë frontale të segmentit M1. Umansky et al. në 5,7% të mostrave, AL i kanë gjetur si degë të ACM (3, 21) ndërsa Marinkovic et al. kanë gjetur një ose më shumë AL si degë në një të katërtën e hemisferave (5). Chyatte dhe Porterfield në studimin e tyre raportojnë që AL si degë të segmentit M1 të ACM asnjëherë nuk e vaskularizojnë lobin frontal dhe nga kjo është një e dhënë e rëndësishme që na tregon se lobi frontal mund të largohet me lehtësi nga ACM gjatë operacioneve kirurgjikale (22).

Studimet jo të mjaftueshme të raportit në mes të segmentit M1 të ACM dhe degëve të tija lentikulostriatiale janë arsye e hulumtimeve të mëtejshme të parametrave topografik dhe morfometrik të trungut të arteries dhe degëve të saja, gjë që do të jetë bazë për intervenime të sigurta mikrokirurgjikale në këtë fushë.

KONKLUZIONI

Arteriae lenticulostriatiae kanë mënyra të ndryshme të krijimit dhe degëzimit. Ata vaskularizojnë pjesën më të madhe të bërthamave bazale: putamen, globus pallidus dhe nucleus caudatus, si edhe pjesën dorzale të capsulae internae. Për shkencat mjekësore rëndësi mjaft të madhe ka njohja e detajzuar e raportit morfologjik dhe topografik të segmentit M1 të ACM dhe degëve të tija lentikulostriatiale.

Me rëndësi të madhe është edhe prania e degëve perforante të ACA në vaskularizimin e strukturave qendrore të trurit të madh, të cilat i bashkangjiten AL dhe së bashku depërtojnë në indin truror nëpërmjet substantia perforata anterior.

Sot të gjitha operacionet neurokirurgjikale të aneurizmave të segmentit M1 të ACM kryhen nën mikroskop operativ. Në këtë mënyrë, iu largohen lëndimeve jatrogjene të degëve të ndjeshme perforante të segmentit M1 të ACM, ndërsa nga ana tjetër vjen deri te zhvillimi i neurokirurgjisë mikrovaskulare dekompressive, ndërsa procesi patologjik

ose aneurizmat largohen në mënyrë radikale, prej ku rrjedh edhe rëndësia e veçantë e këtij studimi.

Studimi i karakteristikave mikroanatomike dhe topografike janë të një rëndësie kruciale si për shkencën fundamentale ashtu edhe për njohjen, kuptimin dhe zgjidhjen e shumë rasteve klinike të tumorreve trurorë si edhe të aneurizmave të enëve të gjakut.

Të dhënat e fituara nga karakteristikat mikromorfologjike të arterieve lentikulostriatiale mund të ndihmojnë për vendosjen e saktë dhe precize të diagnozave neurologjike te pacientët me leziona ishemiike fokale të bërthamave bazale dhe të kapsulës interne, si dhe rritet mundësia për operacione më të sigurta neurovaskulare në këto regjione trurorë.

Si konkluzion, arteriet lentikulostriatiale janë shumë të rëndësishme në vaskularizimin e capsula interna, putamen, nucleus caudatus dhe globus pallidus. Neurokirurgët duhet të kenë parasysh rëndësinë e këtyre arterieve se dëmtimi i tyre mund të shkakton komplikime të shumta serioze motorike.

REFERENCA

- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. Philadelphia-Tokyo: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Yasargil MG, Smith RD, Young PH, et al. Microneurosurgery I. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984.
- Umansky F, Juarez SM, Dujovny M, et al. Microsurgical anatomy of the proximal segment of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1984;61:458-67.
- Takahashi S. Intracranial Arterial System: Basal Perforating Arteries. In: Takahashi S, ed. *Neurovascular Imaging*. Berlin: Springer-Verlag; 2010.
- Marinković S, Gibo H, Milisavljević M. The surgical anatomy of the relationships between the perforating and the leptomeningeal arteries. *Neurosurgery* 1996;39:72-83.
- Rosner SS, Rhoton AL, Ono M, et al. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg* 1984;61:468-85.
- Perlmutter D, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery complex. *J Neurosurg* 1976;45:259-72.
- Gomes F, Dujovny M, Umansky F, et al. Microsurgical anatomy of the recurrent artery of Heubner. *J Neurosurg* 1984;60:130-9.
- Ghika JA, Bogousslavsky J, Regli F. Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Arch Neurol* 1990;47:1097-100.
- Wolfram-Gabel R, Maillot CI. La vascularisation arterielle du noyau lenticulaire. *J Neuroradiol* 1995;22:1-11.
- Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology* 1998;50:1699-708.
- Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 1982;32:871-6.
- Fisher M, editor. *Clinical atlas of cerebrovascular disorders*. London: Wolfe; 1994.
- Bladin PF, Berkovic SF. Striatocapsular infarction: large infarcts in the lentículostriate arterial territory. *Neurology* 1984;34:1423-30.
- Brazis PW, Masdeu JC, Biller J, editors. *Localization in clinical neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. A Wolters Kluwer Company; 2001.
- Mountz JM. Cerebrovascular disease. In: Van Heertum RL, Tikofsky RS, Ichise M, editors. *Functional cerebral SPECT and PET imaging*, Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010, p. 22-33.
- Kalaria RN. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:Suppl 48-52.
- Choi HY, Yang JH, Cho HJ, et al. Systemic atherosclerosis in patients with perforating artery territorial infarction. *Eur J Neurol* 2010;17:788-93.
- Yasargil MG, Smith RD, Young PH, et al. *Microneurosurgery II*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984.
- Sasaki T, Kodama N, Matsumoto M, et al. Blood flow disturbance in perforating arteries attributable to aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2007;107:60-7.
- Umansky F, Gomes FB, Dujovny M, et al. The perforating branches of the middle cerebral artery. A microanatomical study. *J Neurosurg* 1985; 62:261-8.
- Chyatte D, Porterfield R. Nuances of middle cerebral artery aneurysm microsurgery. *Neurosurgery* 2001; 48:339-46.)

ANATOMICAL FEATURES OF THE M1 SEGMENT OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY AND HIS PERFORATING BRANCHES

Valvita Reçi¹, Sadi Bexheti¹, Selim Çerkezi¹

¹Faculty of Medical Sciences, Department of Anatomy, University of Tetova

ABSTRACT

INTRODUCTION. The middle cerebral artery (MCA), vascularizes most of the lateral sides of the cerebral cortex, as well as the internal capsule and basal ganglia, except the upper part of the parietal lobe and the lower part of the temporal and occipital lobes. MCA is divided into four segments: sphenoidal (M1), insular (M2), opercular (M3) and cortical (M4). M1: is the part that extends from the beginning of MCA to its bifurcation/trifurcation (limen insulae). The M1 segment is directed laterally of chiasma opticum, rostrally of the optic tract, and temporally of the trigonum olfactorium. Dorsally of M1 segment is the outer part of the anterior perforated substance, the prepiriform part of the cerebral cortex and stria olfactoria lateralis, while rostrally is the posterior margin of the greater wing of the sphenoid bone. On the ventromedial aspect of the insular cortex, the M1 segment usually (75% to 80% of cases) bifurcates into superior and inferior trunks. The M1 segment perforates the brain with lenticulostriate arteries, which supply the basal ganglia. The diameter of M1 segment is about 2.3-4.9 mm, on average 2.8-4.1 mm. The length ranges from 11.9-17.02 mm, on average 15.6 mm. Hypoplasia of the M1 segment rarely is described, in about 0.3% of hemispheres. Segmentation of the M1 segment is also very rarely in 0.3% of cases. The duplication of the M1 is an interesting feature for this artery, present in 0.3% of hemispheres.

CONCLUSION. The occlusion of M1 arterial branches leads to various syndromes of cerebrovascular diseases. Detailed knowledge of the morphologic and topographic ratio of the M1 segment of MCA is very important for the success of cerebrovascular surgery to resolve many clinical cases of brain tumors as well as vascular aneurysms.

KEYWORDS: middle cerebral artery, M1 segment, lenticulostriate arteries.

THE RELEVANCE OF STRUCTURE-FUNCTION CORRELATION IN DIAGNOSING GLAUCOMA

Vesna Dimovska Jordanova¹, Bekim Tateshi¹

¹University Eye Clinic, Faculty of Medicine, University “Saints.Cyril and Methodius”, Skopje

Corresponding author:

Prof.Vesna Dimovska Jordanova

“Cedomir Minderovic” 30, 1000 Skopje

Email address: vesnajdimovska@gmail.com

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 178-185

ABSTRACT

Introduction: Early diagnosing of glaucoma plays a key role in relation to treatment choice and its effectiveness. Diagnosis and treatment making decision is, in general, based on the complementary data emerging from diagnostic technology that provides evidence regarding structural damage of the optic nerve (assessment of optic nerve head, peripapillary retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements), and, on the other hand, functional evaluation of retinal sensitivity enabled by visual field assessment. Of course, the standard basic clinical methods of investigation should not be neglected and these examinations should be the fundament for upgrading with “imaging” methods in order to achieve accurate glaucoma diagnosis.

The main dilemma refers to the question of the superiority and overestimation of one diagnostic group over the other. Such a disagreement has brought to the necessity of developing and designing of different measurement standard as single index that would reflect the relationship between structural and functional damage in glaucoma.

Conclusion: Recent advances in “imaging” devices for the assessment of optic disc

morphology and retinal nerve fiber layer thickness have the potential to greatly facilitate glaucoma diagnosis and monitoring of the disease.

Still, there is no simple answer yet to the question - which assessment has greater relevance in the patients that have inconsistent results of the investigations, and, how can we compare the data from both types of investigations. Furthermore, is there a relevant pathway that could embrace both types of examination in order to unify the result in a single metric that would integrate the findings emerging from structural and functional methods.

It remains this issue to be resolved by further randomized clinical studies in future.

Keywords: glaucoma, visual field, retinal nerve fiber layer, macular thickness, optical coherence tomography.

INTRODUCTION

Glaucoma still remains one of the leading causes of legal blindness worldwide, due to the development of glaucomatous optic neuropathy, leading to irreversible vision loss.

Glaucoma management should take into account few different aspects of the disease, such as:

- detecting “real” change in structure/function

- assessment of the rate of progression - standard automated perimetry (SAP) photographs, “imaging” methods
- anticipation of the estimated disease's deterioration impact to the vision-related quality of life

One of the crucial dilemmas over past decade that occupies the attention of the ophthalmologists refers to the nature and relevance of the mutual relationship between functional examinations (visual field -VF), and

“imaging” investigation methods that are detecting structural damage (optic nerve head parameters - ONH, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness - RNFL and macular thickness, mostly represented by ganglion cell complex -GCC and macular deviation maps.).

The establishing of structure-function correlation provides improvement in glaucoma treatment and management, but unfortunately, such agreement is very rarely seen in everyday clinical practice. Although a significant correlation between structure and function is expected, number of studies that have used available measurements have reported weak, or, at best, moderate relationship.

One of the reasons for this is a number of factors that have certain influence over the correlation, like definition and severity of glaucoma, selection of diagnostic tests and finally, the mode of analysis and proper result interpretation.

Other explanation of such level of relationship is suggested to be the variability associated with measurements obtained by different available technologies¹

Apart from the differences in investigation methods, the underlying mutual pathophysiological mechanism of glaucoma is represented by the progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs). Therefore, glaucoma is a disease that requires data obtained by conducting structural and functional tests to recognize alterations associated with the loss of RGCs. Although, functional methods, such as standard automated perimetry (SAP) remains “gold standard” for diagnosing and monitoring of glaucomatous neuropathy, high-resolution imaging devices have excellent accuracy in providing evidence for structural damage in glaucoma, especially the thinning of RNFL. In general, the clinical procedures should provide complementary assessment of glaucomatous neuropathy, but comparisons of the two approaches have reported discrepancies in the time-courses of structural and functional defects. Number of studies is reporting that structural losses precede functional loss, even up to 5 years (pre-perimetric glaucoma), while other researchers suggest interval of RGCs dysfunction prior to detectable structural alterations caused by RGCs death. Anyway, it seems more likely that there is an overall correlation between structure and function in glaucomatous disease because the underlying changes in both pathophysiologic mechanisms are caused by the loss of RGCs.²

Retinal ganglion cell (RGCs) loss has been clearly

established as basic and crucial pathophysiological phenomenon in glaucoma development. Retinal nerve fiber layer and retinal ganglion cells together comprise about 40% of the retinal thickness, and about 50% of total RGCs are localized in the region of macula. In human and experimental primate models of glaucoma, RGCs loss was identified around the fovea at early disease stages. Quigley and coworkers (1998) have estimated that approximately 50% of RGCs were lost before detectable visual field loss on Goldmann kinetic perimetry. Recent studies are calculating with 20% loss of RGCs before detectable visual field damage on SAP, and Mackenzie and coworkers are fixing this number on 30-40% of RGC loss.³

Number of total RGCs varies in range of 0.7-1.5 millions, in average about 1 million RGCs, with 50% localized within central 4-5 mm of the macular region and peak density of 15000 mm². It makes only about 7.3% of total retinal area, the part which is not properly covered

with visual field assessment tests.⁴

ISSUES RELATED TO STRUCTURE-FUNCTION RELATIONSHIP IN GLAUCOMA

One of the most likely reasons for the disagreement between structure and function measurements is suggested to refer on the different scales of the measurements between the two methods. SAP measures visual sensitivity over logarithmic scale (range 4 log. units), while OCT measures RNFL thickness and macular inner layers over a linear range of approximately 25 to 200 microns in normal individuals.^{2,5,6}

The studies that have been an extension of the work of Quigley and coworkers have highlighted the importance of determining the correct scale (linear vs logarithmic) for describing the relationship between structural loss and visual field defect. It has been estimated that linear relationship may improve the understanding of the relationship between structure and function for early glaucoma, whereas a logarithmic relationship allows for mapping the structure-function correlation over a larger age.³

Different investigators have used different methods to evaluate the structure-function relationship in glaucoma.

Some of the researchers are pointing out the necessity of including so called “corrective factors”, such as age and stage of the disease in the model for result analysis. It is considered that when age and stage of the disease are

variables incorporated into the OCT-derivate parameter values, there has been reported excellent agreement with SAP-obtained estimates for all the subjects. One possible explanation for the need of stage-corrective factor in the analysis model is glial remodeling of the retinal nerve fiber layer during the disease process.^{2,3}

Regression analysis is estimated as most common and effective method of investigating the correlation between structure and function during the course of glaucoma. Some researchers are considering the quantitative regression models as the most suitable methods for assessing correlation of SAP and RNFL measurements performed by OCT. There are data reporting that non-linear regression models are more appropriate to evaluate structure-function correlation in advanced glaucoma, finding moderate level of correlation.⁵

STRUCTURE/FUNCTION PARAMETERS

Functional diagnostic methods, such as standard automated perimetry (SAP) have been still considered as “gold standard” for assessment of glaucomatous neuropathy (EGS Guidelines 2014, American Academy of Ophthalmology - AAO).

But, it is nonselective and subjective test that requires patient cooperation and concentration in a longer duration. The accuracy could be compromised by the influence of fatigue, loss of fixation, pupil size, refraction, necessity of long learning curve. SAP indices correlate with health-related quality of life and patient's daily activities. SAP is quantitative method and EGS Guidelines recommend three visual fields per year during first two years in newly diagnosed glaucoma.⁷ (Fig.1)

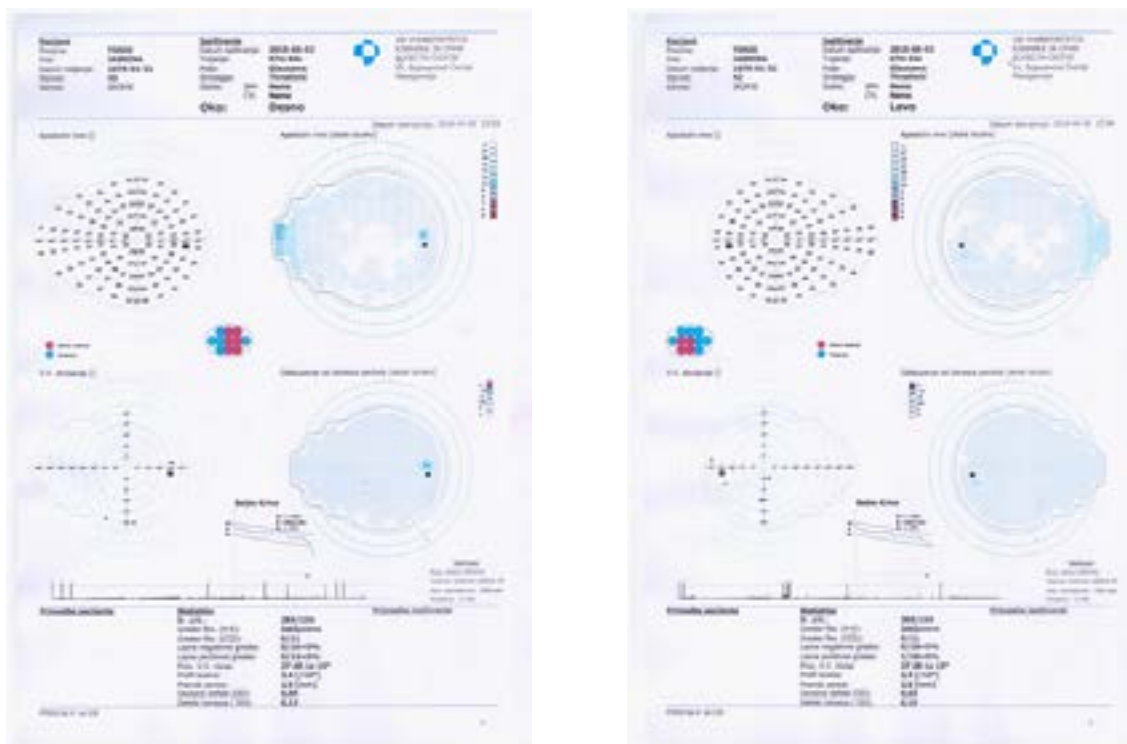


Fig.1. Visual field by Standard automated perimetry-SAP (Optopol)

Also, a number of studies have shown insufficient sensitivity of perimetry at the level of early glaucomatous damage. Besides, perimetry is subjected to the underestimation of the neural loss amount, that finally leads to underestimation of progression rate, which is one of main targets in glaucoma management. Those disadvantages have brought to the necessity of developing objective and accurate examination methods to serve as alternative and additional diagnostic tool.

Macular thickness measurements were also found to

correlate with peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements. RNFL thickness measurements in a number of studies had shown higher sensitivity and specificity for the detection of glaucomatous visual field damage compared with macular thickness measurements.

Macular thickness and ganglion cell population are considered as stable parameters in healthy population, and the usefulness of macular thickness measurements as glaucoma indicator has been noticed since the

invention of Retinal Thickness Analyzer (RTA) at the late nineties by Zimmer. Furthermore, some studies report evidence of macular thickness measurement overcoming some limitations of RNFL measurements.

Glaucoma preferentially thins the ganglion cell complex (GCC) in macula, which includes the axons, cell bodies and dendrites of retinal ganglion cells.

The Ganglion Cell Complex has been identified as highly sensitive and specific for diagnosing glaucoma and monitoring its progression (Rao et al, Ophthalmology 2010). Therefore, studies based on “imaging” methods had revealed the possibility of using macular thickness as a marker for glaucoma detection and progression assessment.

Although the reports are suggesting that GCC measurements and average RNFL parameters perform similarly in terms of glaucoma diagnosis, RNFL measurements are considered more reproducible and therefore may better detect glaucomas progression.

Also, one has to bear in mind that RNFL measurements in healthy individuals are affected by few parameters, such as age (progressive thinning in temporal quadrant in older age), size of ONH (larger disc is correlated with thicker RNFL values), axial length (negative correlation with RNFL thickness), refractive error and racial differences (rim area is most independent parameter regarding this feature).

RNFL measurements and optic nerve head topography (ONH) are showing good agreement with GCC measurements and perimetry⁹

RNFL thickness of $75,3\mu$ is established as so cold “tipping point” and provides good correlation with VF loss. But, RNFL thickness obtained by optical coherence tomography (OCT) in advanced glaucoma is no longer reliable parameter due to the “floor effect”, that represents insufficiency of OCT ability for further structural measurements, compared with perimetry.¹⁰ (Fig.2)

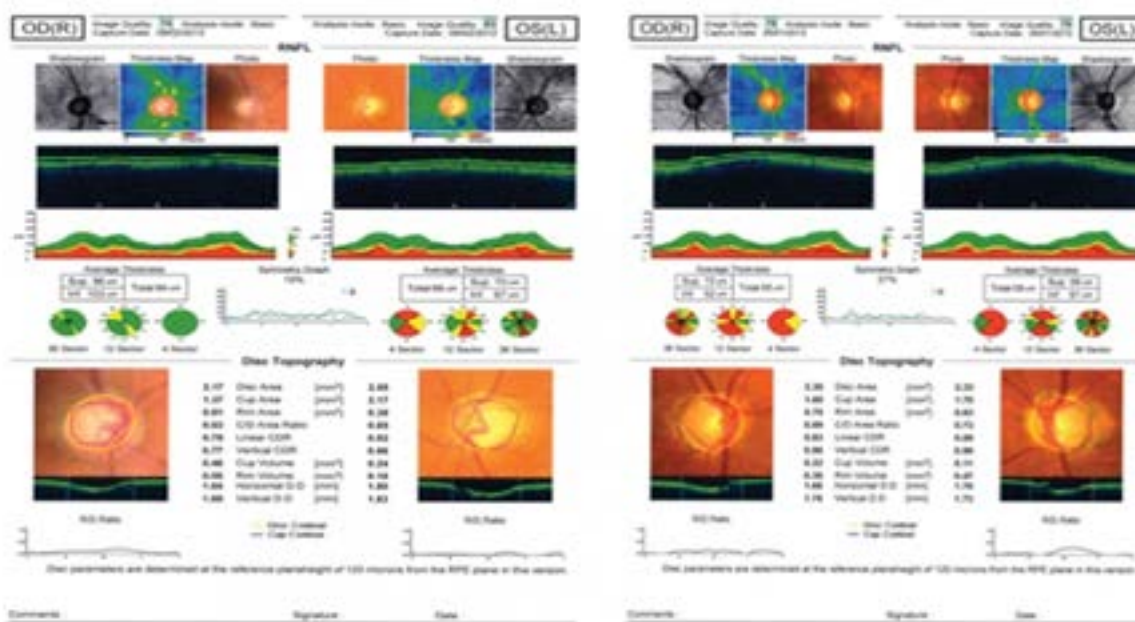


Fig.2.RNFL thickness measurement (SD-OCT Topcon 3D 2000)

The difference in RNFL measurements obtained by different technologies is most likely reflecting the different aspects of the detected pathological changes.

THE ROLE OF SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (SD-OCT)

The advent of Posterior Segment Optical Coherence Tomography (PS-OCT), especially Spectral Domain OCT (SD-OCT), has bypassed the gap of inconsistencies

immanent to visual field assessment. It represents the group of non-invasive “imaging” methods and substantially had revolutionized the knowledge of ophthalmologists regarding the subtle pathologic mechanisms and processes that are affecting neuro-retinal structures.

The method is capable of providing quantitative, objective and high resolution assessment of optic disc, macula and peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma.

It was introduced in 1991 and in following decades has caused “imaging” revolution in ophthalmology, obtaining objective anatomical and morphological assessment of the optic nerve head and macular region.

The method is based on the principle of low-coherence interferometry, providing cross sectional images of the optic nerve, peripapillary retinal nerve fiber layer and macular region. SD-OCT as more sophisticated technology has enhanced resolution, decreased scan acquisition time and improved measurements reproducibility, compared to previous older technologies like TD-OCT (Time Domain - OCT). Regarding glaucoma, it has been successfully used for disease detection and evaluation of progression, but the limited agreement between structural and functional tests has indicated the strong necessity of a combined approach for recognition and monitoring of the disease. Additionally, recent advances in retinal segmentation algorithms with SD-OCT have made possible the automated detection of boundaries of individual retinal layers in the macular region, obtaining new and precise parameter for glaucoma assessment.

OCT enables reliable measurements of RNFL thickness, providing better information on the topography of ONH compared with other “imaging” devices and presenting accurate measurements regarding macular damage identified through GCC thinning.

In everyday clinical practice RNFL, ONH and GCC/Inner Plexiform Layer metrics complement each other. Optic nerve head parameters are less useful in diagnosis and monitoring of glaucoma (.Budenz and Mwanza,.2013)

One of the most significant advantages of OCT in glaucoma is the fact that it provides assessment and detection of early glaucoma, but it becomes insufficient in advanced glaucoma, due to so cold “floor effect”. In retinal imaging, the “floor effect” is defined as the point at which no further structural damage can be measured. Measurements of RNFL within values $\leq 55\text{-}50\mu$ have no objective relevance, due to the inability of OCT technology for further thickness measurement. Even in a blind patient, due to the “floor effect” RNFL layer has an average thickness of 55μ . This is elaborated by the fact that RNFL layer contains not only the axons of RGCs, but also blood vessels and supporting cells.

Bowd et al. estimated the floor for several retinal structures and found that ganglion cell-inner plexiform layer thickness (GC-IPLT) remained above the measurement floor after other retinal tissues had thinned

to the extent of reaching their floor. They suggested that this makes the GC-IPLT a better candidate than other retinal structures for detecting progression in advanced glaucoma.¹²

COMBINING STRUCTURE AND FUNCTIONAL DATA FOR OPTIMIZING DIAGNOSTIC ACCURACY

Regardless the rapid evolvement of OCT technology that provides incredibly useful information regarding early structural damage in glaucoma, clinicians are often found in a situation of discrepancies between the results of imaging technology and functional tests.

Therefore, a lot of glaucomatologists have alerted the need of developing a single measurement or unit that would combine structural and functional data and obtain relevant and trustworthy information.

In general, it is considered that visual field usually performs poorly at the level of early glaucoma damage. Besides, visual field tends to underestimate the amount of neural damage during the early stage of the disease, and at the same time, underestimate also the rate of progression that may be developing. (Fig.3)

Medeiros and coworkers have developed a single index that combines the two types of information, translating the results of both tests into a single common unit that is called combined structure-function index (CSFI). The method combines RGC count estimates from OCT and SAP and averages them using a weighting system that considers differences in the performance of SAP and imaging tests at different stages of the disease. The CSFI is an estimate of the percentage of RGCs loss compared with the age-expected RGC number obtained by comparison to a normative database. The purpose of the CSFI is to merge the results of structural and functional tests into a single index that can be used to diagnose, stage and detect disease progression.

The index performed better than isolated measures of structure and function for diagnosing preperimetric and perimetric glaucoma. In addition, by combining structural and functional tests into a single estimate of RGC loss, the index provides an intuitive parameter for clinical use.

It is important to emphasize that the CSFI uses empirically derived formulas to estimate the number of RGCs from SAP and OCT based on previous experimental studies in monkeys.

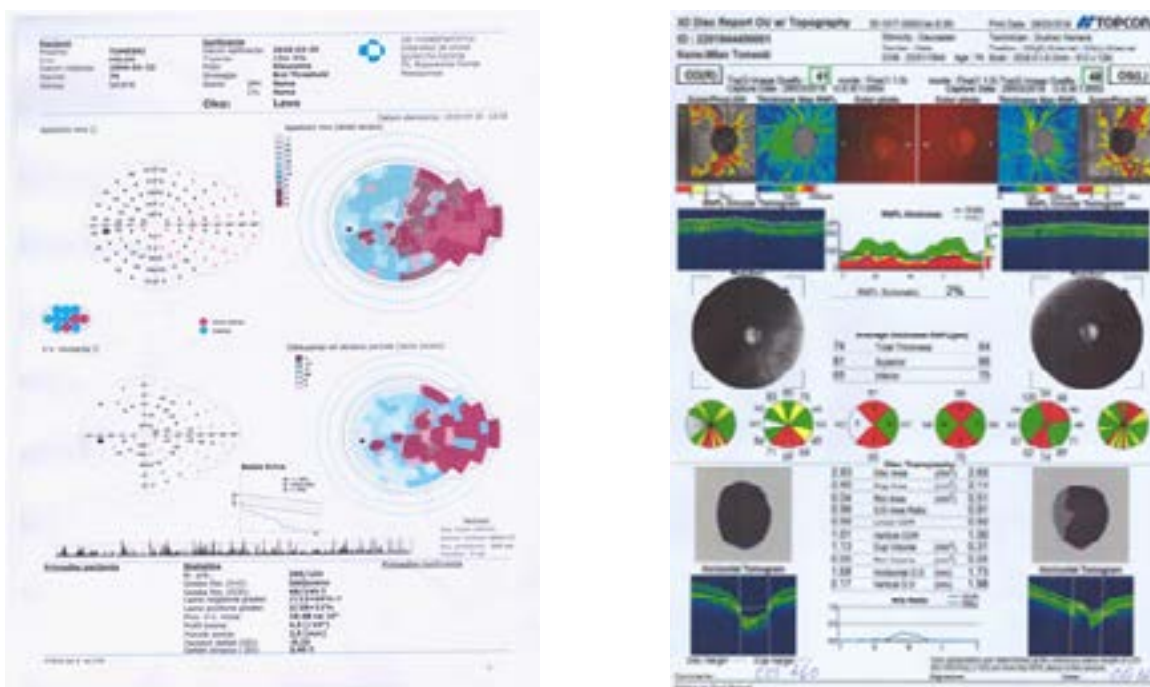


Fig.3. Visual field and RNFL measurement at the same patient

ASSESSMENT OF GLAUCOMA PROGRESSION

Monitoring glaucoma is crucial in the disease evolution, mainly due to the necessity of assessment of progression rate as an inherent parameter for future decision making regarding treatment and vision-related quality of life. In early disease, looking for change over time also may be useful for glaucoma diagnosis, with advantages over classifying eyes using cross-sectional normative databases.

Therefore, high resolution and low variability are essential requirements for the detection of glaucomatous progression with imaging devices. SD-OCT devices show excellent reproducibility for RNFL measurements in healthy and glaucomatous eyes..

Studies comparing the reproducibility of SD-OCT and TD-OCT indicated that the measurement variability of RNFL thickness was significantly lower with SD-OCT.¹⁰

Although optic disc stereophotographs have been considered the gold standard for evaluation of structural damage in glaucoma, evaluation of rates of structural change using stereophotographs is difficult because of the qualitative and subjective nature of this assessment.

Two different methods have been proposed to identify OCT structural deterioration over time using different approaches to separate true change from test-retest variability: event- versus trend-based methods. In event-based methods, the differences in RNFL

thicknesses of the current tests are compared with those of previously established baseline examinations.

These thresholds usually are based on test-retest variability levels obtained from patients followed over relatively short periods in which there is reasonable assurance that the disease has not progressed. Potential advantage of trend-based methods is that they can provide estimates of rates of structural deterioration over time. These estimates are essential to identify those patients with fast disease progression that could be at higher risk for developing functional impairment as a result of the disease.

Detecting progression by SAP and SD-OCT simultaneously occurs rarely.

It is important to emphasize that an optimal method for detecting glaucomatous progression should not only give an indication of whether or not the eye is changing over time, but also should estimate the rate of deterioration. Estimates of RGC counts from a combination of structural and functional tests have been shown to be able to detect glaucomatous progression and estimate rates of disease deterioration.

Number of studies have investigated the diagnostic accuracy of SD-OCT for RNFL parameters in glaucoma. RNFL thickness parameters evaluated in these studies have generally included the global average peripapillary RNFL thickness, corresponding to the average of all thickness measurements in the peripapillary circle

around the ONH, as well as parameters measuring thickness by quadrants (superior, inferior, temporal, nasal).

Depending on the specific parameter evaluated and the characteristics of the studied population, sensitivities for detection of glaucomatous damage by the best performing RNFL parameters have been reported to range from approximately 60% to 98% and for specificities ranging from 80% to 95%. In general, the parameters with best diagnostic accuracy have been the average peripapillary RNFL thickness and thicknesses in the inferior and superior quadrants. More precisely, the global average RNFL thickness has generally been shown to be the most reproducible and reliable parameter, which is not surprising considering that its calculation involves averaging measurements over a relatively large area. The improved reproducibility offers large gains in the ability to detect progression over time.^{17,18}

Change in average RNFL thickness $\geq 5\mu$ between two measurements is considered significantly suspicious for glaucoma progression.^{13,19}

The strongest structure function relationship regarding RNFL measurements was found for arcuate measurements, and for macular measurements it refers to inner retinal thickness.^{4,11,14,20}

CONCLUSION

There is still missing definition of “golden standard” in diagnosing glaucoma.

Clinical examination, standard automated perimetry as standard reference and structural “imaging” are considered as “must” in diagnosing and monitoring glaucoma.

Regarding the relevance and/or superiority of structural or functional parameters, at this time point it is considered that structural “imaging” methods are more sensitive at early glaucoma compared with standard automated perimetry.

Detecting change and the rate of progression is one of the most significant tools for successful glaucoma management and providing vision-related quality of life.

Structure-function relationship in every glaucoma patient should be assessed only complementary to clinical information and all available diagnostic methods, avoiding misdiagnosing based exclusively on the reports

of structural measurements (“red disease”).

REFERENCES

1. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Leite MT, Sample PA, Medeiros FA. Structure-function relationship in glaucoma using Spectral domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(7): 864-71
2. Wheat JL, Rangaswamy NV, Harwerth RS. Correlating RNFL thickness by OCT with perimetric sensitivity in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2012; 21(2):95-101
3. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Measuring structure and function in patients with glaucoma. *Medscape Ophthalmology, Glaucoma Expert Column Series* 2017
4. Dimovska V. Significance of macular thickness in glaucoma. *South-East European Journal of Ophthalmology* 2015; 1(1):11-6
5. Kostianeva SA, Konareva-Kostianeva MI, Atanassov MA. Relationship between visual field changes and optical coherence tomography measurements in advanced open-angle glaucoma. *Folia Medica* 2016; 58(3): 174-80
6. Abadia B, Ferreras A, Calvo P, et al. Relationship between Spectral domain optical coherence tomography and standard automated perimetry in healthy and glaucoma patients. *BioMed Research International* 2014 EGS Guidelines 2014
7. Aref AA, Budenz DL. The Ganglion Cell Complex. *Glaucoma Today*
8. Dimovska V. Structure or function in glaucoma - which one is the first? *Proceedings Book:and Abstracts, Congress of Republic of Srpska* 2017, pages.31-7
9. Meira-Freitas D, Lisboa R, Medeiros FA. Advances in the structural evaluation of glaucoma with Optical coherence tomography. *Current Ophthalmology Reports* 2013; 1(2):98-105
10. Gracitelli PB, Abe RY, Medeiros FA: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis. *Open Ophthalmol J* 2015; 9: 68-77.
11. Seminara L, Parish RK II: Estimating OCT structural measurement floors to detect progression in advanced glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, March 2017
12. Medeiros FA. Managing glaucoma with structure and function. *Review of Ophthalmology* 2015
13. Medeiros F.A., Lisboa R., Weinreb R.N., Girkin C.A., Liebmann J.M., Zangwill L.M. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch.*

- Ophthalmol. 2012;130(9):1107–16. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.827.
14. Kirstein EM. Structure and function relationship in glaucoma - historical perspective to a practical approach. Chapter 10. Open Access 2014 DOI: 10.5772/57601
 15. Cvenkel B: Function:and/or structure - today and tomorrow. 2nd International Glaucoma Codes Symposium, Zagreb, Croatia 2017
 16. Meira-Freitas D., Lisboa R., Tatham A., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Girkin C.A., Liebmann J.M., Medeiros F.A. Predicting progression in glaucoma suspects with longitudinal estimates of retinal ganglion cell counts. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013;54(6):4174–83. doi: 10.1167/iovs.12-11301
 17. Tatham AJ, Medeiros FA: Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. Ophthalmology, December 2017, Vol. 124 (12), Supplement, Pages S57-S65
 18. Lisboa R., Paranhos A., Jr, Weinreb R.N., Zangwill L.M., Leite M.T., Medeiros F.A. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013;54(5):3417–25. doi: 10.1167/iovs.13-11676.
 19. Bolling WBS, Darell WuDunn D, Cantor LB, Hoop AGS, James MBS, Nukala VBS: Correlation between macular thickness and glaucomatous visual field. J Glaucoma 2012; 21 (8): 505–9.

THE RELEVANCE OF STRUCTURE-FUNCTION CORRELATION IN DIAGNOSING GLAUCOMA

Vesna Dimovska Jordanova¹, Bekim Tateshi¹

¹University Eye Clinic, Faculty of Medicine, University “Saints.Cyril and Methodius”, Skopje

РЕЗИМЕ

Вовед: Раното дијагностицирање на глаукомот има клучна улога во однос на изборот на третман и неговата ефикасност. Дијагностицирањето на болеста и изборот на третман треба воглавно да бидат базирани на вкупните податоци добиени од сите дијагностички методи кои обезбедуваат сознанија во однос на структурното оштетување на видниот нерв (проценка на папилата на видниот нерв, перипапиларните ретинални нервни влакна и мерењата на макуларната дебелина), како и испитување на ретиналната сензитивност преку состојбата на видното поле. Секако, стандардните клинички испитувања треба да претставуваат темел за поставување на дијагноза, кои треба да бидат надградени со современите “имицинг” технологии.

Главната дилема кај клиничарите се однесува на прашањето за потенцијалната супериорност на една од групите на дијагностички методи во однос на останатите. Честата неконзистентност во наодите помеѓу овие две групи на испитувања ја потврдува неопходноста од развој на други мерни единици како стандарди кои ќе ја рефлектираат корелацијата помеѓу структурните и функционалните испитувања.

Заклучок: Современите достигнувања во развојот на новите “имицинг” технологии за проценка на папилата на видниот нерв и дебелината на ретиналните нервни влакна, во голема мерка го олеснуваат поставувањето на дијагнозата на глауком и следењето на болеста.

Сепак, не постои единствен и едноставен одговор н прашањето – која група на испитувања има поголема важност и како може да се компарираат податоците од различните групи на испитувања. Уште повеќе, дали е можно дизајнирање на релевантен индекс како единствена мерна единица кој ќе ги интегрира резултатите на двете групи на испитувања.

Останува одговорот на овие дилеми да го дадат идните поголеми рандомизирани клинички студии.

Клучни зборови: глауком, видно поле, ретинални нервни влакна, макуларна дебелина, оптичка кохерентна томографија.

THE ROLE OF THE EARLY DIAGNOSIS OF AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN FETUSES- CASE STUDY

Livrinova V.¹, Jovanovska V.¹, Samardziski I.¹, Daneva- Markova A.¹, Simeonova- Krstevska S.¹, Petrovski Lj.¹, Janevska V.², Jovanovik R.², Plasheska- Karanfiliska D.³, Todorovska I.¹, Shabani A.¹, Komina S.², Asani P.¹, Azemi M.⁴, Filipovska M.¹, Karapancheva M.¹, Baldzieva S.¹, Janevska A.¹, Gorgievska M.¹

¹University Clinic of Gynecology and Obstetrics-Skopje

²Institute of Pathological Anatomy- Skopje

³MAAS- Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology- Skopje

⁴Clinical Hospital -Tetovo

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 186-189

ABSTRACT

Introduction:The autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare disorder that is present in 1:20,000 babies. A fetal death may occur due to a severe oligohydramnios, or neonatal death caused by pulmonary insufficiency. The aim of the case study presentation is to point out the importance of the ultrasound diagnosis as early as possible in the pregnancy, so that the right decision is made by the parents and by the gynecologist. **Methods:** The methods used in this case include ultrasound, invasive diagnosis- amniocentesis and chorionic villus sampling, cytopathologic analysis and PCR amplification and sequencing of PKHD1 gene in the parents' blood, amniotic fluid and chorionic villi. **Results:**The patient is 29 years old women, fourth pregnancy, previous two labors on time with caesarean section, both of the babies died in the neonatal period and are subject to post-mortem examination. The findings from the post-mortem examination shown a suspicion for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). After the second result of the post-mortem examination, the parents were examined for having a mutation in the PKHD1 gene and it was confirmed that both of them are having this mutation. The third pregnancy ended with an induced abortion because the amniocentesis confirmed a fetus having a homozygote for ARPKD. In the fourth pregnancy a chorionic villus sampling was performed and a fetus was found with a heterozygote for ARPKD and the pregnancy was successful with a viability of the fetus. **Conclusion:**The timely intervention of gynecologist can prevent unfavorable effects- Caesarean section of matured fetuses that then usually exist in the first two months, because dialysis is the only therapy, temporarily until kidney transplantation takes place. This leads to emotional and medical consequences suffered by the parents.

CASE STUDY

INTRODUCTION: The isolated presence of big hyperechogenic kidneys with reduced or absent amniotic fluid in the pregnancy can suggest polycystic disease of the fetus. The timely prenatal diagnosis is important, because this state can have serious implications if the pregnancy continues. Thus having into consideration the lethal outcome when the fetus is a homozygote for mutation and evaluation and genetic counseling of the parents is necessary. More precisely, in this case the outcomes of the fetuses are shown, with the parents, carriers of heterozygotes for mutation of genes for autosomal polycystic kidney disease with an incidence 1 of 20000 newborns.

AIM: The timely prenatal diagnosis with the use of ultrasound, prenatal diagnosis for the presence of mutations of the gene PKHD1 in the both parents and genetic counseling is the only way to prevent the unfavorable outcome of newborns that are homozygotes, carriers of the mutation for PKHD1. The aim of the case study presentation is to point out the importance of the ultrasound diagnostics in the early stage of the pregnancy so that the parents and the gynecologist can make the right decision.

METHODS: The methods used in this case include ultrasound, invasive diagnosis- amniocentesis and chorionic villus sampling, cytopathologic analysis and PCR amplification and sequencing of PKHD1 gene in the

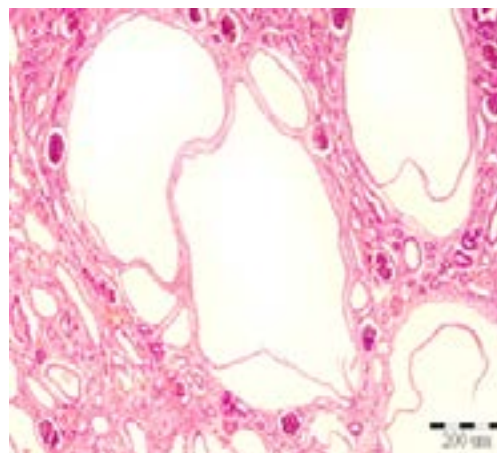
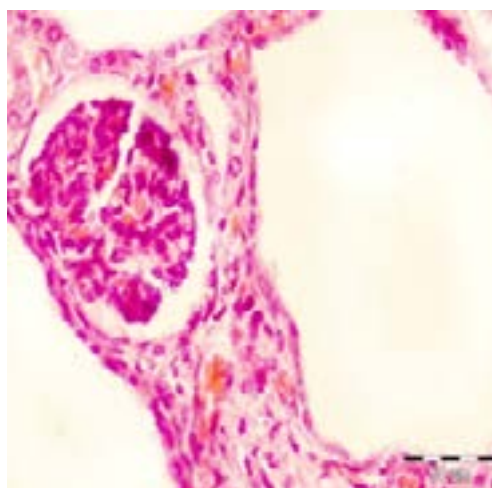
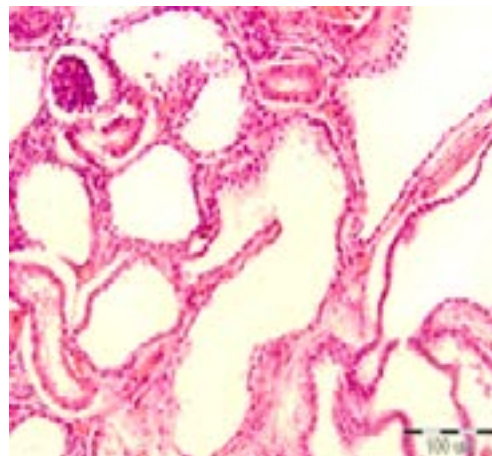
parents' blood, amniotic fluid and chorionic villi.

RESULTS: The patient is 29, fourth pregnancy, previous two labors with Caesarean section due to reduced amniotic fluid with a development of fetal distress in term. The first pregnancy resulted in a girl, 3620 grams, the second with a living male, 3500 grams, born on time and the second pregnancy with urgent Caesarean sections due to fetal distress with oligohydramnios with an Apgar score equal or higher than 7. Both newborn children died in the neonatal period and subject to post-mortem examination. The post-mortem examination show autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD):»Ren polycysticus,Portal fibrosis at cystis haepaticae,Hypoplasio pulmonum». Even though after the results of the first post-mortem examination were obtained the recommendation of the pathologists was APRKD examination to be done, it was not performed. After the second post-mortem examination has been made, the parents were examined for being carriers of mutation for polycystic disease and the following results were obtained: mother, carrier s. 2414C>T in the exon 24 and s.9530 T>C in the exon 58 (mutation in the PKHD1 gene). In the course of the third pregnancy amniocentesis was performed in the 17th gestation week and it was determined that the fetus has a presence of mutation in the PKHD1 gene- inherited the two mutations from the two parents, i.e. that it has a genotype related with ARPKD, due to which the pregnancy was terminated with an induced abortion- with a finding of medullary kidney disease. Chorionic villus sampling was performed in the fourth pregnancy and it was determined that the fetus is a heterozygote of ARPKD (mutation inherited from the father). The pregnancy is with normal ultrasound findings and successfully terminated on time with a third Caesarean section, with eutrophic male baby.



Image 1. Post-mortem examination finding. Image -macroscopic

2. Hystopathological finding



DISCUSSION: The autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare disorder that appears in 1:20,000 infants. A fetal death may occur due to a severe oligohydramnios, or neonatal death caused by pulmonary insufficiency. (1) The renal pathology in ARPKD is characterized by non-obstructive dilatation or extension of the collecting tubules in the renal medulla that results in microcysts with a diameter up to 2 mm.

In severe cases the cysts may expand in the cortex. The external renal cortex remains normal because this disease does not have tubules. The severity of the kidney disease is proportional to the percent of nephrons affected by cysts and is correlated with the seriousness of mutations of PKHD1. (2) Furthermore, all affected individuals have a certain degree of engagement of the liver with biliary dysgenesis and hepatic fibrosis. The survival of the persons with ARPKD depends on the subtype: perinatal (hours), neonatal (months), infantile (up to 10 years) and junior (decades). The involvement of the kidney is more common in cases with perinatal presentation, while the inclusion of the liver is more common for the later diagnosis of ARPKD. There are a numerous cases stated in the literature where a large part of ARPKD with postnatal diagnosis, after the death of the neonate as it happened in the first and second pregnancy of our patient. In one case study of Joseph Thomas and collaborators including a 27-year old patient, primigravida, the pregnancy was normal until the 24th gestation week, but, after the second trimester, after a series of ultrasonic examinations have been performed, bilateral symmetrically increased and hyperechogenic kidneys have been noticed, absence of urinary bladder and amniotic fluid index 9. In the 28th gestation week the same finding was confirmed with an ultrasound, with additional oligohydramnios and fetal acid. The patient started with early labor which ended with a difficult spontaneous labor due to big fetal kidneys. A finding of the autopsy showed the presence of ARPKD. (3) Unlike our case, the disease from the first pregnancy was not excluded, apart from the advice given by the pathologists and obstetricians. In a lot of cases in the world ARPKD is detected in the prenatal period or right after the death of the first newborn with ARPKD. The ultrasound diagnosis of ARPKD is highly pathognomonic when there are significantly increased echogenic kidneys on both sides, small or absent urinary bladder and oligohydramnios; but, nevertheless, the precise prenatal diagnosis cannot be made certain just with an ultrasonic examination. (4) In one case presented by Dayananda Kumar Rajanna, a 26-year old patient with a second pregnancy, the first normal in the 24-26 gestation week a fetal antenatal diagnosis was determined for autosomal recessive polycystic disease with a severe oligohydramnios, and under aseptic conditions, the pregnancy was terminated with an induced early birth. The autopsy finding shows ARPKD. (5) The ARPKD is not related with an increased frequency of abnormal karyotype because the chromosome studies

are not useful in determining the diagnosis, but can be of use for excluding other disorders in the differential diagnosis related to abnormal karyotype. Additionally, an amniocentesis or chorionic villus sampling can be performed so the molecular diagnostic tests may be run of fetal DNA, that sometimes can confirm the ARPKD diagnosis. The prenatal diagnosis is possible with the use of analysis of haplotypes or analysis of a direct mutation of the gene PKHD1. PKHD1 is a big gene expanding via the genome segment of 500 kilobases of the chromosome number 12. Direct analyses of the mutation have been declared to discover 85 percent of the cases. (6) Therefore, in our case, after the second post-mortem examination finding the parents have been examined for being carriers of mutation in the PKHD1 gene, where it was confirmed that the both of them are carriers of this mutation. In the third pregnancy an amniocentesis was performed in the 17th gestation week and it was determined that the fetus has a mutation of the gene inherited by the both parents due to which the pregnancy was terminated. In the fourth pregnancy prenatal diagnosis was also performed, chorionic villus sampling was performed and it was determined that the fetus is a heterozygote for ARPKD (mutation inherited only from the father) and the pregnancy was successfully terminated until the term set with a eutrophic male baby.

CONCLUSION: The methods of molecular diagnosis should be used in early pregnancy, but this disease is usually ultrasonically detected in the second trimester and has an incidence of 1 of 20000 newborns. Even though it is characteristic the ultrasound to show increased homogenic (myrocystic) hyperechogenic kidneys of the fetus with oligohydramnios associated with pulmonary hypoplasia, so called club foot and Potters' face, nevertheless, this disorder is characterized by a spectrum of ultrasonic findings. The timely intervention of the gynecologist can prevent unfavorable effects- Caesarean section of babies ready to be delivered that afterwards usually live in the first two months because the only therapy is dialysis to a kidney transplantation. This can cause emotional and medical consequences suffered by the parents.

REFERENCES

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151
2. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C, et al. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with

- autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77:350
3. Joseph Thomas, A. P. Manjunath, Lavanya Rai, and Ranjini Kudva. Autosomal recessive polycystic kidney disease diagnosed in fetus. *Urol.* 2007 Jul-Sep; 23(3): 328-329
 4. Tsatsaris V, Gagnadoux MF, Aubry MC, et al. Prenatal diagnosis of bilateral isolated fetal hyperechogenic kidneys. Is it possible to predict long term outcome? *BJOG* 2002; 109:1388
 5. Dayananda Kumar Rajanna, Anjani Reddy,1 Naren Satya Srinivas, and Ankur Aneja. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Antenatal Diagnosis and Histopathological Correlation *J Clin Imaging Sci.* 2013; 3: 13. Published online 2013 Mar 29. doi: 10.4103/2156-7514.109733
 6. Dayananda Kumar Rajanna, Anjani Reddy,1 Naren Satya Srinivas, and Ankur Aneja. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Antenatal Diagnosis and Histopathological Correlation *J Clin Imaging Sci.* 2013; 3: 13. Published online 2013 Mar 29. doi: 10.4103/2156-7514.109733

THE ROLE OF THE EARLY DIAGNOSIS OF AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN FETUSES- CASE STUDY

Livrinova V.¹, Jovanovska V.¹, Samardziski I.¹, Daneva- Markova A.¹, Simeonova- Krstevska S.¹, Petrovksi Lj.¹, Janevska V.², Jovanovik R.², Plasheska- Karanfilska D.³, Todorovska I.¹, Shabani A.¹, Komina S.², Asani P.¹, Azemi M.⁴, Filipovska M.¹, Karapancheva M.¹, Baldzieva S.¹, Janevska A.¹, Gorgievska M.¹

¹University Clinic of Gynecology and Obstetrics-Skopje

²Institute of Pathological Anatomy- Skopje

³MAAS- Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology- Skopje

⁴Clinical Hospital -Tetovo

АПСТРАКТ

Вовед: Автозомно рецесивна полицистична болест на бубрезите (ARPKD) е ретко нарушување, кое се јавува кај 1: 20,000 живородени деца. Може да настане фетална смрт поради тежок олигохидрамнион, или неонатална смрт поради белодробна инсуфициенција. Целта на презентацијата на случајот е да се поентира важноста на ултразвучна дијагностика што е можно порано во бременоста, за правилна одлука на родителите и гинекологот. Методи: Во овој случај се користени како методи-ултразвук, инвазивна дијагностика-амниоцентеза и хорионбиопсија, хситопатолошка анализа и PCR амплификација и секвенционирање на PKHD1 ген во крв од родители, плодова вода и хорионски ресички. Резултати: Пациентка на 29 годишна возраст, четврта бременост, претходни дветермински породувања со Царски рез при што обете новородени се починати во неонатален период и дадени на обдукција. Добиен обдукционен наод во прилог на автозомна рецесивна полицистична бубрежна болест (ARPKD). По вториот обдукционен наод, родителите се испитувани за носителство на мутација во PKHD1 генот, каде што потврдено е дека двајцата се носители на ова мутација. Третата бременост завршено со индуциран абортус бидејќи на амниоцентеза потврден фетус кој хомозигот за ARPKD. Во четвртата бременост направена хорионбиопсија и утврден фетус кој е хетерозигот за ARPKD и бременоста успешно е завршена со вијабилен плод. Заклучок: Навремената интервенција на гинекологот може да превенира неповолни ефекти- царски рез кај плодови во термин кои потоа егзитуваат најчесто во првите два месеци од животот, бидејќи единствена терапија е дијализа, привремено до трансплантација на бубрег. Ова доведува до емотивни и медицински последици кај родителите.

ГУБИТОК НА ВИД КАКО РЕЗУЛТАТ НА ИНФЕКЦИЈА НА ПРЕСЕПТАЛНО ТКИВО СО ПРОПАГАЦИЈА ВО ОРБИТА

Емилија Ѓошевска Даштевска¹, Милена Голубовиќ¹

ЏЗУ УКлиника за очни болести, Скопје, Р.Македонија

Corresponding author:

Emilija Gjoshevska Dashtevska, MD, PhD

University Clinic for Eye Diseases, Skopje, R.Macedonia

e-mail: egosevska@yahoo.co.uk

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 190-194

РЕЗИМЕ

Вовед: Инфекции на периорбитално и орбитално ткиво се чести инфламаторни процеси во детството, кои можат да доведат до сериозни компликации.

Цел на трудот е приказ на 14-годишно девојче, кај кое како резултат на орбитално ширење на инфекцијата од пресепаален инфламаторен процес на горниот очен капак, со формирање на абсцес, дошло до ширење на инфекцијата во орбиталното ткиво, со консекутивно оштетување на оптичкиот нерв, што резултирало со негова атрофија. По хоспитализација кај девојчето се направени мандаторни испитувања (крвна слика со диференцијална формула и КТ на глава), кои покажале изразен воспалителен процес на горниот очен капак, со негова екстензија во орбиталното ткиво. Во тек на хоспитализација бил администриран системски и локален антибиотски третман и била направена дренажа на примарното жариште. Ова резултирало со санација на воспалението на орбиталното и периорбиталното ткиво, но со губиток на вид, како секвела на оштетување на оптичкиот нерв.

Заклучок: Рана дијагноза и адекватен третман имаат клучна улога во спречување на можните компликации од оваа заболување, а пред се во спречување на губиток на вид, како најтешка окуларна компликација или појава на кранијални компликации кои се од значење ad vitam.

Клучни зборови: пресепаален целулитис, орбитален целулитис, абсцес на капак, атрофија на оптичкиот нерв, губиток на вид

ВОВЕД

Инфекциите на орбиталното ткиво се чести инфламации во детската возраст, кои можат да доведат до тешки компликации, дури и витално загрозувачки. (1,2)

Орбиталниот септум е значајна фиброзна, анатомска структура во дефинирање и еволуција на орбиталните инфекции. (3,4) Инфекција пред орбиталниот септум претставува пресепаален целулитис, додека инфекција на ткивата зад септумот е дефинирана како орбитален целулитис. Инфекциите може да се развијат како резултат на регионална инвазија на патогени микроорганизми

од соседните ткива, синуси и назофаринкс, траума, хируршка интервенција или од дентални процеси. (1)

Ако навремено не се започне со лекување, пресепаалниот целулитис лесно може да напредува и да премине во орбитален процес и да доведе до компликации со висока стапка на морталитет, вклучувајќи менингитис, абсцес на мозок и тромбоза на кавернозен синус. (3,4)

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Девојче на 14 годишна возраст се јавило на Клиника за очни болести во Скопје, поради силно изразена

проптоза, едем, еритем и губење на видот на левото око. Анамнестички пациентката дала податок дека симптомите започнале од пред околу 5-6 дена, со покачена телесна температура, главоболка, со постепено зголемување на отокот на горниот очен капак на левото око и болки во истото. Пациентката дала податок дека пред појавата на отокот на капакот на левото око немала никакви очни проблеми и имала нормална видна острина на двете очи. Пред околу 20-тина дена пред појава на симптомите, пациентката направила епилација на веѓите.

По појава на првите симптоми, пациентката се јавила кај офталмолог од секундарно здравство каде е дијагностициран пресептален целулитис на левото око, ординирана е системска антибиотска терапија и усмерена во здравствена установа од терцијално ниво. Но, пациентката не ја земала ординираната терапија и во терцијална здравствена установа се јавува кога дошло до рапидно влошување на состојбата.

На Клиниката за очни болести во Скопје е направен комплетен офталмолошки преглед.

При приемот била присутна силно изразена проптоза, едем и еритем на горниот очен капак на левото око. (слика 1)

Слика 1. Приказ на пациентката при прием на клиниката



Видната острина на десното око била нормална, без корекција (VOD: 1,0sc), а на лево око имала само осет на светлина, без проекција (VOS: L+P-).

Наодот на десното око, како и мотилитет бил уреден во сите правци, а на левото око забележана е протрузија назално и долу и офталмоплегија. Биомикроскопски присутна изразена хемоза и хиперемија на коњуктива на левото око. Пациентката била хоспитализирана на клиниката и биле направени дополнителни испитувања:

- крвна слика со диференцијална формула, која покажала зголемена седиментација (54 mm/h), зголемен број на леукоцити ($17,3 \times 10^9/L$), со зголемен број на неутрофили (13,7%),

- ОРЛ преглед, при кој предна риноскопија била со уреден наод,

- КТ на глава со следниов наод: на ниво на лева орбита, горен очен капак, на ниво на m.levator palpebrae superior, околу m.rectus lateralis до фасција булби, присутно мекоткивно задебелување со мекоткивен едем, кој врши компресивен ефект на булбусот во медиоинфериорен аспект и елонгација на оптичкиот нерв. Мекоткивни промени присутни и на ниво на горен очен капак, m. orbicularis oculi и околу tarsus superior и поминуваат постсептално. Лакримална жлезда зголемена, инфламаторно изменета. (фигура 2)

Фигура 1. КТ на глава



- Кај пациентката бил земен брис од коњуктива од левото око, но не биле изолирани патогени бактерии и габи.

Ординирана била системска антибиотска и кортикостероидна терапија и локална антибиотска терапија, во вид на капки и маст.

Во текот на хоспитализацијата за детекција на оштетувања на оптичкиот нерв, направено било неврофизиолошко испитување - визуелни евоцирани потенцијали (ВЕП), кое покажало дека нема никаков електрофизиолошки одговор од левата страна.

Четири дена по приемот, со појава на флукуација на абсцесот, направена е инцизија и дренажа. По направените процедури дошло до подобрување на локалната состојба, со повлекување на воспалителните знаци, воспоставување на нормална положба и мотилитет на очното јаболко во сите правци, но со губиток на видната функција на левото око. (слика 2)

Слика 2. Приказ на пациентката при испис од клиниката



Ширење на инфекцијата во орбиталното ткиво, довело до консекутивно оштетување на оптичкиот нерв, што резултира со негова атрофија (слика 3) и губиток на видот на афектираното око.

Слика 3. Очно дно на лево око



ДИСКУСИЈА

Инфекциите на орбиталното ткиво се значајни клинички состојби кои често се јавуваат во детската возраст и можат да доведат до компликации, кои го загрозуваат видот и животот. (2,3) Најчесто се јавуваат на возраст помеѓу четири месеци и 16 години. (1,5) Пресепталниот целулитис се јавува многу почесто, во споредба со орбиталниот целулитис.

Septum orbitae претставува фиброзна фасција која се протега од периост и ивицата на орбиталниот отвор, до тарзалната плочка на горниот очен капак, како и од ивицата на долната тарзална плочка до периостот на долната ивица на орбитата. Ова фасција дефинира граница помеѓу пресепталното и орбиталното ткиво и претставува, на некој начин физичка бариера за ширење на инфламацијата на овие компартмани. Сепак поради постоење на богати венски комуникации, можно е ширење на патолошкиот процес помеѓу овие структури. Chandler многу години наназад дал класификациски систем кој претставува водич за периорбитални инфекции. (4) По него тие се класифицираат како група 1 - пресептален целулитис, група 2 - орбитален целулитис, група 3 - субпериостален абсцес, група 4 - дифузен орбитален абсцес и група 5 - тромбоза на кавернозен синус. (4)

Ова историска класификациска шема не значи дека еден тип на инфекција, доведува до преминување во

друг тип. Сепак единствените анатомски односи на периорбиталното ткиво, богатиот и комплексен венски дренажен систем, како и комуникациите помеѓу краниум, се околности кои тоа го овозможуваат.

Често пати се случува ненавремено дијагностицирање и ненавремено започнување со соодветна антибиотска терапија, да доведе до преминување на пресепталниот целулитис во орбитален процес. (1)

Кај децата при инфекции на орбиталното ткиво, се соочуваме со дијагностички и терапевтски потешкотии поради многуте можни етиолошки причинители. Иако најчеста причина за развој на орбитален целулитис е параназалниот синуситис, секоја инфекција, вклучувајќи коњуктивитис, дакриоциститис, дакриоаденитис, хордеолум или траума на окото и соседните ткива, може да доведат до пресепталниот целулитис. (2,6,7)

Повеќе видови на микроорганизми се причинители за периорбитален или орбитален целулитис. Најчесто изолирани се *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и анаеробни бактерии. (8) Пред воведувањето на полисахаридна вакцина со *Haemophilus influenzae* тип б (Hib), во 1985 година, *H. influenzae* бил најчестиот изолиран микроорганизам во крвните култури кај пациенти со целулитис. (1,8)

Компјутеризирана томографија (КТ) во некои случаи претставува клучна дијагностичка метода во разграничување на екстензијата на инфекцијата и диференцијацијата на пресептален, од орбитален целулитис. Истата треба секогаш да се применува во диференцијална дијагноза при состојби на ограничен мотилитет на очниот булбус или офталмоплегја, проптоза и намалена видна острина. (1)

Не постои прецизно дефиниран терапевтски протокол за третман на пресептален и орбитален целулитис. Потребно е пациентот да се хоспитализира и мониторира, заради можните тешки окуларни и интракранијални компликации.

Резултатите од студијата на Augün и сор. (2017) укажуваат на следниве предиспонирачки фактори за пресептален и орбитален целулитис: синуситис - кај 44,4% од пациентите, инфекција на горен респираторен тракт - кај 25%, коњуктивитис - кај 11,1%, денален абсцес - кај 11,1%, увод од инсект - кај 2,7%, после хируршка интервенција на задниот очен сегмент

- кај 2,7% и после операција поради опструкција на назолакримен канал кај 2,7%. (1) Во оваа студија, кај само еден пациент дошло до загуба на видот, како компликација од субдурален пурулентен процес. (1)

И во повеќе други студии се прикажани пациенти, кај кои како компликација од орбитален целулитис дошло до редукција или губиток на вид. (1, 9-13)

Во спроведената студија на Maheshwari и сор. (2009), проучувани се случаи на обитален целулитис, настанат како резултат на акутен дакриоциститис. (9) Двајца пациенти со акутен дакриоциститис, како резултат на формирање на интракнален абсцес го загубиле видот. (9) Исто така и во студиите на Martins и сор. (2008) и Pfeiffer и сор. (2016) се прикажани пациенти кај кои дошло до редукција (10), односно до губиток на вид (11), како последица на орбитален целулитис, предизвикан од акутен дакриоциститис. (10,11)

Студијата на Connell и сор. (2001) прикажува пациент, кај кого дошло до комплетен губиток на видот како резултат на фулминантен орбитален целулитис, последица на параназален синуситис. (12)

Singh и сор. (2017) во нивната студија прикажуваат пациенти кај кои дошло до губиток на вид, како резултат на орбитален целулитис, последица на риносинуситис. (13) Причини за губиток на вид кај овие случаи биле: оклузија на ретинална артерија, корнеална улцерација, оптички неврит и панофталмит. (13)

Во случаи на орбитална инволвираност на инфекцијата, афекцијата на оптичкиот нерв може брзо да напредува и да доведе до иреверзибилно оштетување, како што е и во конкретниот случај кој е презентираан во трудот. И покрај агресивниот третман, од моментот на презентирање на нашата клиника, не дошло до подобрување на видната функција на афектираното око.

ЗАКЛУЧОК

Голем дел од орбиталните ткивни инфекции се случуваат во детската возраст. Сериозни компликации на орбиталните ткивни инфекции се мозочен абсцес, тромбофлебитис на кавернозниот синус и губиток на вид.

Рана дијагноза и адекватен третман се од суштинско значење за спречување на потенцијалните опасности по живот, на функционалните компликации и тешки последици со социјални импликации, како што е во

конкретниот случај, губиток на вид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aygün D, Doğan C, Hepokur M, Arslan OŞ, Çokuğraş H, Camcioglu Y. Evaluation of patients with orbital infections. *Turk Pediatri Ars.* 2017 Dec 1; 52 (4): 221-225.
2. Promelle V, Bennai D, Drimbea A, Milazzo S, Bremond-Gignac D. Pediatric orbital cellulitis without sinusitis: report of four cases. *J Fr Ophthalmol.* 2014 Feb; 37(2): 149-154.
3. Tsirouki T, Dastiridou AI, Ibáñez Flores N, Cerpa JC, Moschos MM, Brazitikos P, Androudi S. Orbital cellulitis. *Surv Ophthalmol.* 2017 Dec 15. pii: S0039-6257(16)30276-4.
4. Imtiaz A, Chaudhry, Waleed Al-Rashed, Yonca O. Arat. The Hot Orbit: Orbital Cellulitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Jan-Mar; 19 (1): 34-42.
5. Upile NS, Munir N, Leong SC, Swift AC. Who should manage acute periorbital cellulitis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Aug; 76(8): 1073-1077.
6. Bajor A, Lang CP, Bültmann E, Framme C, Hufendiek K. Orbital complication of acute sinusitis: Orbital cellulitis in a 10-year-old child. *Ophthalmologie.* 2017 Apr; 114(4): 365-369.
7. Nakajima N, Igarashi T, Yaguchi C, Ueda M. Ophthalmoplegia without severe painful eyelid swelling in acute dacryoadenitis: a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2016; 56(1): 23-26.
8. Chang CH, Lai YH, Wang HZ, Su MY, Chang CW, Peng CF. Antibiotic treatment of orbital cellulitis: an analysis of pathogenic bacteria and bacterial susceptibility. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000 Feb; 16 (1): 75-79.
9. Maheshwari R, Maheshwari S, Shah T. Acute dacryocystitis causing orbital cellulitis and abscess. *Orbit.* 2009; 28 (2-3): 196-199.
10. Martins CM, Ricardo SRJ, Akaishi SMP, Cruz VAA. Orbital abscess secondary to acute dacryocystitis: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71(4): 576-578.
11. Pfeiffer LM, Hacopian A, Merritt H, Phillips EM, Richani K. Complete Vision Loss following Orbital Cellulitis Secondary to Acute Dacryocystitis. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2016; 2016: 9630698.
12. Connell B, Kamal Z, McNab AA. Fulminant orbital cellulitis with complete loss of vision. *Clinical & Experimental Ophthalmology,* 2001 Aug., Vol.29 (4): 260-261.
13. Singh ID, Gupta VCL, Gupta S, Anubhav. Acute Orbital

Cellulitis: A Case Series. Glob J Otolaryngol. 2017, Vol.3
(3): 1-5.

VISION LOSS AS A RESULT OF INFECTION OF PRESEPTAL TISSUE WITH PROPAGATION TOWARDS THE ORBITAL CAVITY

Emilija Gjoshevska Dashtevska¹, Milena Golubovik¹

¹University Clinic for Eye Diseases, Skopje, R. Macedonia

ABSTRACT

Introduction: Infections of periorbital and orbital tissue are frequent inflammatory processes in childhood that can lead to serious complications.

The aim of the case is through the presentation of a 14-year-old girl, who as a result of the orbital spread of the infection from the preseptal inflammatory process of the upper eyelid, lead to the formation of an abscess and expansion through the orbital tissue, with consecutive damage of the optic nerve, which resulted with its atrophy. Mandatory probes (blood count with differential formula and CT) were performed after the hospitalization of the girl, which showed an expressive inflammatory response of the upper eyelid, with its extension towards the orbital tissue.

In the course of hospitalization, systemic and local antibiotic treatment and drainage of the primary hot spot were administered, resulting in the repair of inflammation of the orbital and periorbital tissue, but with blindness as the consequence of the optic nerve damage.

Conclusion: Early diagnosis and adequate treatment have a key role in preventing the possible complications of this disease, and above all in preventing the loss of vision, as the most severe ocular complication or the occurrence of cranial complications that are of significance ad vitam. Keywords: preseptal cellulitis, orbital cellulitis, eyelid abscess, optic nerve atrophy, loss of vision.

KANCERI I MUSHKËRIVE DHE SKRININGU, PREZANTIM RASTI.

Bekim Ismaili¹, Katarina Stavrik²; Vjosa Xhaferi³

¹IPSH "Dr.Bekim-I"

²KU "Nënë Tereza" Shkup

³Universiteti Shtetëror i Tetovës, Fakulteti i Shkencave Mjekësore.

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 195-197

ABSTRACT

Vlerësimi i saktë dhe trajtimi i pacientit me kancer të mushkërive kërkon një qasje të ekipit që përfshin mjekët e përgjithshëm, pulmologët, kirurgët torakal, onkologët dhe ekipet e trajtimit paliativ. Trajtimi më i suksesshëm është nëse pacientët diagnostikohen në stadet e hershme të TNM rangimit, dhe për këtë rol të rëndësishëm luan screening'u i pacientëve. Gjatë këtij prezentimi të rastit do të tregojmë rrjedhën e sëmundjes së një pacienti 69 vjeçar i cili ka qenë 30 vjet duhanpirës. Nëse do të vendoset një sistem i mirëfilltë screening'u te duhanpirësit, diagnostikimi do të jetë shumë më efikas dhe me një kosto më të ulët për sistemin shëndetësor.

Fjalët kyçe: Carcinoma pulmonare, prezantim rasti, NSCLC, TNM

HYRJE

Kanceri i mushkërive është kanceri i dytë më i zakonshëm në meshkuj dhe femra (duke mos llogaritur kancerin e lëkurës). Përhapja e duhanpirjes në popullatën e Maqedonisë është 39.73% , ndërkaq 48.41% kur shtohen edhe duhanpirësit që nuk konsumojnë duhan çdo ditë. 2

Rreth 14% e të gjitha kancereve të reja janë kancere të mushkërive.1 Ajo shtoi se në Maqedoni vdesin rreth 20,000 persona çdo vit si rezultat i sëmundjeve kardiovaskulare të shkaktuara kryesisht nga konsumimi i duhanit dhe alkoolit.3

Kanceri i mushkërive mbetet një sëmundje shkatërruese që shkakton 6% të të gjitha vdekjeve dhe përbën mbi një të katërtën e të gjitha regjistrimeve të tumoreve malinje tek meshkuj dhe 11% tek femrat në vendet e industrializuara4

Regjistrat Evropiane të kancerit, ku janë rregjistruar të dhënat për mbijetesën pesëvjeçare, mbeten zhgënjyese me një numër të ulët, duke filluar nga 6% -14%, me pak përmirësime në dy dekadat e fundit, pavarësisht nga të gjitha përpjekjet terapeutike.5

Arsyeja për rezultate të tilla të numrit të ulët, mund të përfshijë zbulimin e vonë të sëmundjes, problemet e komorbiditeteve në një popullatë pacientësh me histori

të konsumimit të duhanit, dështimin e modaliteteve terapeutike aktuale për të ndikuar në historinë natyrore të sëmundjes.

PREZANTIM I RASTIT

Një pacient 69-vjeçar, i pensionuar paraqitet në ambulancën e përgjithshme me një histori një mujore të dhimbjes në kraharor, kollë dhe hemoptizi. Në fillim është dyshuar për gjakosje me prejardhje gastrointestinale. Mjeku familjarë e udhëzoi për në repartin gastrohepatologjik. Pacienti i u nënshtrua gastrokopisë, e cila nuk dha shenja që prejardhja e gjakderdhjes është nga lukthi apo duodenumi. Pastaj pacienti është drejtuar për një radiografi të kraharorit ku është vërejtur një masë në mushkërinë e majtë, por asnjë anomali tjetër të mushkërive ose mediastinimit (Figura 1). Hija bën shtypje në strukturat mediastinale në të majtë dhe atelektazë.

Në Kompjuterotomografi (CT) të mushkërive dhe mediastinimit - CT native dhe me kontrast në planin aksijal, sagjital është vërejtur atelektazë komplete në pulmonin e majtë dhe bronkogram i vogël ajror në hillum dhe regjionin apikal. Në bifurkacionin e trahesë 2 cm nën bronchin principal të majtë është vërejtur obstrukcion

Figure 1 Rentgenografi e kraharorit ku vërehet masë në mushkërinë e majtë.



komplet i bronkut me masë intramurale e cila në CT me kontrast ka pasur një rritje diskrete të intenzitetit të hijes. Dyshohej për proces neoinfiltrativ të tipit central me sasi të vogël të lëngjeve në regjionin apikoposterior majtas. Mushkëria e majtë me KT normale, nuk vërehen leziona fokale karakteristike. Rrugët bronkiale të djathta me diametër fiziologjik të lumenit, mbi karinën vërehen gjëndra limfatike të zmadhuara deri në 15mm dhe gjëndrat limfatike pretrakeale deri te Truncus Pulmonis deri në 13mm. Hepar dhe Lienë pa ndryshime fokale.

Patohistologjia

Carcinoma planocellulare bronchogenes pulmonum lateris sinistri (non small cell lung carcinoma) Ngjyrosje me HematoksilinEozinë

Gjatë vëzhgimit mikroskopik të materialit, u vërejtën nukleole me keratinocite maligne në fazën e mitozave patologjike e cila na tregon për karcinom bronhogjen planocelular.

Bronkoskopi me biopsi

Laringu është vërejtur të jetë me diametër fiziologjik, plica vocales me lëvizje sinkrone. Trachea me diametër oval dhe lumen të kalueshëm. Pema bronkiale e djathtë e kalueshme deri në subsegmente, ndërsa në anën e majtë në pjesën fillestare të lumenit të bronkut principal të majtë u vërtetua prania e masës tumoroze me formë ovale, hiperemike dhe me primesa të gjakut e cila bën obstrukcion të degëve të sipërme dhe të poshtme të bronkeve pasuese në mushkërinë e majtë. Janë marrë material biopsie nga më shumë regjione të bronkut.

EhoTomografi

Mëlçia izoehogjene, homogjene me madhësi normale. Në lobin e djathtë masë hiperehogjene me diametër 10mm me diagnozë diferenciale hemangiom që është në kontakt me qesen e tëmthit. Qeska e tëmthit me madhësi normale pa shenja për kalkulozë, nuk ka dilatim të rrugëve bilijare. Nuk vërehet sasi e shtuar patologjike e lëngut në hapsirën peritoneale, ndërsa organet tjera abdominale në suaza fiziologjike.

Deri ketu pacienti u ndoq nga mjeku amë, më pastaj u dërgua në klinikën Torakale për intervenim dhe në periudhë të shkurtër pas intervenimit pati Exitus Letalis.

DISKUTIMI

Pirja e duhanit ka një ndikim shumëdimensional në kancerin e mushkërive. Ai mbetet faktori më i qëndrueshëm shkakësor për zhvillimin e sëmundjes dhe mbart një vlerë definitive prognostike dhe parashikuese.⁶

Duhanpirësit janë të prirur për efektet anësore të shpeshta gjatë kurseve terapeutike të kimioterapisë dhe radioterapisë, dhe madje edhe nën anestezi të përgjithshme (GA), dhe për komplikime kirurgjikale. Mbijetesa e tyre post-kirurgjikale është gjithashtu më e ulët. Shkalla e mbijetesës 10-vjeçare në përgjithësi dhe sëmundja specifike ulet pasi numri i pakove të cigareve rritet në pacientët me Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).⁷

Analiza multivariate nga një studim retrospektiv në Singapor, nuk mund të gjente një lidhje të rëndësishme të

pirjes së duhanit dhe mbijetesës.⁸

Pirja e duhanit është gjithashtu e lidhur me cilësi më të dobët të jetës dhe predisponon pacientët tek kanceret dytësore dhe sëmundjet kronike të mushkërive, potencialisht duke i bërë këta pacientë të papërshtatshëm ose të pambrojtur ndaj ndërhyrjeve të mëvonshme onkologjike.

KONKLUZIONI

Shkaktar i rëndësishëm në zhvillimin e Kancerit të mushkërive dhe në jetëgjatësinë e pacientëve, pas intervenimit kirurgjik ose vetëm me kemioterapi, është duhanpirja. Në qoftëse do të organizohet screening te pacientët që janë duhanpirës, nga ana e mjekëve amë, numri i rasteve me kancer të mushkërive, do të ishte shumë më i ulët dhe me më pak pasoja vdekje prurëse. Ndjekja e këtyre pacientëve nga ana e mjekëve amë është mënyra më e mirë. Trajtimi i këtyre pacientëve ka kosto më të lartë për Fondin e shëndetësisë, në krahasim me screeningun e popullatës duhanpirëse dhe trajtimin në fazat e para të ndryshimeve neoplazike.

REFERNCAT

1. American Cancer Society, cancer statistic registration 2016.

2. Dance Gudeva Nikovska, . Mome Spasovski, Dragan Gjorgjev, Jovanka Karadzinska Bislimovska, Rozalinda Isjanovska, Fimka Tozija, Social determinants of smoking in the population of the Republic of Macedonia results from a nested case control study-GLOBAL JOURNAL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH, www.gjmedph.org Vol. 3, No. 4, 2014 ISSN# 2277-9604
3. IPH Macedonia statistics, 2014
4. Cancer Statistics-Registrations. England and Wales 1988. OPCS.
5. Berrino F, Sant M, Verdecchia Ret al. (eds): Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare Study. Lyon: IARC Scientific Publications 1995.
6. Muhammad Furrakh, Tobacco Smoking and Lung Cancer, Perception-changing facts; Sultan Qaboos Univ Med J. 2013 Aug; 13(3): 345-358.
7. Yoshino I, Kaëano D, Oba T, Yamazaki K, Kometani T, Maehara Y, et al. Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2006;81:1189-93. [PubMed]
8. Fujisawa T, Iizasa T, Saitoh Y, Sekine Y, Motohashi S, Yasukaëa T, et al. Smoking before surgery predicts poor long-term survival in patients with stage I non-small-cell lung carcinomas. J Clin Oncol. 1999;17:2086-91. [PubMed]

KANCERI I MUSHKËRIVE DHE SKRININGU, PREZANTIM RASTI.

Bekim Ismaili¹, Katarina Stavrik²; Vjosa Xhaferi³

¹IPSH "Dr.Bekim-I"

²KU "Nënë Tereza" Shkup

³Universiteti Shtetëror i Tetovës, Fakulteti i Shkencave Mjekësore.

ABSTRACT

Accurate assessment and treatment of the patient with lung cancer requires a team approach involving general practitioners, pulmonologists, thoracic surgeons, oncologists and palliative treatment teams. The most successful treatment is if patients are diagnosed at the early stages of TNM ranking, and for this important role plays the screening of patients. During this presentation of the case we will show the course of the illness of a 30 year old smoker. If a genuine screening system is established for smokers, diagnosis will be much more efficient and cost-effective for the healthcare system.

Key words: Pulmonary carcinoma, case presentation, NSCLC, TNM

РАДИЈАЦИОНА РЕТИНОПАТИЈА РЕЗУЛТАТ НА ПРОТОНСКА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ МАЛИГЕН МЕЛАНОМ НА ХОРОИДЕА

Милена Голубовиќ¹, Наташа Трпевска Шекеринов¹

¹Универзитетска Клиника за Очни болести, Скопје, Македонија

Medicus 2018, Vol. 23 (2): 198-203

АБСТРАКТ

Радијационата ретинопатија е бавно прогресивна микроангиопатија, компликација по изложеност на било кој извор на зрачење во терапијата на интраокуларните тумори.

Васкулопатијата на макуларното ткиво еволуира од васкуларна некомпетентност (макуларен едем, крварење и ексудати) до облитеративен ендартеритис (исхемија) со секундарна неоваскуларизација, крварење во стаклестото тело и преретинална фиброза.

Тумори зад екваторот, околу макулата, поголеми туморски формации, и повисоката вкупна доза на зрачење го зголемуваат ризикот од радијациона ретинопатија. Фракционирањето, дизајнот на третманот, видот и стапката на администрација на радијација треба да се земат во предвид. Секако експресијата на заболувањето може да има раазлични клинички варијации, зависно од возраста и окуларниот наод кај заболениот.

Супресијата на пост зрачната ретинопатија може да се постигне со периодична интравитреална анти-VEGF апликации, во комбиниран третман со фокалната ласерфотокоагулација.

Цел на трудот е преку приказ на случаи да се презентира радијационата ретинопатија како компликација од протонската радиотерапија, во третман на малиген меланом на хороида.

Клучни зборови: радијациона ретинопатија, макулопатија, протонска радиотерапија, малиген меланом на хороида

ВОВЕД

Радијационата ретинопатија е бавно прогресивна микроангиопатија која се јавува по претходно изложеност на зрачење. Радијационата ретинопатија е предвидлива компликација по изложеност на било кој извор на зрачење во терапијата на интраокуларните тумори.

Целите на радиотерапијата со протонски зраци кај увеален меланом се да се спречи метастазирање на процесот, и истовремено да се зачува органот со што е можно подобар вид. Протоните ги оштетуваат клетките со деструкција на ДНК, при што туморските клетки ја губат репродуктивната способност,

влегуваат во стареење и се подложени на апоптоза. (1) Секако дозата на зрачење може да се искористи за да се превенира инциденцата на јавување на зрачната макулопатија, преку избирање на извори на зрачење кои ја ограничуваат истата на макулата и фовеа.

Впрочем во пострадијациониот период, доаѓа полка до прогресивна дисфункција на васкулатурата на ретината и оптичкиот нерв, што доведува до промени во структурата и пропустливоста, односно оклузија и неоваскуларизација. Ретиналните промени вбројуваат микроанеуризми, ретинални хеморагии, цврсти ексудати, меки “cotton wool” ексудати, и со прогресија може да дојде до капиларна неперфузија и ретинална

неоваскуларизација.

Тумори зад екваторот, околу макулата, поголеми туморски формации, и повисоката вкупна доза на зрачење го зголемуваат ризикот од радијациона ретинопатија.(1) Фракционирањето, дизајнот на третманот, видот и стапката на администрација на радијација треба да се земат во предвид. Секако експресијата на заболувањето може да има различни клинички варијации, зависно од возраста и окуларниот наод кај заболениот.

Супресијата на зрачната макулопатија може да се постигне со периодична интравитреална анти-VEGF апликации, во комбиниран третман со фокалната ласерфотокоагулација.

Цел на трудот е преку приказ на случаи да се презентира радијационата ретинопатија како компликација од протонската радиотерапија, во третман на малиген меланом на хороида.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Жена, на 33 год.возраст, со прогресивен пад на видната острина BCVA 0, 3 sc. По комплетниот офталмолошки преглед и извршени имиџинг иследувања се дијагностицира малиген меланом на хороида со димензии 9,9 x 9,6 x 2,8 и класификација T1N0M0 (Сл.1, 2, 3) Според протоколот за третман, се индицираше протонска радиотерапија каде беше подложена на зрачење 60 Gy еквивалент кобалт во 4 фракции.

Евалуацијата за период од 6 месеци покажа стабилна клиничката состојба со лесна конјуктивална хиперемија и со подобрена видна острина BCVA 0,5 sc, и ултрасонографски лезија 7, 9mm x 2, 4mm. (Сл.4, 5, 6)

Нема секундарни метастатски депозити во други органи, ниту претходно друго окуларно заболување и без пропратни системски заболувања.

По 10 месеци од терапискиот третман, наодот на индиректна биомикроскопија, ОСТ, ФА, покажаа широки зони на исхемична неоваскуларизирана ретина, која го зафаќа пределот на медиоретина, со присутни шантови на крвни садови, и патолошка крвна мрежа во граничната зона, и во просторот меѓу васкуларните аркади, присутен едем како и во макуларна регија, цврсти ексудати, “cotton wool”и преретинални хеморагии. Видната острина изнесуваше 0,2 sc. (Сл.5, 6) Се пристапи на третман интравитреална апликација на анти VEGF препарат, Бевацизумаб.

Fig.1 Фундус фото- приказ на малиген меланом на хороида / d=9,9 x 9,6 x 2,8 mm



Fig.2 Ехографски приказ на малиген меланом на хороида



Fig.3 FA, Флуоресцеинска ангиографија приказ на малиген меланом на хороида



Fig.4 Фундус наод - приказ на малиген меланом на хороијеа состојба после примена протонска радиотерапија



Fig.5 FA наод = Флуоресцеинска ангиографија, приказ на радијациона ретинопатија кај малиген меланом на хороијеа по примена протонска радиотерапија

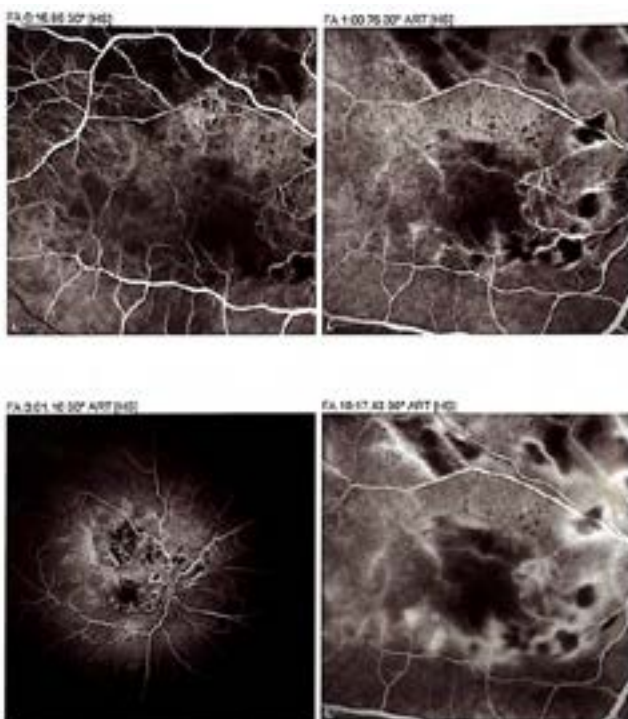
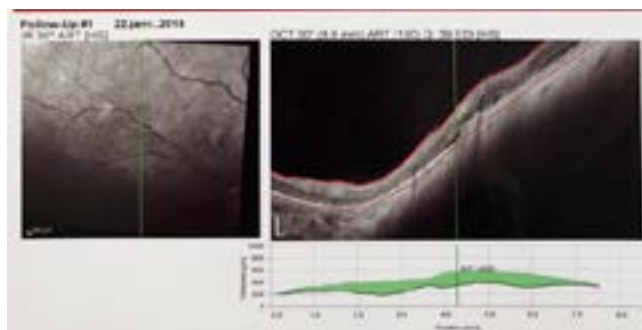


Fig.6 OCT наод по примена протонска радиотерапија



ДИСКУСИЈА

Stallard во 1933 година прв ги опишува промените кај пациенти со ретинални капиларни хемангиоми и ретинобластоми по имплантацијата на радон, при што пострадијационата ретинопатија станува се почеста, резултат на примената на дополнителни тераписки модалитети. (1)

Flick уште во 1948 година ги опишува акутните промени на ретината кај преживеаните од атомските експлозии во Хирошима и Нагасаки, акутни лезии кои биле во корелација со ниските нивоа на бели крвни клетки и резултат на панцитопенијата предизвикана од зрачење, а не директна промена на ретината.(1)(2)

Првите иследувања биле правени на мајмунски очи подложни на зрачење со 30 Gy, каде по 12-24 месеци биле забележани фокална загуба на перипити и ендотелни клетки.

Archer со сораб. (1)(2) пак испитувале човечки енуклеирани очи каде по зрачење откриле загуба на ендотелните клетки, фузиформни капиларни дилатации и микроаневризми кои се развиле во областите на слабо поддржани капилари.

Истите автори прикажуваат преку електронски микроскоп присуство на нови интратетинални садови кои содржат фенестриран ендотел, што укажува на алтернативен механизам на васкуларно истекување, присутни микроаневризми и еозинилни ексудати во надворешните плексиформни и внатрешни нуклеарни слоеви на ретиналното ткаење. (3)(4)

Се резимира дека васкуларната декомпензација е примарен патофизиолошки механизам во процесот на пострадијационото оштетување на ретиналното ткаење. Примарниот процес е оштетување на ендотелните клетки со губиток на перипити каде доаѓа до капиларна оклузија и формирање на микроаневризми. Следно во зоните на капиларната неперфузија при ретиналната исхемија доаѓа до протекување "leakage" и појава на макуларен едем, неоваскуларизација, краврење во стаклестото тело и тракција на ретиналното ткаење, диференцијално дијагностички промени исто како кај дијабетичната ретинопатија, што укажува на заеднички патофизиолошки механизам на оштетување на капиларните ендотелијални клетки. (4)(5)

Падот на видната острина обично е предизвикан од присутниот макуларен едем, или макуларно тврди ексудати, макуларна исхемија или оштетување на

оптичкиот нерв. Guyer со соработници (3) покажуваат дека најраниот и најчест наод е макуларниот едем кој бил присутен кај 87% од пациентите во рок од 3 години од зрачењето.

Студии потврдуваат дека клетките на нервниот систем се значително отпорни на јонизирачкото зрачење, наспроти васкуларните клетки, и дека промените се во фазата на клеточна делба, во интерфаза, со прекин на процесот на митоза.(5)

Хистолошки пак потврдено е исчезнување на хориокапиларис, ретиналниот пигментен епител (RPE), фоторецепторите и ретиналните нервни влакна, со инвазија на леукоцити. (5) Областите без фоторецепторни клетки кореспондираат со областите на пигментна дисперзија со намален број на меланоцити, постои задебелување на артериоларните и капиларните сидови и загуба на ендотелни клетки.

За разлика од дијабетичната ретинопатија, во која првично се влијае на перипитите, кај радијационата ретинопатија доаѓа до рано губење на ендотелните клетки.(5)

Томограмот на оптичката кохерентна томографија прикажува видливо значително чистење на внатрешните плексиформни, внатрешни нуклеарни и надворешни плексиформни слоеви, што укажува дека оштетувањето предизвикано од радијација е ограничено на внатрешните слоеви на мрежницата. Секако, може да настанат секундарни функционални промени во надворешната мрежница. (5)

Истовремено се потенцира дека постои различно време на јавување на радијационите компликации. Имено пациентите со историја за изложеност на радијациона терапија може да развијат постретаманска радијациона ретинопатија за период од 1 месец до 15 години, но, најчесто се јавува помеѓу 6 месеци и 3 години (6) што се покажа и во двата случаи во овој труд.

Според Braun со сораб. во просек за 14, 6 месеци од времето на зрачењето се јавуваат постирадијационите промени во опсег од 4 до 32 месеци. Додека Guyer со сораб. пријавиле уште позабавен почеток на знаци по зрачење на протонски зраци што се движат од 5 месеци до 15 години, во просек на 40 месеци.(3)

Иако досега нема дефинирано праг, проценките за зрачење на надворешните зраци се движат од 15 до 60 Gy, при што инциденцата на ретинопатија постојано се зголемува во дози поголеми од 45 Gy. (6)(7)

Пациентите кои примаат помалку од 25 Gy во фракции од 2 Gy или помалку, обично не развивале значајна ретинопатија, односно хиперфракцијата е асоцирана со намалена инциденца на ретинопатија на зрачење.

Кај плакната брахитерапијата ризикот од ретронопатијата резултат на зрачење е поврзан со вкупната доза на изложеност на ткивото.

Во третманот на малигните увеални меланоми, терапевтските апикативни дози се движат од 80 до 100 Grey што корелира со честите посттретмански компликации од овој вид.(7)

Истовремено вкупната доза на зрачење, која е во корелација со висината на туморот и локацијата, исто така го зголемуваат ризикот за развој на радијациона ретинопатија.

Се очекува дека туморите со дебелина поголема од 4 мм се со повисок ризик за појавување на радијациона компликација (5) Намаленото растојание до фовеа исто така е поврзано со намалено време за развој на макулопатија (5).

Релевантни студии ги издвојуваат главни фактори на ризик и тоа: помлада возраст, постоечки дијабетес мелитус и пократко растојание на туморот до оптичкиот диск, не исклучувајќи ги и корелациите со хипертензијата, истовременото примање на хемотерапија и бременост. (8)

Оштетувањето на ткивото е најголемо во точката каде што протоните престануваат да се движат, постои т.н. «Бргушки врв» на јонизација, со релативно штедење на околното здраво ткиво, зракот може да биде високо колизиран, со што се намалува колатералното оштетување на соседните структури, како оптичкиот нерв и фовеата.

Benjamin Franklin во 1980-тите години, спорведува студија за додавање на интраокуларна микробранова хипертермија со цел намалување на дозите на зрачната терапија со радиоактивни плочи во третманот на хороидалните меланоми. (9)

Нешто подоцна, во 1990 г. истиот објавува студија за употреба на радио-непропустливи бариери со цел да влијае како внатрешен штит за време на зрачниот третман, што денес се постигнува со силиконското масло. (10) Сепак, до средината на деведесеттите години не се открива едноставна ниско-ризична можност за подобрување на зрачната терапија со радиоактивни плочки. (11)

Воспоредбасојод-125, применатананискоенергетските фотони како Паладиум-103 ја сменија интраокуларната дистрибуција на дозата, (11) зголемувајќи ја дозата во рамки на туморот, и намалување на зрачењето на околните окуларни структури. Сепак се до 2005 год. не се потврдува ефективен превентивен и тераписки третман за пострадијационата макулопатија.

Последните децении примената на “демаркационата” фокална ЛФК и анти VEGF тераписките модалитети покажуваат дека може да ја поттиснат радијационата ретинопатија.(12)

Имено пред појавата на антиангиогените агенци, речиси сите објавени студии за тераписки третман радиотерапија на хориоидален меланом покажале дека добиената видна острина во период од 3-5 години е обично 20/200 или полошо. (12)

Анти-VEGF лекови може да се користат за радијациона макулопатија поврзана со третманот на окуларен лимфом, увеален малиген меланом и карцином на лакримална жлезда, синуси или окуларни анекси. (13)

Без оглед на изворот, последните актуелни стратегии се примарно месечно дозирање со цел да се утврди степенот на клиничкиот одговор (нормализација на дебелината на макулата со бавно разрешување на интратретиалните крварења и појавата на cotton wool). Потоа, титрирање на број на инјекции, на неделни интервали и дози на препаратот потребни за стабилизирање на пациентите со тек на времето. Досегашни студии потврдуваат дека стандардното аплицирање на Бвацизумаб е вообичаено високо, односно ефектот се постигнува и со 2,0, 2,5, или 3,0 mg/ (13)

ЗАКЛУЧОК

Радијационата ретинопатија е значајно апликативен тераписки третман за окуларните и орбиталните заболувања. Физичките карактеристики кои овозможуваат униформност во дистрибуцијата на радиотераписката доза, ограничување на областа на делување со минимално расејување и остар пад без изразена колатерална штета на околното ткиво ја фаворизираат во третманот на интраокуларните малигни тумори.

Локализацијата и големината на туморот во корелација со дозата на зрачната терапија, зголемената фракција и системски васкуларни заболувања се главните

индуктори на јавување на пострадијационата ретинопатија.

Супресијата на радијационата ретинопатија и макулопатија може да се постигне со периодични интравитреални анти-VEGF апликации, во комбиниран третман со ласерфотокоагулацијата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta, Abha; Dhawahir-Scala, Felipe; Smith, Amy; Young, Lorna; Charles, Steve (1 January 2007). «Radiation Retinopathy: Case report and review». *BMC Ophthalmology*. 7 (1): 6. doi:10.1186/1471-2415-7-6.
2. American Academy of Ophthalmology (2012). *Retina and vitreous* (2011-2012 ed.) ISBN 9781615251193
3. Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ, *Ophthalmology*. 2-nd ed. St Louis, MO: Mosby; 2004.
4. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Teixeira LF, Materin MA, Shields JA. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. Feb 2008;28(2):263-273.
5. Leigh Sg, Patrick DP, Anita L. *Retina* (Fifth Edition), 2013, Pg 1083–1090 Vo.2 Radiation Retinopathy. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00058-8>
6. Durkin SR, Roos D, Higgs B, Casson RJ, Selva D. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmol Scand*. May 2007;85(3):240-250
7. Monroe AT, Bhandare N, Morris CG, Mendenhall WM. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1 2005;61(3):856-864.
8. Kumar B, Palimar P. Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy *Eye* 2004; 14:107–108. [PubMed]
9. Finger PT. Microwave thermoradiotherapy for uveal melanoma: results of a 10-year study. *Ophthalmology*. 1997;104:1794-1803.
10. Oliver SC, Leu MY, DeMarco JJ, Chow PE, Lee SP, McCannel TA. Attenuation of iodine 125 radiation with vitreous substitutes in the treatment of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:888-893.
11. Finger PT, Zhou D, Kalach N, Semenova E, Choi W. Pd versus I ophthalmic plaque brachytherapy: preoperative comparative radiation dosimetry for 319 uveal melanomas. *J Radiat Oncol*. 2014;3:409-416.
12. Materin MA, Bianciotto CG, Wu C, Shields CL. Sector laser photocoagulation for the prevention of macular

edema after plaque radiotherapy for uveal melanoma: a pilot study. *Retina*. 2012;32:1601-1607.

13. Finger PT, Chin K. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:751-755.

РАДИЈАЦИОНА РЕТИНОПАТИЈА РЕЗУЛТАТ НА ПРОТОНСКА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ МАЛИГЕН МЕЛАНОМ НА ХОРОИДЕА

Милена Голубовиќ¹, Наташа Трпевска Шекеринов¹

Универзитетска Клиника за Очни болести, Скопје, Македонија

ABSTRACT

Radiation retinopathy is a slowly progressive microangiopathy, a complication following exposure to any source of radiation in the treatment of intraocular tumors.

Vasculopathy of the macular tissue evolves from vascular incompetence (macular edema, bleeding and exudates) to obliterative endarteritis (ischemia) with secondary neovascularization, vitreous hemorrhage, and preretinal fibrosis.

Tumors behind the equator, around the macula, larger tumor formations, and the higher total radiation dose increase the risk of radiation retinopathy. Unfortunately, fractionation, design of treatment, type and rate of radiation administration should be considered.

Certainly, the expression of the disease may have distinct clinical variations, depending on the age and ocular findings of the patient.

The suppression of post irradiation retinopathy can be achieved with periodic intravitreal anti-VEGF applications, in a combination treatment with focal laser photocoagulation.

The aim of the study is to present radiation retinopathy as a complication of proton beam radiotherapy in the treatment of malignant melanoma of choroid.

Key words: Radiation retinopathy, maculopathy, proton beam radiotherapy, malignant melanoma of choroid

UDHËZIME PËR AUTORET

*Këto të dhëna janë në pajtim me
“Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në
Revistat Biomjekësore”*

Dokumentin komplet mund ta gjeni në www.icmje.org

Medicus është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revyale, punime profesionale, prezente rasti, kumtesa të shkurtra, recensione librash, raporte nga tubime shkencore, letra dhe editoriale nga fusha e mjekësisë, stomatologjisë, farmakologjisë si dhe nga fusha tjera të përaferta biomjekësore.

Revista është organ i “Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë në Maqedoni.”

Gjuha e botimeve është në Gjuhë Shqipe dhe Angleze (këshilli redaktues mund të vendosë nëse botimet do të jenë edhe në gjuhë tjera). Autorëve u kërkohet të lektorojnë dhe të redaktojnë unimin e tyre vetë, në gjuhën përkatëse.

Ju lutemi përdoreni madhësinë standarde të punimit në format: *Word për Windows*, Times New Roman 12.

Dorëshkrimet dërgohen në format elektronik, qoftë me

CD ose përmes e-mailit tek Kryeredaktori,
Prof. Dr. Nevzat Elezi,
Zyra e Redaksisë, rr. Mehmed Pashë Deralla
nr.16, 1200 Tetovë, apo në
e-mail: shmshm@live.com

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “*Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore*”, cilën mund ta gjeni në www.icmje.org.

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

INFORMATION FOR AUTHORS

*These guidelines are in accordance with the
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted
to Biomedical Journals”*

(The complete document appears at www.icmje.org)

Medicus is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The *Journal* is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

The language of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

Manuscripts should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,
No 16, 1200 Tetovo,
Email: shmshm@live.com

The *Journal* allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at www.icmje.org.

The *Journal* will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in **Medicus** will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

punim origjinal hulumtues –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

punim profesional ose punim revyjal – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

Letër redaksisë - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon (për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

Abstrakti duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, Metodot, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe perfundimi.

Tabelat, figurat dhe legjendat (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

Fjalët kyqe -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

Citatet e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

Shkurtimet (akronimet) përdoren për njësitë matëse, kurse në raste tjera kur përmendet për herë të parë, ai duhet të jetë i sqaruar me fjalën bazë bashkangjitur.

Për të gjitha barnat duhet të përdoren **emrat gjenerik** ndërkombëtar. Nëse në hulumtim janë të përdorura brendet e patentuara, përfshini emrin e brendit në kllapa në paragrafin e Metodave.

Dorëshkrimi i dërguar tek botuesi duhet të shënohet nga autorët , nëse janë në seksionin e “punimeve origjinale shkencore” apo në pjeset tjera përmbajtësore të revistës.

Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.

The number of pages (including tables and/or figures/illustrations) is dependent upon the type of the article:

original research paper - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;

professional or review paper - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;

case report or brief communication - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.

Letter up to 2 pages

With the manuscript, provide a page giving the title of the paper; the name(s) of the author(s), including the first name(s) and no more than two graduate degrees; the name of the department and institution in which the work was done; the institutional affiliation of each author; and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. (see Additional Information for Authors)

Provide an **abstract** of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results.

Tables, figures and legends (see Additional Information for Authors)

Three to five **key words** or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

Quotations of references in the text should primarily be from journals indexed in **PubMed** which have proven their significance. The style of references required by **Medicus** is the Vancouver format (see Additional Information for Authors).

Except for units of measurement, abbreviations are discouraged. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands.

The international **generic names** should be used for all drugs. When proprietary brands are used in research, include the brand name in parentheses in the Methods section.

All manuscript sent to the editor should be noted by the authors whether they are meant for the “original research papers” section or the rest of the journal’s content.

The authors receive two copies of the relevant issue.

Informacione plotësuese për autorët

I. Faqja e parë – *ballina*: Duhet të përmbajë: (a) titullin e punimit, të shkurtër, por informativ; (b) emri, inicialet e emrit të mesëm dhe mbiemrit të secilit autor; (c) institucioni; (d) emri i departamentit që i atribuohet punës shkencore; (e) emri dhe adresa e autorit për t'iu përgjigjur në lidhje me dorëshkrimin; (f) burimi/përkrhaja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

II. Faqja e dytë – *abstrakti dhe fjalët kyqe*: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat vrotuese dhe analitike, pastaj, rezultatet/gjetjet përfundimtare (të dhënat dhe rëndësia e tyre statistikore, nëse është e mundur), dhe konkluzionet kryesore. Vini theksin mbi aspektet e reja dhe të rëndësishme të studimit apo vrotimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyqe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshtatshëm në MeSH për disa terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

III. Faqja e tretë dhe të tjerat – *teksti i plotë i artikullit*: Teksti i plotë I artikujve hulumtues ose vrotues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

1. Hyrja: Krijoni një kontekst apo prapavijë(truall) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës – duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

2. Metodatat & Materialet: Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrotimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar që është përdorur është e njohur, atëherë nuk është e nevojshme të jepet përshkrim komplet i saj. Mund t'i referoheni punimit në të cilin së pari herë është përshkruar dhe të

Additional Information for Authors

I. First page - *front page*: It should contain: (a) title of paper, a short, but informative; (b) the first name, initials of middle name and last name of each author; (c) the institution; (d) the name of the department that is attributable to the scientific work; (e) the name and address of the author with whom to correspond about the manuscript (f) source/support in the form of grants, equipment, drugs, or all.

II. Second page - *abstract and keywords*: The abstract should be written with a maximum of 150 words for unstructured abstracts and 250 words for structured abstracts (containing parts: objective(s) of study or research, basic procedures, such as selection of subjects or laboratory animals, observational and analytical methods, then, the main findings/results (data and their statistical significance, if possible), and the main conclusions. Emphasize the new and important aspects of the study or observation.

Below the abstract identify and write the keywords: 35 words or short phrases that will assist in indexing the paper and publication of the abstract.

Use terms from the list of Index Medicus for Medical Sub-Headings (MeSH); if there is no appropriate MeSH term for some newly introduced terms, we can use the given terms.

III. Third and further pages – *full text of the article*: The full text of research or observational articles should normally be, but not necessarily, divided into sections with the following headings: introduction, material and methods, results and discussion.

1. Introduction: Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). To do this you must complete a literature review – searching for, finding and reading relevant papers, which must be referenced in your manuscript. Explain your hypotheses and the plan to test them, and describe your aims. Clearly state what you expect to find and the reasoning that led you to the hypotheses that you have made. The research objective is often more sharply focused when stated as a question. Do not include data or conclusions from the work being reported.

2. Methods & Material: This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written. All information obtained during the study belongs in the Results section.

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.

Give sufficient details of the methods, apparatus and materials (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures to allow others to understand and reproduce your results.

If a particular method used is well known then there is no need to give a complete description. You can reference the paper in

përmendni ndonjë modifikim/ndryshim që keni bërë. Jepni arsytet për përdorimin e tyre dhe vlerësoni kufizimet e tyre. Në fund, përshkruani se si i keni analizuar të dhënat tuaja, duke përfshirë metodat statistikore dhe pakon programore që keni përdorur.

Autorët e dorëshkrimeve të rishqyrta duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

2. a) Statistikat: Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përm-bledhni shkurtime vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjig në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence Interval -

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

2. a) Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

3. Results: This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

3. Tables: Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Bëni përshkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë men-don për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

3. Tabelat: Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

4. Diskutimi: Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

5. Referencimi: Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

Shënoni të gjithë autorët kur janë gjashtë e më pak; kur janë shtatë ose më tepër, shënoni tre të parët, pastaj shtoni “et.al.” Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.

Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

4. Discussion: This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

5. Referencing: The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then add “et al.” The authors’ names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.

References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:

Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. Pediatrica, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papub-likuara” dhe “komunikime personale”. Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë “në shtyp”.

6. Mirënjohjet: Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

7. Formati i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografitë e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografitë e tyre nuk duhet të jenë të identifikuar, ato duhet të shoqërohen me lejen e shkruar nga ta për përdorimin e figurës. Format e lejuara janë në dispozicion nga redaksia.

Nëse fajllet e të dhënave janë shumë të mëdha për t'u dërguar me e-mail, rekomandohet dërgimi me CD në adresën tonë.

8. Legjendat për Ilustrimet (Figurat)

Legjenda e tabelës duhet të vendoset mbi tabelë. Referenca e një tabeleje, e cila është marrë nga ndonjë publikim tjetër, duhet të vendoset poshtë tabelës. (Është përgjegjësi e autorit të sigurojë lejen e ribotimit nga botuesit e atij botimi) Legjenda e figurës duhet të vendoset në fund të faqes. Referenca e figurës e marrë nga ndonjë tjetër publikim vendoset në fund të legjendës. (Leja e ribotimit duhet të sigurohet nga botuesi i këtij botimi).

Journal articles:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Books and other monographs:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Osler AG. *Complement: mechanisms and functions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Avoid using as references abstracts; “unpublished data” and “personal communications”. References to accepted but yet unpublished articles are allowed to be made, only if you note “in press”.

6. Acknowledgements: You may wish to acknowledge people who have helped you. These can range from those who supported you with experimental techniques to those who read or offered advice on your final manuscript.

7. Data file format for illustrations (figures): JPG

If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure. Permission forms are available from the Editor.

If data files are too big for transmission as an Email attachment submission of a CD to our address is recommended.

8. Legends for Illustrations (Figures)

The legend of a table has to be placed above the table. The reference of a table, which has been taken from another publication, must be placed below the table. (It is the author's responsibility to obtain the permission of reproduction from the publishers of the publication.) Figure legends are to be placed at the end of the paper. The reference of a figure taken from another publication stands at the end of the legend. (Permission of reproduction must be obtained from the publishers of this publication).

