

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 28 (2) · 2023

Original scientific paper

- 185** ДИЈАГНОСТИЧКИ ПЕРФОРМАНСИ НА ТЕСТОТ ЗА СЛОБОДНИ ЛЕСНИ ЛАНЦИ ВО СЕРУМ-SFLC ПРИ ИНИЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА НА МУЛТИПЕН МИЕЛОМ
Оливер С. Георгиевски¹, Сефедин Биљали¹, Јасмина Меческа-Јовчевска¹, Катерина Тошеска-Трајковска², Александра Пивкова-Велјановска³
- 190** КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц СО УРИНАРНИТЕ БИОМАРКЕРИ ВО РАНА ПРЕДИКЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ КАЈ ДЕЦА
Оливера Јорданова, Велбор Тасиќ, Аспазија Софијанова, Соња Бојацијева, Александра Јанчевска
- 196** EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS AND LUNG DISEASES OF THE POPULATION IN KOSOVO
Jeta Bunjaku, Elena Kjosevska, Arber Lama, Genta Bunjaku
- 201** PREDICTION OF ENDOMETRIAL MALIGNANCY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH THICKED ENDOMETRIUM USING CLINICAL SIGN-BASED SCORING SYSTEM
Irena Aleksioska Papestiev, Vesna Antovska, Natasha Ilieva, Ivo Kjaev, Valentina Tofloska
- 207** INFLUENCE OF SOCIO-ECONOMIC FACTORS ON THE NUMBER OF EXTRACTED TEETH AMONG THE POPULATION OF POLOG REGION IN THE REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA
Apostolova Gordana¹, Kokolanski Vlatko², Malenkov Hristian³, Elezi Rejhan³, Anastasovska Martina³
- 216** REHABILITATION IMPACT ON THE ARTICULATION OF CHILDREN WITH A COCHLEAR IMPLANT
Besim Zeqiri, Lence Miloseva

Profesional paper

- 225** ИНЦИДЕНЦА И МОРТАЛИТЕТ ОД МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА (РСМ) И СВЕТОТ ВО 2020 ГОДИНА
Лидишка Василеска, Елена Косевска, Шабан Мемети, Тања Лековска-Стоицовска, Александар Кардашевски
- 230** РЕСУРСИ НА РАБОТНОТО МЕСТО И ПОЈАВА НА СИНДРОМ НА СОГОРУВАЊЕ КАЈ ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ ВО РАЗЛИЧНИ СЕГМЕНТИ НА ЗДРАВСТВЕНИОТ СЕКТОР
Марина Бачановиќ¹, проф. д-р Јованка Караџинска-Бислимовска²
- 242** HEALTH RISKS RELATED TO DIGITAL TECHNOLOGY USE IN CHILDREN
Goran Sanevski¹, Goran Ajdinski², Olivera Rashikj Canevska²
- 248** ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ КАЈ БОЛНИ СО МАЛИГНА БОЛЕСТ - РЕТРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА НА ПРЕСЕК
Дејан Тодевски¹, Марија Здравеска¹, Ирфан Исмаили¹, Сузана Арбутина¹, Деска Димитријевска¹
- 255** CORRELATION BETWEEN THYROID GLAND ABNORMALITIES, ACUTE AND CHRONIC URINARY INFECTIONS
Adelina Elezi¹, Albin Beadini¹, Albulena Beadini², Learta Veliu³
- 260** HORMONAL CHANGES IN WOMEN IN MENOPAUSAL PERIOD
Albin Beadini¹, Adelina Elezi², Albulena Beadini³, Avdi Nazifi¹
- 265** АСОЦИЈАЦИЈА ПОМЕЃУ МОЗОЧНИ УДАРИ И КОВИД-19 ВО ТЕТОВСКИОТ РЕГИОН
Наим Скендери^{1,2}, Бети Зафирова-Ивановска¹, Арта Хисени Скендери²
- 272** PREVALENCIA E LUPUSIT ERITEMATOZ SISTEMIK NË KLINIKËN E REUMATOLOGJISË TË QENDRËS KLINIKE UNIVERSITARE TË KOSOVËS PËR VITIN 2022
Vernesa Kryeziu, Plarenta Shuleta, Fatlinda Berisha, Shend Kryeziu

Review

- 277** ХОРОИДАЛЕН МЕЛАНОМ – MELANOMA MALIGNUM CHOROIDEAE
Ѓошевска Даштевска Е^{1,2}, Петрушевска А^{1,2}, Трлевска Шекеринов Н^{1,2},

Case report

- 286** CASE REPORT: PATIENT WITH CLIPPERS SYNDROME
Elizabeta Hroneska¹, Alexandra Stojanoska Trajcheska¹, Tatjana Boshkova², Joshkun Kerala²
- 290** INFLAMMATORY BREAST CANCER WITH BRAIN METASTASES – CASE REPORT
Kristina Efremovska Donevska, Antonio Gligorievski, Zlatica Jovanovska, Kristina Todosieva Serafimova, Sonja Tasich
- 294** DIAGNOSTIC CHALLENGE IN DISTINGUISHING BENIGN FROM RARE MALIGNANT UTERINE PATHOLOGY – A CASE REPORT OF A MYXOID LEIOMYOSARCOMA
Goran Dimitrov¹, Valentina Tofloska¹, Elena Dzikova¹, Josif Gjoreski¹, Aleksandra Biljan²
- 297** INKONTINENCA ANALE - PERSHKRIM RASTI
Ilmi Reçi
- 300** УЛОГАТА НА ТРАБЕКУЛЕКТОМИЈАТА ВО ПОДОБРУВАЊЕ НА КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ НА ПАЦИЕНТ СО ГЛАУКОМ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ
Ирина Богданова^{1,2}, Мухамедин Рушити^{1,3}



Original scientific paper

- 185** ДИЈАГНОСТИЧКИ ПЕРФОРМАНСИ НА ТЕСТОТ ЗА СЛОБОДНИ ЛЕСНИ ЛАНЦИ ВО СЕРУМ-SFLC ПРИ ИНИЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА НА МУЛТИПЕН МИЕЛОМ
Оливер С. Георгиевски¹, Сефедин Биљали¹, Јасмина Меческа-Јовчевска¹, Катерина Тошеска-Трајковска², Александра Пивкова-Велјановска³
- 190** КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц СО УРИНАРНИТЕ БИОМАРКЕРИ ВО РАНА ПРЕДИКЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ КАЈ ДЕЦА
Оливера Јорданова, Велибор Тасиќ, Аспазија Софијанова, Соња Бојадиева, Александра Јанчевска
- 196** EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS AND LUNG DISEASES OF THE POPULATION IN KOSOVO
Jeta Bunjaku, Elena Kjosevska, Arber Lama, Genta Bunjaku
- 201** PREDICTION OF ENDOMETRIAL MALIGNANCY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH THICKED ENDOMETRIUM USING CLINICAL SIGN-BASED SCORING SYSTEM
Irena Aleksioska Papestiev, Vesna Antovska, Natasha Ilieva, Ivo Kjaev, Valentina Tofloska
- 207** INFLUENCE OF SOCIO-ECONOMIC FACTORS ON THE NUMBER OF EXTRACTED TEETH AMONG THE POPULATION OF POLOG REGION IN THE REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA
Apostolova Gordana¹, Kokolanski Vlatko², Malenkov Hristian³, Elezi Rejhan³, Anastasovska Martina³
- 216** REHABILITATION IMPACT ON THE ARTICULATION OF CHILDREN WITH A COCHLEAR IMPLANT
Besim Zeqiri, Lence Miloseva

Profesional paper

- 225** ИНЦИДЕНЦА И МОРТАЛИТЕТ ОД МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА (РСМ) И СВЕТОТ ВО 2020 ГОДИНА
Лидушка Василеска, Елена Косевска, Шабан Мемети, Тања Лековска-Стоицковска, Александар Кардашевски
- 230** РЕСУРСИ НА РАБОТНОТО МЕСТО И ПОЈАВА НА СИНДРОМ НА СОГОРУВАЊЕ КАЈ ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ ВО РАЗЛИЧНИ СЕГМЕНТИ НА ЗДРАВСТВЕНИОТ СЕКТОР
Марина Бачановиќ¹, проф. д-р Јованка Караџинска-Бислимовска²
- 242** HEALTH RISKS RELATED TO DIGITAL TECHNOLOGY USE IN CHILDREN
Goran Sanevski¹, Goran Ajdinski², Olivera Rashikj Canevska²
- 248** ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ КАЈ БОЛНИ СО МАЛИГНА БОЛЕСТ - РЕТРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА НА ПРЕСЕК
Дејан Тодевски¹, Марија Здравеска¹, Ирфан Исмаили¹, Сузана Арбутина¹, Деска Димитриевска¹
- 255** CORRELATION BETWEEN THYROID GLAND ABNORMALITIES, ACUTE AND CHRONIC URINARY INFECTIONS
Adelina Elezi¹, Albin Beadini¹, Albulena Beadini², Learta Veliu³
- 260** HORMONAL CHANGES IN WOMEN IN MENOPAUSAL PERIOD
Albin Beadini¹, Adelina Elezi², Albulena Beadini², Avdi Nazifi¹
- 265** АСОЦИЈАЦИЈА ПОМЕЃУ МОЗОЧНИ УДАРИ И КОВИД-19 ВО ТЕТОВСКИОТ РЕГИОН
Наим Скендери^{1,2}, Бети Зафирова-Ивановска¹, Арта Хисени Скендери²
- 272** PREVALENCA E LUPUSIT ERITEMATOZ SISTEMIK NË KLINIKËN E REUMATOLOGJISË TË QENDRËS KLINIKE UNIVERSITARE TË KOSOVËS PËR VITIN 2022
Vernesa Kryeziu, Plarenta Shuleta, Fatlinda Berisha, Shend Kryeziu

Review

- 277** ХОРОИДАЛЕН МЕЛАНОМ - MELANOMA MALIGNUM CHOROIDEAE
Ѓошевска Даштевска Е^{1,2}, Петрушевска А^{1,2}, Трпевска Шекеринов Н^{1,2},

Case report

- 286** CASE REPORT: PATIENT WITH CLIPPERS SYNDROME
Elizabeta Hroneska¹, Alexandra Stojanoska Trajcheska¹, Tatjana Boshkova², Joshkun Kerala²
- 290** INFLAMMATORY BREAST CANCER WITH BRAIN METASTASES - CASE REPORT
Kristina Efremovska Donevska, Antonio Gligorievski, Zlatica Jovanovska, Kristina Todosieva Serafimova, Sonja Tasich
- 294** DIAGNOSTIC CHALLENGE IN DISTINGUISHING BENIGN FROM RARE MALIGNANT UTERINE PATHOLOGY - A CASE REPORT OF A MYXOID LEIOMYOSARCOMA
Goran Dimitrov¹, Valentina Tofloska¹, Elena Dzikova¹, Josif Gjoreski¹, Aleksandra Biljan²
- 297** INKONTINENCA ANALE - PERSHKRIM RASTI
Ilmi Reçi
- 300** УЛОГАТА НА ТРАБЕКУЛЕКТОМИЈАТА ВО ПОДОБРУВАЊЕ НА КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ НА ПАЦИЕНТ СО ГЛАУКОМ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ
Ирина Богданова^{1,2}, Мухамедин Рушити^{1,3}

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 · 28 (2) · 2023

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD, PhD

Redaktorët

Prof. Dr. Omer Xhemaili, Zurich, Zvicër

Prof. Dr. Florin Ramadani, Wels, Austri

Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë

Doc. Dr. Vegim Zhaku, Tetovë Maqedoni - Ud. Dekan i

Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë

Doc. Dr. Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

Editors

Omer Dzemaili, MD, PhD, Zurich, Switzerland

Florin Ramadani, MD, PhD, Wels, Austria

Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Vegim Zhaku, MD, PhD, Tetovo, Macedonia - Dean of

Faculty of Medical Sciences - Tetovo

Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA

Prof. Dr. Alex Leventa, Jerusalem, Izrael

Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi

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

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

Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani

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

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

Prof. dr. Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari

Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni

Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni

Prof. dr. Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri

Prim. dr. Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi

Prof. dr. Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë

Doc. Dr. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Dr. Sc. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni

Editorial Board

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

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA

Alex Leventa, MD, PhD Jerusalem, Israel

Sedat Ustündağ, Edirne, Turkiye

Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA

Minir Hasani, MD, PhD, Germany

Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania

Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria

Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania

Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro

Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Bordi Këshillëdhënës

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

Sekretariati i redaksisë

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

Këshilli Botues

Doc. Dr. Ilber Besimi
Doc. Dr. Mimoza Bafqari-Bakiji
Dr. Arta Bajraktari
Dr. Besa Pocesta
Dr. Albert Lleshi
Dr. Sefian Ferati-Belçishta
Dr. Ismail Mashkulli
Dr. Sevdije Koxha
Dr. Edmond Veseli
Dr. Armend Arslani
Dr. Jusuf Jakupi
Dr. Jakup Jakupi
Dr. Muharem Saliu
Dr. Alsada Emini
Dr. Fatmir Kaprolli
Dr. Aferdita Selami-Saliu
Dr. Visar Muça
Dr. Çlirim Limani
Dr. Xhabir Bajrami
Dr. Gazmend Elezi
Dr. Fadil Maliqi
Prim. Dr. Shenasi Jusufi
Dr. Fati Ebipi
Dr. Aliriza Osmani
Dr. Ylber Isufi
Dr. Murat Murati

Dizajni & Pamja

Aleksandar Kostadinovski

Shtypur në

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup
Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë
Revista shperndahet falas

Advisory Board

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

Editorial Secretariat

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

Editorial Council

Ilber Besimi, MD, PhD
Mimoza Bafqari-Bakiji, MD, PhD
Arta Bajraktari, MD
Besa Pocesta, MD
Albert Lleshi, MD
Sefian Ferati-Belçishta, MD
Ismail Mashkulli, MD
Sevdije Koxha, MD
Edmond Veseli, MD
Armend Arslani, MD
Jusuf Jakupi, MD
Jakup Jakupi, MD
Muharem Saliu, MD
Alsada Emini, MD
Fatmir Kaprolli, MD
Aferdita Selami-Saliu, MD
Visar Muça, MD
Çlirim Limani, MD
Xhabir Bajrami, MD
Gazmend Elezi, MD
Fadil Maliqi, MD
Shenasi Jusufi, MD, Prim
Fati Ebipi, MD
Aliriza Osmani, MD
Ylber Isufi, MD
Murat Murati, 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.

ДИЈАГНОСТИЧКИ ПЕРФОРМАНСИ НА ТЕСТОТ ЗА СЛОБОДНИ ЛЕСНИ ЛАНЦИ ВО СЕРУМ-SFLC ПРИ ИНИЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА НА МУЛТИПЕН МИЕЛОМ

Оливер С. Георгиевски¹, Сефедин Биљали¹, Јасмина Меческа-Јовчевска¹, Катерина Тошеска-Трајковска², Александра Пивкова-Велјановска³

¹ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија – Скопје

²Институтот за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

³ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија – Скопје

*Corresponding Author: Др. Оливер С. Георгиевски

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија – Скопје

adress: ул. Мајка Тереза број 17-Скопје

e-mail: georgievskio@gmail.com

mob: 071 210 105

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 185-189

АПСТРАКТ

Вовед: Мултипниот миелом е клонално плазма-клеточно нарушување што се карактеризира со плазмоцитоза и продукција на абнормален моноклонал имуноглобулин. Со тестот за одредување на серумските слободни лесни ланци-sFLCсе надополнуваат електрофоретските постапки како што се електрофореза или имунофиксациска електрофореза при детекција на М-протеинот. Цели: Да се проценат дијагностичките карактеристики на sFLC-тестот во нашата рутинска клиничка лабораториска пракса кај пациенти со првична дијагноза за мултипен миелом. Материјал и методи: Изведена е студија на пресек (cross sectional study / студија на преваленца) со проспективен пристап, што е спроведена во периодот од 15.08.2022 до 15.05.2023 година. Испитуваната група ја сочинуваат новодијагностицирани болни со мултипен миелом кај кои не е отпочнато лекување. Контролната група се здрави испитаници. Резултати: При преваленцата на мултипен миелом од 45,16% (27,32% - 63,97%) утврдена е сензитивност од 85,71% (57,19% - 98,22%), специфичност од 100% (80,49% - 100,00%). PPV изнесува 100,00% (73,54% - 100,00%), NPV 89,47% (66,86% - 98,70%). Глобалната точност на sFLC RATIO при дијагноза за мултипен миелом изнесува 93,55% (78,58%-99,21%). Заклучок: Од резултатите на нашето истражување можеме да заклучиме дека sFLC RATIO е сензитивен и специфичен маркер за мултипен миелом.

Клучни зборови: Однос на слободни лесни ланци.

ВОВЕД

Мултипниот миелом-ММ е клонално плазма-клеточно нарушување што се карактеризира со плазмоцитоза, а во најголем број случаи, и со продукција на абнормален моноклонал имуноглобулин.¹ Тоа е неоплазма на терминално диференцирани Б-клетки

(плазма клетки).² Неопластичните плазма клетки и нивните моноклонални имуноглобулински продукти (М-протеин) предизвикуваат ткивни и органски оштетувања, типични за клиничката слика на ММ (коскени манифестации, бубрежно засагање, анемија и хиперкалцемија).³

Дијагнозата на ММ се заснова на клиничка евалуација и одредување на М-протеинот, во серумот или урината, со електрофоретски постапки како што се електрофореза (РЕР) или имунофиксациска електрофореза (IFE).⁴ Нефелометриските методи може да помогнат во детекција на М-протеинот компензирајќи некои од недостатоците на електрофоретските техники.

Во последните дваесетина години воведувањето на тестот за слободните лесни ланци во серумот (sFLC) придонесе до значаен напредок во дијагнозата и следењето на ефектите од лекувањето на плазма-клеточните нарушувања, особено болестите на моноклоналните лесни ланци.⁵ Серумските или уринарните лесни ланци може да претставуваат единствен наод кај околу 20% од пациентите со ММ.⁶ Примероците од 24 часовна урина иако содржат високи концентрации на FLC, сепак нивната употреба во лабораториската пракса е неконзистентна и неточна, а особено тешка за анализа со електрофореза. Показано е дека промените во концентрациите на уринарните FLC корелираат со промените на истите во серумот.⁶ Оттука одредувањето на FLC во серумот е подобар показател за прогресија на болеста од тестот за Bence-Jones-овата протеинурија.

Бројни ретроспективни студии на пациенти со несекреторен ММ (NSMM), примарна системска амилоидоза (AL), болест на депозиција на лесните ланци (LCDD) и ММ на лесни ланци (LCMM) ја документираат сензитивноста и останатите перформанси на овој тест и ја воспоставуваат неговата комплементарна употреба со имунофиксациската електрофореза (IFE).⁷

ЦЕЛИ

Да се проценат дијагностичките карактеристики на sFLC-тестот во нашата рутинска клиничка лабораториска пракса кај пациенти со првична дијагноза за ММ.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Се работи за студија на пресек (cross sectional study / студија на преваленца) со проспективен пристап, што е спроведена во периодот од 15.08.2022 до 15.05.2023 година.

Во критериуми за вклучување се опфатени сите новодијагностицирани пациенти со мултипен миелом на возраст од 18 до 80 години, од машки и од женски

пол кои не се вклучени на тераписки протокол. Во критериуми за исклучување се опфатени сите воспалителни состојби покрај мултипниот миелом.

Испитуваната група ја сочинуваат 14 (N=14) пациенти, а контролната група 17 (N=17) здрави испитаници.

Испитуваната група ја сочинуваат сите новодијагностицирани болни со мултипен миелом, а кај кои не е отпочната примена на терапија за лекување на болеста.

Контролната група ја сочинуваат здрави испитаници од машки и од женски пол. Во моментот на земањето на примерокот од крв тие немаат друго воспалително заболување.

Здравите доброволци од женски пол не треба да бидат во период на менструално крварење и не треба да се бремени.

Концентрациите на sFLC (N-Latex FLC) се одредувани нефелометриски на плазма протеинскиот анализатор BN II proSpec-Siemens (Siemens Medical Systems).

sFLC-ratio е пресметан математички од самиот софтвер на анализаторот. За патолошки се смета секој однос на слободните лесни ланци rFLC <0,26 и >1,65 во зависност од инволвираната компонента.

За потребите на истражувањето е користена венска крв што е собирана во епрувета без антикоагуланс (6 ml) или со гел за добивање на серум.

Потврдата за дијагнозата на мултипниот миелом кај пациентите е добиена од информациониот систем на Клиниката за хематологија во Скопје.

Анализите се изведувани во Универзитетскиот институт за клиничка биохемија-Скопје.

Сите испитаници се вклучени во истражувањето по претходна писмена информирана согласност.

СТАТИСТИКА

Анализата на податоците е изведена во статистички програм SPSS Statistics 23.0. Применети се следните методи:

Кај сериите со атрибутивни белези (патолошки наоди & нормални наоди / sFLC RATIO) одредувани се проценти на структура (%);

Разликите помеѓу испитуваната и контролната група анализирани се со примена на Pearson Chi-Square (p) / (2-sided);

2. Кај сериите со нумерички белези (sFLC RATIO / испитувана група & контролна група) изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation; Median; Minimum; Maximum);

3. При одредувањето на валидноста на sFLC RATIO за дијагноза на мултипен миелом изработени се: сензитивност (%), специфичност (%), преваленца на мултипен миелом (%), позитивна предикативна вредност (%), негативна предикативна вредност (%), глобална точност (%).

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$. Податоците се прикажани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Во испитувањето се вклучени 31 испитаници, 14 (45,2%) со мултипен миелом и 17 (54,8%) испитаници кои ја сочинуваат контролната група.

Дескриптивна статистика на sFLC RATIO во испитуваната и контролната група е прикажана на табела 1.

Вредноста на sFLC RATIO во испитуваната група (мултипен миелом) варира во интервалот $62,50 \pm 116,16$; медијаната изнесува 17,72; минималната вредност изнесува 0,03, а максималната вредност изнесува 434,00.

Вредноста на sFLC RATIO во контролната група варира во интервалот $1,04 \pm 0,18$; медијаната изнесува 1,03; минималната вредност изнесува 0,7, а максималната вредност изнесува 1,42.

Табела 1. Дескриптивна статистика на sFLC RATIO

	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Dev.
sFLC RATIO Испитувана	14	0,03	434,00	17,72	62,50	116,16
sFLC RATIO Контролна	17	0,71	1,42	1,03	1,04	0,18

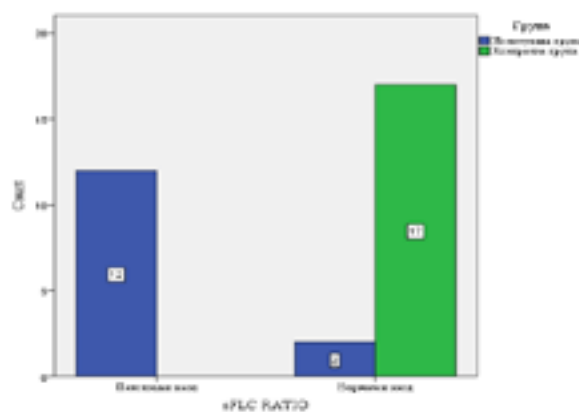
На табела 2. и графикон 1. прикажаните резултати се однесуваат на sFLC RATIO ноадите кај испитаниците со мултипен миелом и испитаниците од контролната група. Кај испитаниците со мултипен миелом, 12 (85,7%) имале патолошки наод ($< 0,25$ & $> 1,65$), а 2 (14,3%) испитаници имале нормален наод (0,26 - 1,65).

Во контролната група сите 17(100,0%) испитаници имале нормален наод (0,26 - 1,65). За Pearson Chi-Square = 23,77 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика во sFLC RATIO ноадите помеѓу испитаниците со мултипен

миелом и испитаниците од контролната група.

Табела 2. sFLC RATIO ноади

Испитувана група		Група			
Контролна група				Total	
sFLC RATIO	Патолошки наод	Count	12	0	12
		%	85,7%	0,0%	38,7%
	Нормален наод	Count	2	17	19
		%	14,3%	100,0%	61,3%
Total		Count	14	17	31
		%	100,0%	100,0%	100,0%



Графикон 1

Резултатите прикажани на табела 3. се однесуваат на валидноста на sFLC RATIO при дијагноза за мултипен миелом.

Сензитивноста изнесува 85,71% (57,19% - 98,22%). Специфичноста изнесува 100% (80,49% - 100,00%). Преваленцата на мултипен миелом изнесува 45,16% (27,32% - 63,97%). Позитивната предикативна вредност изнесува 100,00% (73,54% - 100,00%). Негативната предикативна вредност изнесува 89,47% (66,86% - 98,70%). Глобалната точност на sFLC RATIO при дијагноза за мултипен миелом изнесува 93,55% (78,58% - 99,21%).

Табела 3. sFLC RATIO

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	85.71%	57.19% to 98.22%
Specificity	100.00%	80.49% to 100.00%
Disease prevalence (*)	45.16%	27.32% to 63.97%
Positive Predictive Value (*)	100.00%	73.54% to 100.00%
Negative Predictive Value (*)	89.47%	66.86% to 98.70%
Accuracy (*)	93.55%	78.58% to 99.21%

(*) These values are dependent on disease prevalence

ДИСКУСИЈА

Придонесот на клиничката лабораторија во дијагнозата на моноклоналните гамапатии (во кои спаѓа секако и ММ) се базира на користење на серумската и уринарната електрофореза (РЕР) како и имунофиксациската електрофореза (IFE). Но, со откривање на тестот за слободните лесни ланци-FLC, нивното квантитативно одредување придонесува за зголемување на сензитивноста на овие дијагностички процедури особено кај болестите на лесните ланци.8

Во бројни претходни студии е покажано значењето на тестот при дјагноза на ММ на лесни ланци (LCMM), несекреторен ММ и примарна амилоидоза (AL).6

Резултатите од нашето истражување се однесуваат на дијагностичките карактеристики на FLC есејот при иницијална дијагноза на пациенти со ММ пред отпочнување на лекување на болеста.

Овој пристап оди во прилог на порано изработени студии каде одредувањето на sFLC ratio е спроведувано кај добро дефинирани групи на испитаници.7,9

Познато е дека дијагностичките перформанси на тестот се условени од дистрибуцијата на испитаниците кај кои се врши одредувањето на истиот.

Па така документирана е специфичност на sFLC ratio од 100% кај пациенти од хематолошки оддел7 и специфичност од 96%–98.5% кај амбулантски и пациенти од општи болници. 10,6,11

Во нашето истражување сензитивноста изнесува 85,71% (57,19% - 98,22%), специфичноста 100% (80,49% - 100,00%), позитивната предикативна вредност-PPV 100,00% (73,54% - 100,00%), негативната предикативна вредност-NPV 89,47% (66,86% - 98,70%) и точност од 93,5% (78,58% to 99,21%). При тоа е користен дијагностички опсег за sFLC ratio (0.26–1.65) што опфаќа 100 % од референтната популација.12

Ваквите резултати се објаснуваат со карактеристиките на самиот есеј. Врзувањето на FLC-есејот е повеќе од 10 000 пати поголемо за слободните лесни ланци отколку за лесните ланци во структурата на интактниот имуноглобулин. Врзувачката моќ на тестот може да овозможи детекција на мали покачувања на концентрациите на FLC кога се присутни поликлонални имуноглобулини во крвта на пациентот. Исто така тоа се објаснува и со специфичноста на селектираните испитаници (се работи за пациенти кај кои е потврдена дијагнозата за ММ).

Во студијата на Sandfeld-Paulsen B et al. добиени се вредности за сензитивност од 71,5 (63,4–78,7) и специфичност од 83,7 (82,5–84,9). Додека вредностите за PPV и NPV се 14,9 (12,4–17,8) и 98,7 (98,2–99,0), соодветно.13

Но, овие резултати се однесуваат за пациенти кои се преселектирани со сомневање за постоење на ММ.

Во студијата на Katzmann JA et al. добиени се следните вредности : сензитивност 97%, специфичност 100%, PPV 100%, NPV 99% и точност од 99% што е слично со резултатите од нашето истражување.12

Во друго негово истражување е најдена сензитивност на sFLC ratio од 96,8% при дијагноза на ММ8.

Jude M. Abadie and Daniel D. Bankson демонстрираат сензитивност од 88%, специфичност од 98%, PPV 88% и NPV 98% кај популација на воени ветерани кај кои постои индикација за плазма клеточно нарушување (PCD).6

ЗАКЛУЧОК

Од резултатите на нашето истражување можеме да заклучиме дека sFLC ratio е сензитивен и специфичен маркер за ММ. Бидејќи sFLC ratio е мерка за клоналноста на плазма клетките, не треба да не изненади фактот дека абнормалниот однос е специфичен показател за моноклоналните гамапатии. Ова би значело дека неговото користење во секојдневната клиничко-лабораториска пракса ќе придонесе за подобро менаџирање на пациентите чија клиничка презентација е сомнителна пред се за ММ, но и за останатите PCD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 1999;123:114-118
2. Kuehl, W., Bergsagel, P. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. Nat Rev Cancer 2002;2:175–187
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-757
4. Willrich M, Katzmann J. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma

- and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907-19
5. Bhole MV, Sadler R, Ramasamy K. Serum-free light-chain assay: clinical utility and limitations. *Review Article* 2014;51:528-542
 6. Abadie JM, Bankson DD. Assessment of serum free light chain assays for plasma cell disorder screening in a veterans affairs population. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:157-162
 7. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative serum free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:878-881
 8. Katzmann AJ and al. Screening Panels for Detection of Monoclonal Gammopathies, *Clinical Chemistry* 2009;55(8):1517-1522
 9. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11:8706-8714
 10. Bakshi NA, Gulbranson R, Garstka D, Bradwell AR, Keren DE. Serum free light chain (FLC) measurement can aid capillary zone electrophoresis in detecting subtle FLC-producing M-proteins. *Am J Clin Pathol* 2005;124:214-218
 11. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative test to urine Bence Jones proteins when screening for monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2006;52:1743-1748
 12. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48:1437-1444
 13. Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Samson MH, Møller HJ. A Cohort Study of Free Light Chain Ratio in Combination with Serum Protein Electrophoresis as a First-Line Test in General Practice. *Cancers*. 2022; 14(12):2930

КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМ ЦИСТАТИН Ц СО УРИНАРНИТЕ БИОМАРКЕРИ ВО РАНА ПРЕДИКЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ КАЈ ДЕЦА

Оливера Јорданова, Велибор Тасиќ, Аспазија Софијанова, Соња Бојациева, Александра Јанчевска

ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, Скопје

*Corresponding Author: Др. Оливера Јорданова ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје
address: ул. Мајка Тереза број 17-Скопје
e-mail: olivera.jordanova@yahoo.com
mob: 078 346 238

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 190-195

АПСТРАКТ

Вовед: Хроничната бубрежна болест (ХББ) кај деца има значителен пораст во инцидентноста и во преваленцијата во светот и нашата земја. Кај нас прецизни демографски податоци за ХББ кај деца нема. Раната дијагноза е предизвик заради комплексната етиологија и заради несовршеноста на постоечките методи. Цел на нашата студија е да се евалуира вредноста на серум цистатин Ц во корелација со уринарните биомаркери во рана предикција на хронична бубрежна болест кај деца. **Материјал и методи:** Се работи за ретроспективно – проспективна студија, во која се вклучени 75 педијатриски пациенти кои се јавиле на ЈЗУ УК за детски болести со клинички знаци, симптоми, лабораториски анализи, и имиџинг иследувања за ХББ. Испитуваната група е поделена во две групи: група со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и група со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција. Двете групи ќе се споредуваат меѓу себе во однос степен на хронична бубрежна болест, серумски креатинин, вредностите на серумски цистатин Ц, уринарен NGAL, уринарен beta 2 microglobulin, микроалбумин во урина. **Резултати:** Во студијата се обработени податоци за деца со ХББ (54.67% со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и 45.33% со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција), на возраст од 0-14 години. Вредноста на серум цистатин Ц е значајно повисока кај групата со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција ($p < 0.05$). Вредностите на серум цистатин Ц е значајно повисока во споредба со уринарниот NGAL, уринарен beta 2 microglobulin, микроалбумин во урина кај испитуваните групи.

Заклучок: Серум цистатин Ц е биомаркер која може да се користи за рана предикција на хронична бубрежна болест кај педијатриски пациенти.

Клучни зборови: ХББ, серумски цистатин Ц, уринарни биомаркери

ВОВЕД

Хроничната бубрежна болест (ХББ) кај деца има значителен пораст во инцидентноста и во преваленцијата во светот и нашата земја. Кај нас прецизни демографски податоци за ХББ кај деца нема. Според американските научници до 15% од светското население има некој тип на намалување на стапката на

гломеруларната филтрација а со тоа се наоѓа во некој стадиум на хроничната бубрежна болест.(1-2) Децата со хронична бубрежна болест (ХББ) се соочуваат со доживотно зголемување на морбидитетот, морталитетот и намален квалитет на живот. Во последните години ова заболување стана сериозен проблем во детската возраст, затоа што се зголеми

инциденцата на деца со терминална бубрежна болест. Раната дијагноза е предизвик заради комплексната етиологија и заради несовершеноста на постоечките методи. ХББ е комплексна клиничка состојба која настанува како последица на прогресивно, постепено и трајно уништување на функционалните нефрони на двата бубрега. Се дефинира како присуство на структурно или функционално оштетување на бубрезите кое опстојува во период од минимум три месеци. Функционалното оштетување се карактеризира со одржливо намалување на проценетата стапка на гломеруларна филтрација (GFR) под 80мл/мин/1,73 м² телесна површина, постојано зголемување на уринарната екскреција на протеини или и двете. (3-6). Хроничната бубрежна болест кај децата може да биде причинета од наследни или имунолошки заболувања кои влијаат на функцијата на бубрезите и вроден дефект во формирањето на бубрезите. Од раѓање до 4 годишна возраст, конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт се водечки причини за ХББ. Со напредување на возраста помеѓу 5 и 14 години, се зголемува бројот на деца ХББ поради пиелонефрити/рефлуксна нефропатија, а на крај се хроничните гломерулонефрити, а се намалува на тие со конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт. Податоците од многу студии покажуваат дека процентот на ХББ кај машките деца е 64% што значи дека кај нив повеќе се манифестира во споредба со женските деца. Најголемиот дел од децата со бубрежни болести во подоцнежниот период развиваат крајни, тешки форми на бубрежната болест. (7-9) Симптомите на хронична бубрежна болест се развиваат бавно, а кога симптомите ќе почнат да се забележуваат, бубрезите претрпеле трајно оштетување што може да се лекува само со дијализа или трансплантација на бубрег. (10,11) Во принцип најголемиот дел од децата не манифестираат никакви симптоми додека не се стигне до голема напреднатост на бубрежното заболување. Клиничките симптоми кај нелекуваните деца водат до анорексија, мачнина, повраќање, летаргија, сомноленција, кома и смрт. Развојот на терминална бубрежна инсуфициенција е зависно од резидуалната бубрежна функција, возраста. (12-13) Уремична енцефалопатија, гастрит, перикардит и неуропатија може да се појават во напредните уремични стадиуми. (14) При поставување на дијагнозата на хронична бубрежна болест е значајно воведувањето на нови бубрежните биомаркери за хронична бубрежна болест ќе овозможат за раното дијагностицирање,

мониторирање и менаџирањена болеста. Досега дијагнозата на бубрежното оштетување се базираше на одредување навредностите на серумскиот креатинин, кој е најчесто употребуван параметар за следење на гломеруларната филтрација. (17-18) Цистатин Ц е 13.3 kDa, 122-амино киселински протеин, член на семејството на цистеин протеаза инхибитори. Се синтетизира од страна на сите нуклеирани клетки со константна производствена стапка. Тој се филтрира од телото преку гломерулите, кој има висока корелација со степенот на гломеруларна филтрациона рата (ГФР). При одредување на гломеруларната филтрација со серумски креатинин се земаат во предвид полот и возраста на пациентите. Тоа не е случај со цистатинот Ц, кај кој е докажано дека тој не е зависен со возраста и полот, мускулната маса и воспалителните состојби. (18-19) Супериорноста на CysC во однос на другите маркери на опаѓање на бубрежната функција лежи во неговата способност да остане неповрзан со протеините и слободно да се филтрира низ гломерулите. Кај здрави субјекти, CysC е скоро слободно филтриран од гломерулите и скоро целосно се реапсорбира во проксималните тубули, како и другите протеини со ниска молекуларна тежина, без или само со делумна тубуларна секреција. При бубрежно оштетување, со намалување на ГФР, вредностите на овој биомаркер се покачуваат. Во повеќе студии е докажано кога ГФР и вредностите на креатинин се сеуште во граници на нормалата, Cystatin-C се покачува кога имаме почетно бубрежно оштетување. Така серумскиот цистатин Ц ќе биде идеален маркер за да се процени гломеруларната филтрација. (20-21). Цел на нашата студија е да се евалуира вредноста на серум цистатин Ц во корелација со уринарните биомаркери во рана предикција на хронична бубрежна болест кај .

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Се работи за ретроспективно - проспективна студија, во која се вклучени 75 педијатриски пациенти кои се јавиле на ЈЗУ УК за детски болести со клинички знаци, симптоми, лабораториски анализи, и имиџинг иследувања за ХББ. Податоците се земени од историја на пациент и од извештај од амбулантски преглед. Испитуваната група е поделена во две групи: група со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и група со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција. Двете групи ќе се споредуваат меѓу себе во однос степен на хронична бубрежна болест, Обработка на пациентите

вклучува детална фамилна анамнеза за постоење на бубрежни заболувања во семејството. Потоа детален физикален преглед, со мерење на телесна тежина и артериски крвен притисок и ехосонографски преглед на уринарен тракт. Лабораториските иследувања опфаќаат биохемиски иследувања за дефинирање на етиологијата на ХББ. Варијабли кои се внесени во дата базата за студијата се пол, возраст на ХББ, етиологија на ХББ, серумски креатинин , вредностите на серумски цистатин Ц(CysC), уринарен NGAL, уринарен beta 2 microglobulin, микроалбумин во урина. Земањето на примероци крв и урина се правеше на прв преглед и на контролен преглед. Лабораториските анализи се работела на одделот за Клиничка лабораторија (хе матологија, биохемија, имунологија, алергологија) при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести- Скопје. При испитувања на серумот и урината на пациентите со хронична бубрежна болест ќе ги користевме следните методи: за Серумски Цистатин Ц (CysC) турбинометриска метода (Abbott Architect с 4000) mg/L, за NGAL во урина Chemiflex (Abbott Architect i 1000 sr) ng/ml, за серумски креатинин (Crea)- стандардна фотометриска метода (Abbott Architect с 4000) umol/L, за beta 2 microglobulin во урина ELFA (Vidas PC blue) mg/L, за микроалбумин во урина EACLIA (Immulite 200 Siemens) ug/mL. Двете групи ќе се споредуваат меѓу себе во однос степен на хронична бубрежна болест, серумски креатинин , вредностите на серумски цистатин Ц(CysC), уринарен NGAL, уринарен beta 2 microglobulin, микроалбумин во урина.

Статистичка анализа е направена со SPSS software for Windows верзија 26. Категориски варијабли помеѓу двете групи се споредувани со Chi - square test (X²) додека за мали фреквенции со Fisher exact test. За статистички значајна разлика е земена вредноста на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучени 75 педијатриски пациенти со клинички знаци, симптоми, лабораториски анализи, и имиџинг иследувања за ХББ. Пациентите се на возраст од 0 до 14 години кои се јавиле на ЈЗУ УК за детски болести на оддел нефрологија и субспецијалистичка амбуланта за нефрологија, во период од јануари 2019 год до јуни 2022 година.

Табела број 1. Демографски карактеристики на децата со ХББ.

	Број (N)	%
Вкупно пациенти	75	100%
Пол		
Машки	52	69.3%
Женски	23	30.7%
Возраст		
0-4 год	32	42.67%
5-14 год	43	57.3%

Во Табела број 1 е прикажана дистрибуцијата на деца со ХББ според возраста и полот. ХББ е позастапена кај машкиот пол 69.3% во споредба со женскиот пол 30.7%. Според возраста доминираа пациенти на возраст од 5-14 години (57.3%).

Испитуваната група е поделена на две групи и тоа испитувана група 1 која вклучува 41/75 педијатриски пациенти (54.67%) со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и испитувана група 2 која вклучува 34/75 педијатриски пациенти (45.33%) со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција.

Табела бр 2 Дистрибуција на педијатрински пациенти со ХББ според полова припадност

Пол	Број (%) на педијатриски пациенти со ХББ			*P
	Конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт	Тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција	Вкупно	
Машки	27	25	52	p < 0.05
Женски	14	9	23	
Вкупно	41	34	75	

* χ^2 test

Според пол овата припадност доминираше машкиот пол и кај педијатриските пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт 27/41 (65,85%), и кај педијатриските пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција 25/34 (73,53%). Постои статистичка значајна разлика помеѓу полот во однос ХББ кај испитуваните групи $p < 0.05$.

Табела број 3 Дистрибуција на педијатрински пациенти со ХББ според возраст

Возраст	Број (%) на педијатрински пациенти со ХББ			*P
	Конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт	Тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција	Вкупно	
0-4 год	18	14	32	p<0,01
5-14 год	22	21	43	
Вкупно	40	35	75	

* 2 test

Не постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар во двете испитувани групи (p<0,01)

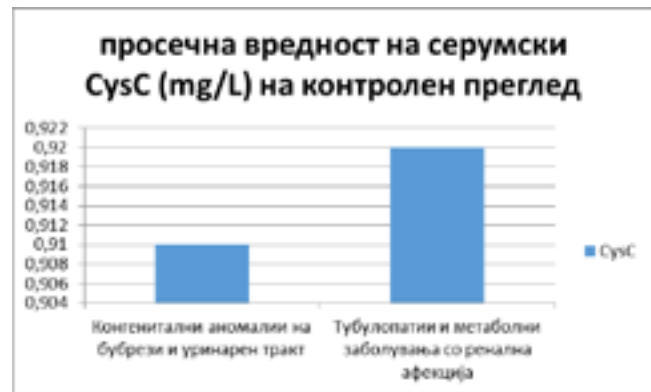
Во нашата студија се докажа дека просечните вредности на серумскиот CysC на прв преглед покажаа значително високи вредности кај педијатрински пациенти со ХББ, во споредба со контролниот преглед.

Графикон број 1. Дистрибуција на педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција според просечната вредност на серумски CysC на прв преглед



Просечните вредности на серумскиот CysC (mg/L), покажаа дека постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар кај педијатринските пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт $1,2 \pm 1,7$ во однос на педијатрински пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција $1,9 \pm 2,1$ на прв преглед (p<0.05).

Графикон број 2. Дистрибуција на педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција според просечната вредност на серумски CysC на контролен преглед



Просечните вредности на серумскиот CysC (mg/L), покажаа дека не постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар кај педијатринските пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт $0,91 \pm 1,2$ во однос на педијатрински пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција $0,92 \pm 1,1$ на прв преглед (p<0.01).

Просечните вредности на серумскиот CysC на прв преглед покажаа значително високи вредности кај педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и педијатрински пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, во споредба со просечните вредности на серумскиот Crea (umol/L) кога уште беа во граница на нормала. Постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар во двете испитувани групи (p<0,05)

Графикон број 3. Дистрибуција на просечната вредност на серумски CysC на прв преглед кај педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција во споредба со просечните вредности на уринарните биомаркери: NGAL (ng/ml), beta 2 microglobulin (mg/L) и microalbumin (ug/mL).



Просечните вредности на серумскиот CysC на прв преглед покажаа значително високи вредности кај педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и педијатриски пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, во споредба со просечните вредности на уринарните биомаркери: NGAL (ng/ml), beta 2 microglobulin (mg/L) и microalbumin (ug/mL). Постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар во однос на уринарните биомаркери кај двете групи на педијатриски пациенти ($p < 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Овој труд претставува ретроспективно – проспективна студија, во која се вклучени педијатриски пациенти со клинички знаци, симптоми, лабораториски анализи, и имиџинг иследувања за ХББ. Пациентите се на возраст од 0 до 14 години кои се јавиле на ЈЗУУК за детски болести на оддел нефрологија и субспецијалистичка амбуланта за нефрологија, во период од јануари 2019 година до јуни 2022 година. Во студијата се обработени податоци за 75 педијатриски пациенти со ХББ и тоа 41/75 (54.67%) со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и 34/75 (45.33%) со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција). Во нашата студија ХББ е позастапена кај машкиот пол 52 (69.3%) додека 23 (30.7%) се од женски пол што корелира со податокот од објавената студија на Francesca Veccherucci. (25) Според возраста доминираа пациенти на возраст од 5-14 години (57.3%). Во студијата се обработени податоци за деца со ХББ, и тоа 41/75 педијатриски пациенти (54.67%) со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и 34/75 педијатриски пациенти (45.33%) со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција. Серумскиот CysC како ран биомаркер на акутното бубрежно оштетување за прв пат е применет во оваа студија во нашата средина. Испитувањето е направено првиот ден од преглед на педијатриски пациенти со ХББ, кога вредностите на деградационите продукти беа нормални. Просечните вредности на серумскиот CysC на прв преглед покажаа значително високи вредности кај педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и педијатриски пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, во споредба со просечните вредности на серумскиот Crea (umol/L) кога уште беа во граница на нормала. Постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар

во двете испитувани групи ($p < 0,05$). (26) Во нашата студија просечните вредности на серумскиот CysC на прв преглед покажаа значително високи вредности кај педијатрински пациенти со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт и педијатриски пациенти со тубулопатии и метаболни заболувања со ренална афекција, во споредба со просечните вредности на серумскиот Crea (umol/L) кога уште беа во граница на нормала. Постои сигнификантна разлика по однос на овој параметар во двете испитувани групи ($p < 0,05$). (27). Овие лабораториски отстапувања ги отсликуваат патофизиолошките промени настанати како резултат на ХББ кај педијатриски пациенти.

ЗАКЛУЧОК

Оваа студијата за хронична бубрежна даде одговор на прашањето кое е формулирано како цел на истражувањето. Се докажа дека серум цистацин Ц (CysC) е биомаркер која може да се користи за рана предикција на хронична бубрежна болест кај деца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baum M: Overview of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:158-160.
2. Wong CJ, et al: CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012;60:1002-1011.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
4. Schwartz G.J, Muñoz A, Schneider M, Fet al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-637.
5. Warady B.A, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1999-2009.
6. Harambat J, et al: Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363-373.
7. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, et al. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1699-706.
8. Seikaly MG, Waber P, Warady BA, et al. The effect of rhGH on height velocity and BMI in children with CKD: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1711-7.

9. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, et al. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1195-204.
10. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1006-15.
11. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int* 2012; 32(Suppl 2): S32-86.
12. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839-48.
13. Siddique K, Leonard D, Borders L, et al. Validation of the CKiD formulae to estimate GFR in children post renal transplant. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 445-51.
14. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
15. Schaefer B, Wuhl E. Educational paper: Progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1579-88.
16. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 812-9.
17. Coresh J, Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48:699-707.

EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS AND LUNG DISEASES OF THE POPULATION IN KOSOVO

Jeta Bunjaku, Elena Kjosevska, Arber Lama, Genta Bunjaku

Institute of Public Health of the Republic of North Macedonia

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 196-200

ABSTRACT

Air pollution with pollutants that come from various sources is one of the biggest threats to human health because it is the cause of many diseases, starting from asthma, lung diseases, heart diseases and cancer.

Objective: To examine the impact of air pollutants from the work and living environment on the incidence of lung diseases in the population of Kosovo.

Material and methods: The research in this study was conducted on the territory of Kosovo, in the period May 5-25, 2023 and included 400 randomly selected respondents. The study used a Chi square test, as well as regression analysis to see if there is a correlation between exposure to pollutants in the living and working environment on the one hand and lung diseases on the other hand and what is the impact of pollutants on the lung diseases of the population in Kosovo.

Results: a significant difference, as well as a huge connection was found between the living environment (Chi-square test value of 384,160; correlation coefficient 0.980; coefficient of determination 0,960), the exposure to pollutants (value of the Chi-square test 240; correlation coefficient 0.775; coefficient of determination 0.600), the energy used to heat homes (value of the Chi square test 294,308; correlation coefficient 0.683; coefficient of determination 0,466) and prepare food (value of Chi square test 118.044; correlation coefficient 0.525; coefficient of determination 0,276) on the one hand, and the incidence of lung diseases, on the other hand.

Conclusion: pollutants in the living and working environment have a huge impact on the incidence of lung diseases.

Keywords: air pollutants, lung diseases, living environment, work environment.

INTRODUCTION

The presence of pollutants or pollutants in the air that interfere with human health or well-being or cause other harmful effects on the environment is called air pollution. Pollutants may be defined as a physical, chemical or biological substance unintentionally released into the environment which is directly or indirectly harmful to humans and other living organisms. These substances include gases (sulphur oxides, nitrogen oxides, carbon

monoxide, volatile organic compounds, etc.), particles (smoke, dust, soot, vapors, aerosols, liquid droplets, pollen grains), radioactive substances, etc. which occur as a result of natural processes and human activities (production processes, industrial activities, traffic, energy used to heat homes and for cooking, etc.). Exposure to pollutants and polluted air lead to a number of diseases in humans: respiratory and lung diseases (asthma, chronic obstructive pulmonary disease, reduced lung function,

pulmonary cancer,

mesothelioma, pneumonia), leukemia, birth defects and immune system defects, cardiovascular problems, heart disease and stroke, neurobehavioral disorders - neurological problems, liver and other types of cancer, as well as premature death.

The aim of this paper is to examine the impact of air pollutants from the work and living environment on the incidence of lung diseases in the population of Kosovo.

MATERIALS AND METHODS

The research in this study was conducted on the territory of Kosovo, in the period May 5-25, 2023. The surveyed population group includes 400 randomly selected respondents, of which 200 live in rural areas and 200 in urban centers of Kosovo. From the total number of respondents, 150 respondents are exposed to various pollutants at their workplaces, and the remaining 250 are not exposed to pollutants during their work. Respondents use different types of energy to heat their homes (150 respondents or 35% heat with gas; 90 respondents or 22.5% heat with wood; 80 respondents or 22% use pellets for heating; 50 respondents or 12.5% use oil, and 30 respondents i.e. 7.5% use electricity for heating their homes) and for food preparation (300 respondents i.e. 75% prepare food on gas; 70 respondents i.e. 17.5% prepare food on wood; and 30 respondents or 7.5% use electric energy for cooking).

The study used a Chi square test [to determine whether there is a significant difference between lung disease and: living environment (urban or rural), exposure to pollutants at work, energy used to heat homes, and energy used for food preparation], as well as regression analysis to see if there is a correlation between exposure to pollutants in the living and working environment on the one hand and lung diseases on the other hand and what is the impact of \pollutants on the lung diseases of the population in Kosovo.

RESULTS

By cross-tabulating the responses related to exposure to polluting substances at the workplace (working environment) and lung diseases, the following results are obtained for the Chi square test: Chi square test value 240; df = 1; Asymptotic Significance (2-sided) = 0 (table 1).

Table 1. Chi-square test for the exposure to pollutants at the workplace (work environment) and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	240,000a	1	,000		
Continuity Correction ^b	236,811	1	,000		
Likelihood Ratio	304,317	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	239,400	1	,000		
N of Valid Cases	400				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 75,00.

If the influence of the living environment (urban or rural) and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo is analyzed, by calculating the Chi-square test, the existence of a significant difference in incidence of lung diseases between the population living in the urban areas of Kosovo and the population living in rural areas of Kosovo is determined: value of Chi square test is 384.160; df = 1; Asymptotic Significance (2-sided) = 0 (table 2).

Table 2. Chi-square test for living environment (urban and rural) and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	384,160a	1	,000		
Continuity Correction ^b	380,250	1	,000		
Likelihood Ratio	509,717	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	383,200	1	,000		
N of Valid Cases	400				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 100,00.

Residents of Kosovo heat their homes using different energy sources: electricity, oil, wood, gas, pellets. The burning of these energies releases different amounts of pollutants into the air that affect the occurrence of lung diseases. By cross-tabulating the data related to

the energy used for heating homes and the incidence of lung diseases, the following results are obtained for the Chi square test: Chi square test value is 294,308; df = 4; Asymptotic Significance (2-sided) = 0 (table 3).

Table 3. Chi-square test on the use of different types of energy for heating homes and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	294,308a	4	,000
Likelihood Ratio	390,503	4	,000
Linear-by-Linear Association	185,907	1	,000
N of Valid Cases	400		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,00.

Among the inhabitants of Kosovo, there is also a difference in terms of the energy they use to prepare food. According to the research data, the largest percentage of respondents (75% i.e. 300 respondents) prepare food on gas, followed by those respondents who prepare food on wood (70 respondents i.e. 17,5%), and the lowest percentage of respondents who use electric energy to prepare food (7,5% i.e. 30 respondents). Depending on the type of energy used to prepare the food, it has been observed that there is a difference in the incidence of lung diseases in the population. The results obtained using the Chi-square test for crosstabulation of the data between the variables: type of energy used for food preparation and incidence of lung diseases are as follows: Pearson Chi-Square = 118,044; df = 2; Asymptotic Significance (2-sided) = 0 (table 4).

Table 4. Chi-square test on the use of different types of energy for cooking and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	118,044a	2	,000
Likelihood Ratio	143,406	2	,000
Linear-by-Linear Association	110,109	1	,000
N of Valid Cases	400		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,00.

In order to determine the direction of influence and the size of the influence of the previously mentioned variables (exposure to polluting substances at the workplace – work environment, living environment, energy used for heating homes and energy used for cooking) on the incidence of lung diseases in the population of Kosovo, a linear regression analysis was performed, where the incidence of lung diseases is a dependent variable, and the remaining 4 are independent variables. First, the individual impact of each independent variable on the incidence of lung diseases was calculated, and then the total impact of all 4 independent variables on the dependent variable (the incidence of lung diseases) was calculated. By applying a linear regression for each separate independent variable and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo, the following results were obtained: exposure to pollutants at the workplace (working environment) (correlation coefficient 0,775, coefficient of determination 0,600, B = 0,800, p = 0), environmental pollution (correlation coefficient = 0,980; coefficient of determination = 0,960; B = 0,980; p = 0), use of different types of energy to heat homes (correlation coefficient = 0,683; coefficient of determination = 0,466; B = 0,210; p = 0); using different types of energy for food preparation (correlation coefficient = 0,525; coefficient of determination = 0,276; B = 0,341; p = 0) (table 5).

Table 5. Results obtained using linear regression for the impact of each separate independent variable on the incidence of lung diseases in the population of Kosovo

Model	Correlation coefficient	Coefficient of determination B	Unstandardized Coefficients		Standard. Coeff.	T	Sig.
			Std. Error	Beta			
Working environment	0,775	0,600	0,800	,053	,775	24,434	,000
Living environment	0,980	0,960	0,980	,010	,980	98,247	,000
Energy for heating	0,683	0,466	0,210	,011	,683	18,634	,000
Energy for cooking	0,525	0,276	0,341	0,028	,525	12,316	,000

By calculating a multiple regression analysis to determine the aggregate impact of all 4 independent variables on the incidence of lung diseases in the population of Kosovo, a correlation coefficient of 0,981, a regression coefficient of 0,962 and coefficients that are shown in table 6 were obtained.

Table 6. Coefficients obtained by applying multiple regression for the aggregate impact of all 4 independent variables on the incidence of lung diseases in the population of Kosovo

Model B		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		Std. Error	Beta			
1	(Constant)	-,335)	,101		-3,301)	,001
	Working environment	,124	,029	,120	4,318	,000
	Energy for cooking	,028	,010	,043	2,655	,008
	Energy for heating	,030	,009	,097	3,519	,000
	Living environment	,978	,018	,978	53,562	,000

DISCUSSION

Because the value of the Chi-square test for the exposure to pollutants in the workplace (work environment) and the incidence of lung disease is much greater (is 240) than the critical value for 1 degree of freedom, which is 3.84, the null hypothesis that there is no significant difference in the incidence of lung disease between people exposed to chemicals in the workplace and people who are not exposed to chemicals in the workplace in Kosovo, is rejected, and the alternative hypothesis: There is a significant difference in the incidence of lung disease between people exposed to chemicals in the workplace and people not exposed to chemicals in the workplace in Kosovo, is accepted. Exposure to pollutants at the workplace (work environment) is very strongly and directly proportionally related to the incidence of lung diseases (correlation coefficient 0.775), which means that if the exposure to pollutants at the workplace increases by 1, the incidence of lung diseases will increase by 0.800. The coefficient of determination of 0.600 indicates that 60% of the variability in the dependent variable (lung diseases) occurs as a result of the emission and exposure to pollutants in the workplace.

The value of the Chi-square test of 384,160 shows existence of significant difference in the incidence of lung diseases between the population in rural and urban areas of Kosovo.

The Chi-square test value of 384,160 shows that there is a significant difference in the incidence of lung diseases between the population in rural and urban areas of Kosovo. The correlation coefficient of 0.980 shows a strong (almost ideal) directly proportional relationship between the living environment and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo. The coefficient of determination confirms that as much as 96% of the variability in the incidence of lung diseases in the population of Kosovo is the result of the fact whether it lives in a rural or an urban environment (in which

the concentration of pollutants is significantly higher). Thus if environmental pollution increases by 1, then the incidence of lung diseases will increase by 0.980 (B = 0.980).

Also, the values of the Chi square test show the existence of a significant difference in the incidence of lung diseases in the population of Kosovo depending on the type of energy they use to heat their homes (value of the Chi square test 294,308), as well as to prepare the food (for cooking) (value of Chi square test 118.044).

The correlation coefficients (0.683 and 0.525 respectively) show a strong and unidirectional relationship between the energy used for home heating and cooking; and the incidence of lung diseases in the population of Kosovo. About 46.6% and 27.6% respectively, of the changes that occur in the incidence of lung diseases in the population of Kosovo are the result of the type of energy they use to heat their homes and for cooking. So, for example, if the use of energy for heating homes that emit a greater amount of polluting substances (gases) during their combustion increases by 1, it will lead to an increase in the incidence of lung diseases by 0.210. If the use of energy for cooking food, which releases a greater amount of pollutants, increases by 1, then the incidence of lung diseases in the population of Kosovo will increase by 0.341.

The results are more significant when determining the aggregate impact of all 4 independent variables on the incidence of lung diseases, that is, if a multiplicative regression analysis is calculated. As a result, the correlation coefficient is 0.981, and the regression coefficient is 0.962.

The correlation coefficient shows the existence of a very large (almost ideal) and directly proportional connection between the pollution of the living and working environment, as well as the use of different types of energy for heating and cooking on the one hand

and the incidence of lung diseases on the other hand. The coefficient of determination shows that as much as 96.2% of the variability of the incidence of lung diseases in the population of Kosovo is the result of the polluted living and working environment, as well as the use of energy for heating homes and for cooking.

In recent years, there has been an increased interest in researching the impact that pollutants from working and living environment have on pulmonary and respiratory diseases. So Chinatsu N. and Kazuhiro Y. examine lung and respiratory diseases in relation to ambient pollutants, particularly particulate matter (PM_{2.5}) and occupational air pollutants (1); Ahmad I. and Balkhyour M. A. in their research study highlights adverse effects of workplace exposures on respiratory health and impairment of the pulmonary functions among welders, painters and auto mechanics (2). Several studies have shown that living near a heavily trafficked road has significant risks to respiratory health (3) (4) (5) (6) (7), and other studies confirm the fact that the use of solid fuel for domestic purposes and exposure to smoke from solid fuel burning increases the risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer in adults, and acute lower respiratory tract infection/pneumonia in children (8) (9).

CONCLUSIONS

From the results of the research, it can be concluded the huge impact of exposure to pollutants in the living and working environment (exposure to pollutants at the workplace, living in urban centers where air pollution is significantly higher, the use of energy for heating homes and for cooking which, as a result of their combustion process, release a greater amount of polluting substances) on the incidence of lung diseases.

REFERENCES

- Chinatsu N. and Kazuhiro Y. (2022). The Impact of Ambient Environmental and Occupational Pollution on Respiratory Diseases, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5): 2788.
- Ahmad I. and Balkhyour M. A. (2020). Occupational exposure and respiratory health of workers at small scale industries, *Saudi Journal of Biological Sciences*, Volume 27, Issue 3, pp. 985-990.
- Houngbégnon P. et al. (2020). Respiratory Symptoms Associated with Workplaces Located along a Road with High-Traffic at Cotonou, Benin, *Open Journal of Respiratory Diseases*, 10, 32-42.
- Brauer M. et al. (2003). Estimating Long -Term Average Particulate Air Pollution Concentrations: Application of Traffic Indicators and Geographic Information Systems. *Epidemiology*, 14, 228-239.
- Guéguen F. et al. (2012). Atmospheric Pollution in an Urban Environment by Tree Bark Biomonitoring—Part II: Sr, Nd and Pb Isotopic Tracing. *Chemosphere*, 86, 641-647.
- Honoré C., Dugay F. and Pernot P. (2012). Proximité au trafic routier et pollution de l'air en Ile-de-France, *Vertigo*, 15.
- Karr C. J. et al. (2009). Infant Exposure to Fine Particulate Matter and Traffic and Risk of Hospitalization for RSV Bronchiolitis in a Region with Lower Ambient Air Pollution. *Environmental Research*, 109, 321-327.
- Kurmi O.P., Lam K. B. H. and G. Ayres J. G. (2012). Indoor air pollution and the lung in low - and medium-income countries, *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*, VOLUME 40 NUMBER 1, pp.239-254.
- Kopel J. and Brower G. L. (2019). Impact of fossil fuel emissions and particulate matter on pulmonary health, *Baylor University Medical Center Proceedings*, 32(4): 636-638.

PREDICTION OF ENDOMETRIAL MALIGNANCY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH THICKED ENDOMETRIUM USING CLINICAL SIGN-BASED SCORING SYSTEM

Irena Aleksioska Papestiev, Vesna Antovska, Natasha Ilieva, Ivo Kjaev, Valentina Tofiloska

University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Skopje, N Macedonia

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 201-206

ABSTRACT

Introduction: In the Republic of North Macedonia, endometrial cancer is a significant health concern, being the second most common malignant neoplasm among women. The aim of this study is to enhance early diagnosis by developing a clinically based scoring system for predicting endometrial malignancy in postmenopausal women with a thickened endometrium.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, for endometrial sampling were included 164 postmenopausal patients admitted to the surgery department at the University Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Skopje. They were divided into two main groups based on their clinical presentation and further subdivided according to histopathological results. Comprehensive medical data were collected and histopathological analyses were performed. Univariate and multivariate logistic regression were utilized to determine the predictive values of clinical signs and the scoring system.

Results: Significant associations were found between endometrial malignancy and various factors including hypertension, diabetes, BMI, waist/hip ratio, and weak or profuse vaginal bleeding. Among these, the waist/hip circumference ratio showed the greatest influence on endometrial malignancy (Wald 37.76, $p < 0.001$), and BMI had the weakest influence (Wald = 0.97, $p > 0.05$). The clinical scoring system exhibited a sensitivity of 77.80%, specificity of 90.90%, and overall model accuracy of 86.60%.

Conclusion: The study demonstrated that almost all clinical parameters were found to be significant predictive factors. Thus, their combination could form a cost-effective, straightforward, and user-friendly clinical scoring system that could be used to identify a high risk of endometrial malignancy in women with a thickened endometrium at their first outpatient visit. This model does not require advanced diagnostic equipment or extensive clinical experience. The study found that the best individual predictive clinical sign was the waist/hip circumference ratio.

Kew words: endometrial malignancy, scoring system, postmenopausal, clinical sign, Top of Form

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is the most common malignancy of the female genital tract in the developed world (1, 2). It is the 4th most common malignancy following breast, lung, and colorectal cancer with an incidence of 21,8/100000 women (3). According to GLOBOCAN, in 2020, endometrial malignancy (EM) was diagnosed among 417 367 women, and 90 370 women have died because of EM. (3). In the Republic of North Macedonia, endometrial cancer ranks as the second most common

malignant neoplasm in women (following breast cancer). In 2020, there were 360 diagnosed cases, and 80 died patient corresponding to an age-standardized incidence rate of 22.3 per 100,000 women. (3)

In recent years, the incidence of endometrial cancer has been steadily increasing, along with an increased prevalence of risk factors obesity and lifestyle-related problems such as increasing incidences of nulliparity and infertility, prolonged life expectancy of women, and better diagnostic methods which allow the doctors

to diagnose the malignancy (4,5,6). Studies have clearly identified nulliparity, obesity, increasing age, diabetes, hypertension, late-onset menopause, unopposed estrogen (hormone replacement therapy, HRT), tamoxifen use and specific medical comorbidities such as polycystic ovary syndrome and hereditary non-polyposis colon cancer (Lynch syndrome) as risk factors for endometrial cancer (7-9).

Abnormal uterine bleeding is the presenting symptom in over 90-95% of women diagnosed with endometrial malignancy (10). However, only in 5-12% of the patients with postmenopausal uterine bleeding, endometrial malignancy will be diagnosed, depending on the presence of the risk factors for this malignancy in the examined population (11). Most patients with abnormal uterine bleeding and thickened endometrium will have some benign lesions of the endometrium like endometrial atrophy, polyps, or simple hyperplasia (Ref.). Therefore, to rule out malignancy, appropriate evaluation of the patients with these symptoms is obligatory. .

According to ACOG Committee Opinion No 440 at 2009 year initial diagnostic procedure for clinical evaluation of women presenting with abnormal uterine bleeding is transvaginal ultrasonography or endometrial biopsy (12,13). In the Republic of N Macedonia, patients with abnormal uterine bleeding or thickened endometrium usually undergo dilatation and curettage (D&C) with or without hysteroscopy, with consecutive histopathological evaluation of the endometrial sample.

Many authors use a combination of noninvasive procedures to improve the diagnosis of endometrial cancer in patients with endometrial lesions. Different scoring systems are published in the literature, which are a combination of many clinical, sonographic, laboratory, and data from history and Doppler examination (13-23). Inspired by the work of these authors, we have developed a scoring system based on clinical signs.

OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate prediction of endometrial malignancy in postmenopausal women with thickened endometrium using clinical based scoring system.

MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional study involved 164 postmenopausal

patients admitted to the University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Skopje, North Macedonia, from December 1, 2015, to July 31, 2017. Postmenopause was defined as: the absence of menstrual periods for at least 12 months prior to sampling. Patients were admitted to the surgical department of the clinic for endometrial sampling. The patients were divided into two groups: Group A – postmenopausal women with uterine bleeding and an endometrial thickness of more than 4mm, and Group B – postmenopausal women with sonographic signs of an endometrial lesion (those with an endometrial thickness exceeding 4mm). Based on the histopathological results, these groups were further divided into four subgroups: A1 and B1 – patients with endometrial malignancies, and A2 and B2 – patients with benign endometrial lesions.

The inclusion criterion was a postmenopausal patient with a thickened endometrium exceeding 4mm. Exclusion criteria included patients with postmenopausal bleeding who were on hormone replacement therapy and patients with vaginal bleeding due to vaginal atrophy or other systemic diseases.

All patients underwent a transvaginal examination to classify them into the appropriate group, performed in the lithotomy position with an empty bladder. Transvaginal ultrasonography was made by the same gynecologist. Sonographically, the endometrium is one of the most dynamic structures in the body, but in postmenopausal women, it should be thin, not more than 4mm. Endometrium was measured and if a thickened endometrium (more than 4mm) was detected, further endometrial evaluation for sampling was recommended to the patient. The procedure was thoroughly explained to the patient, including all the benefits and potential risk factors for complications..

After signing the consent, physicians collected general and clinical information about patient risk factors for endometrial cancer. The patients were asked about their comorbidities such as diabetes mellitus and hypertension. After that the physicians conducted a clinical examination to measure the Body Mass index (BMI) and waist-to-hip circumference ratio to examine whether the patient is obese. In the end, vaginal examination was performed to detect any vaginal bleeding. If the vaginal bleeding was detected, the patient was asked about the amount of the bleeding, whether is weak or profuse. The data for different clinical signs was detected at the specially designed scoring system based on clinical signs. Table 1

Scoring system based on clinical signs		
Hypertension	yes	0
	no	1
Diabetes mellitus	yes	0
	no	1
Body mass index (BMI)	<30kg/m ²	0
	> 30kg/m ²	1
waist-to-hip circumference	<0,85	0
	>0,85	1
Vaginal bleeding	no	0
	weak	1
	profuse	2

Table 1. Scoring system based on clinical signs

All 164 patients who met the inclusion criteria underwent dilatation and curettage or hysteroscopy for endometrial sampling. The procedure was done in the operating room under short-term intravenous anesthesia, by the same doctor. The material obtained from the endometrial biopsy was sent to the Institute of Pathology at the Faculty of Medicine for histopathological analysis where made by a different pathologist.

Top of Form

Bottom of Form

Statistical analysis

The statistical analysis was conducted using STATISTICA 7.1 and SPSS 17.0 for Windows. We used univariate regression analysis to determine potential relationships between endometrial malignancy and clinical variables (diabetes, hypertension, BMI, waist/hip circumference ratio, and vaginal bleeding). A p-value of less than 0.05 in the likelihood ratio test was considered statistically significant. The predictive values of the scoring system were evaluated using multivariate logistic regression.

RESULTS

Mean age of the patients was 60, 05±9, 09; ±95%CI: 58, 80-61, 30. The youngest patient was 40 years and the oldest was 85 years old.

Histopathological analysis at the examined groups (A and B) showed positive findings at 47 patients (28, 66%) with endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia at 7 (4, 27%). Other 110 patients had benign pathology as is shown in table No 2.

Table.2 Histopathological findings at examined groups A+B

Adenocarcinoma serosum endometrii	2	33	1,22	20,12
Endometrial endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation	4	37	2,44	22,56
Clear cell carcinoma endometrii	2	39	1,22	23,78
Malignant mixed Mullerian tumor (heterogenous type) of endometrii	2	41	1,22	25,00
Atypical endometrial hyperplasia or atypical endometrial polyp	7	48	4,27	29,27
Synchronized malignancy of endometrial and other female organs	2	50	1,22	30,49
Adenocarcinoma endometrioides endometrii+ Adenocarcinoma mucinosum endometrii	4	54	2,44	32,93
Polypus endometrii	39	93	23,78	56,71
Endometrii atrophicans	33	126	20,12	76,83
Hyperplasio simplex (glandularis) endometrii	4	130	2,44	79,27
Hyperplasio complexa endometrii	2	132	1,22	80,49
Endometrium under prolong estrogenic инфлуенце	23	155	14,02	94,51
Polypus glandularis cervicis uteri+Hyperplasio simplex Endometrii	4	159	2,44	96,95
Polypus endometrii+Endometrii atrophicans	5	164	3,05	100,00
Missing	0	164	0,00	100,00

Results about the predictive value of hypertension, diabetes, BMI, circumferences waist/hip ratio, and weak or profuse vaginal bleeding about endometrial malignancy in postmenopausal women are shown in table 3. The results of these clinical signs have shown that there is a significant association with endometrial malignancy Chi-square =114,32 and p<0,001 (p=0.000).

When determining the significance of each component, it was found that waist /hip circumference ratio has the greatest influence (Wald 37,76/p<0.001) (p=0,000), profuse vaginal bleeding ex utero (Wald=12,10 / p<0,01 (p=0,001), weak vaginal bleeding (Wald=9,68 / p<0,01 (p=0,002), diabetes (Wald=4,93 / p<0,05 (p=0,03), hypertension (Wald=1,49 / p>0,05 (p=0,22) and the weakest influence has BMI (Wald=0,97 / p>0,05 (p=0,32).

The probability of endometrial malignancy was 78,60 times (Exp(B)=78,60) higher if the patients had waist /hip circumferences (1) > 0,85,) compared to the patients who had waist /hip circumferences <0,85 ad is statistically significant (95%CI:19,54-316,18)/p<0,001. This clinical sign

is the best predicting factor from all clinical signs. On the other hand probability of endometrial malignancy was 0,55 (Exp(B)=0,55) times lower if the patients had BMI (1) >30 kg/m², compared with the patients who had BMI (1) <30 kg/m², but this association was not statistically significant (95%CI:0,17-1,81)/p>0,05.

Table 3 Predictive value of clinical signs at prediction of endometrial malignancy in women

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Hypertension(1)	,82	,67	1,49	1	,22	2,27	,61	8,50
Diabetes mellitus(1)	1,44	,65	4,93	1	,03	4,24	1,19	15,15
BMI(1)	-,60	,61	,97	1	,32	,55	,17	1,81
Waist/hip circumferences ratio(1)	4,36	,71	37,76	1	,000	78,60	19,54	316,18
Weak vaginal bleeding (1)	1,92	,62	9,68	1	,002	6,79	2,03	22,70
Profuse vaginal bleeding (1)	3,45	,99	12,10	1	,001	31,58	4,51	221,01
Constant	-4,99	,87	32,91	1	,000	,01		

a. Variable(s) entered on step 1: hypertension, diabetes, BMI, circumferences waist/hip ratio and weak or profuse vaginal bleeding.

The sensitivity of the clinical sign scoring system is 77, 80%, the specificity is 90, 90%, and the global accuracy of the model is 86, 60%. The value of the ROC curves for this model is shown in Figure 1. The ROC zone (below the line) is 0.942.

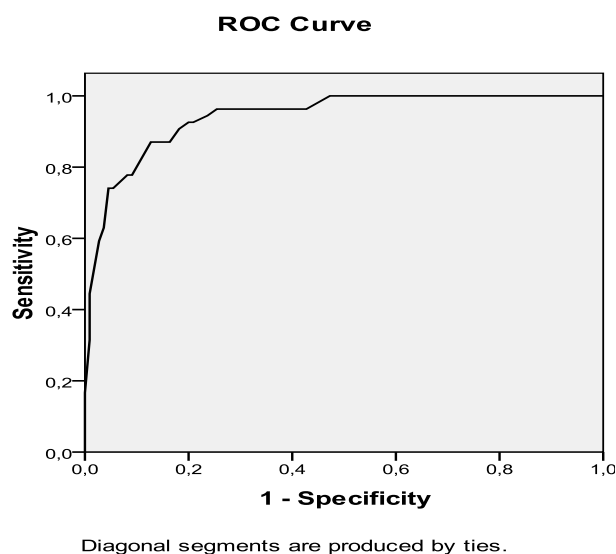


Figure 1 ROC curve of clinical signs-based model

DISCUSSION

The main objective of the doctor, when having a patient with postmenopausal thickened endometrium is to exclude the genital malignancy. The goal of our study was to examine the predictive value of clinical signs-based scoring system. This study describes a simple

and rapid method to identify a high risk of endometrial malignancy in women with thickened endometrium using different clinical signs at a first outpatient visit. For women with ET ≥ 4 mm, assessment of the presence of diabetes and hypertension, calculation of BMI and waist/hip circumferences ratio, and vaginal examination to evaluate the presence of weak or profuse vaginal bleeding could identify 94,2% of endometrial malignancy and correctly classify 86,6% of these women as benign or presence of malignant changes. Modern diagnostic equipment or extensive clinical experience is not required for this model. In the review paper of Van Hanegem, it was pointed out that the most ideal scoring system in the prediction of endometrial malignancy would be a scoring system composed of clinical parameters. (25)

Study results show that diabetes and hypertension proved to be significant individual risk factors in the prediction of endometrial malignancy. Patients with hypertension were 3, 14 times more likely to develop EM, and patients with diabetes were 2, 82 times more likely to have EM. Similar results have been published by Freiberg, with a relative risk of 3, 15 for the presence of EM in diabetic type I patients, and RR 2,22 for diabetic type II patients. (26) A recent review paper performed metanalysis of the available papers regarding hypertension as a risk factor for EM and noted that patients with hypertension were 1,61 times more likely to have EM that those without (27). Diabetes has been proved as a significant single parameter in the studies of Burbos, Ompeer, Madcour, and Dueholm, and hypertension in the studies of Burbos, Giannela and Opmeer (13,16,20,21,28). In the researches of Bachman and Opolskiene both parameters were shown to be insignificant. (29,30)

Recently many authors emphasize the importance of the type of obesity, announcing that the distribution of adipose tissue in the upper part of the body, which is determined by the waist/hip circumferences ratio, is a more significant risk factor than increased BMI. (31, 32). Kitson in his study include wait/hip circumferences ratio, and if greater than 0.80 classified the patients in a, even if they have a normal BMI. (31) The same has been confirmed after the meta-analysis in Aune's review paper. (32) Results of our study proved waist/hip circumferences ratio as the best-predicting factor in the diagnosis of EM. On the other hand, results have shown that BMI was not a statistically significant predicting factor. At the published scoring system, BMI is most often used as an indicator of obesity. Burbos included BMI in his scoring systems

DEFAM and DFAB and univariate analyses have shown BMI as a significant parameter. (13, 17) In the studies of Gianella and Opolskiene, univariate analysis showed that BMI had no significant influence in determining the risk for the presence of EM, similar to our results. (20,30)

Vaginal bleeding is a significant single clinical parameter in the prediction of EM according to our results. The amount of bleeding is also important in determining the risk of the patient. The probability of endometrial malignancy was 31, 58 times higher if the patient had profuse vaginal bleeding, compared to patients who do not have vaginal bleeding. Patients with weak vaginal bleeding had 6,79 times higher probability EM compared to patients who do not have bleeding. Bleeding was shown to be one of the best single parameters in Angioli's univariate analysis and was included in the REM scoring system. (22) Furthermore, there are some authors who include the frequency of bleeding in their scoring systems.(13)

Multivariate analysis of this scoring system based on clinical signs had shown a sensitivity of 77,80%, a specificity of 90,90%, and global accuracy of 86,60%. The ROC zone (below the line) for this model is 0,92. The use of this model could make an individual profile of the patient in a simple way and if belongs to a risk group, the patient should be immediately transferred to a better center with more sophisticated equipment.

CONCLUSION

Almost all clinical parameters have shown that are significant predictive factors. Their combination could obtain a cheap, simple, and easy-to-use clinical scoring system. It could be used to identify a high risk of endometrial malignancy in women with thickened endometrium at first outpatient visit. There is no need for modern diagnostic equipment, nor greater clinical experience of the doctor for this model. The results showed that the best predictive individual clinic sign is the waist /hip circumference ratio.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
4. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased incidence of endometrial cancer following the women's health initiative: an assessment of risk factors. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28 (2):237-243. doi:10.1089/jwh.2018.6956
5. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, et al. The growing burden of endometrial cancer: a major racial disparity affecting black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(9):1407-1415. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0316
6. Irena Aleksioska Papestiev, Vesna Antovska, Marjan Stojovski, Vlado Janevski. Predictive value of hypertension and diabetes indicating endometrial malignancy in postmenopausal patients with vaginal bleeding. *Physioacta,* 2016;10(1)1-8
7. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer.* 2010;126(3):692-702. doi:10.1002/ijc.24803
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210
9. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):689. e1-e17
10. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;24(7):736-41.
11. Bignardi T, van den Bosch T, Condous G. Abnormal uterine and post-menopausal bleeding in the acute gynaecology unit. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2009;23(5):595-607.
12. ACOG Committee Opinion No. 440 (2009) The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 114:409-411
13. N. Burbos, P Musonda, I Glarenis, AM Shiner, P Giamougiannis, EP Morris, JJ Neto. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: The Norwich DEFAB risk assess-

- ment tool. *British Journal of Cancer*(2010) 102. 1201-6
14. Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 232-240.
 15. Epstein E, Skoog L, Isberg PE, De Smet F, De Moor B, Olofsson PA, Gudmundsson S, Valentin L. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 370-376.
 16. Nadia M Madkour. An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial cancer in post-menopausal women (using IETA terminology) *Middle East Fertility Society Journal* 2017
 17. Burbos N, Musonda P, Duncan TJ, Crocker SG, Morris EP, Nieto JJ. Estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women: a novel clinical prediction model based on patients' characteristics. *Int J Gynecol Cancer*, 2011 Apr; 21(3):500-6
 18. Musonda P, Burbos N, Duncan TJ, Crocker SG, Morris EP, Nieto JJ. Comparing the performance of two models in estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol report Biol*. 2011 dec;159(2):433-8
 19. Aleksioska Papestiev I, Antovska V, Stojovski M, Janevska V. Predictive value of endometrial thickness, its morphological characteristics and age in postmenopausal patients, with vaginal bleeding and sonographic signs of endometrial lesions. *Gynecol Perinatol* 2016;25(1)8-12
 20. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Cerami LB, Bergamini E, Boselli FA risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. *Biomed Res Int*. 2014;
 21. Dueholm M., Moller C, Rydbjerg S, Hansen ES, Ortoft G. An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:557-568
 22. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Montera R, Damiani P, Ricciardi R et al. The role of novel biomarker HE 4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumour Biol* 2013;34:571-6
 23. Bhukya Hanka, Murali Subbaiah and Dilio kumar Mauria. Diagnostic accuracy of Hysteroscopic scoring system in predicting endometrial malignancy and atypical endometrial hyperplasia. *J Midlife Health*. 2021 Jul-Sep; 12(3): 206-210
 24. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan; 184(2):70-5.
 25. N van Hanegem, Maria Breijer, Brent C Opmeer, B WJ Mol, A Timmermans. Prediction models in women with postmenopausal bleeding: systematic review 2017
 26. Friberg E, Orisini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer. A meta analysis. *Diabetologia*. 2007 Jul;50(7):1365-74
 27. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Scientific Reports* 2017
 28. Opmeer BC, van Doorn HC, Heintz AP et al. Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding. *BJOG* 114(1), 51-58 (2007).
 29. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ et al. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 82(6), 564-569 (2003).
 30. Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 232-240.
 31. Kitson SJ, Evans DG, Crosbie EJ. Identifying High-Risk Women for Endometrial Cancer Prevention Strategies: Proposal of an Endometrial Cancer Risk Prediction Model. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017 Jan;10(1):1-13. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0224. Epub 2016 Dec 13.
 32. Aune D, Rosenbalt DA, Chan DS, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2015;26:1635-38

INFLUENCE OF SOCIO-ECONOMIC FACTORS ON THE NUMBER OF EXTRACTED TEETH AMONG THE POPULATION OF POLOG REGION IN THE REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA

Apostolova Gordana¹, Kokolanski Vlatko², Malenkov Hristian³, Elezi Rejhan³, Anastasovska Martina³

¹Faculty of Dentistry, Ss Cyril&Methodius University, Skopje, Department of Oral Surgery

²Faculty of Dentistry, Ss Cyril&Methodius University, Skopje

³A Master's degree student, Faculty of Dentistry, Ss Cyril&Methodius University, Skopje

Corresponding autor:

Gordana Apostolova, Faculty of Dentistry, Ss Cyril&Methodius University, Skopje, Department of Oral Surgery

gapostolova@stomfak.ukim.edu.mk

Mobile: 0038971320335

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 207-215

ABSTRACT

There is numerous data in social epidemiology about the impact of individual social status on personal health. Socioeconomic factors with greatest exogenous impact on individual health are: sociocultural (family, school, workplace, media availability) and socioeconomic (education, material resources, allocation of funds). Also, everyone has its own health potential, which depends on immunity, physical activity, nutritional habits, stress absorption and health behavior: diet, harmful habits, hygiene.

The aim of this research is to trace the dental health, as part of general health among the residents of Polog region, through the number of extracted teeth in each individual as well as current condition of the remaining teeth in correlation with the specified socioeconomic factors in addition with differences in gender, age, and ethnicity.

Based on all the mentioned parameters, an epidemiological study was carried out on the territory of Polog region, which included 305 subjects from the biggest municipalities (Tetovo and Gostivar) including nearest rural areas.

The obtained data showed that social class and education have a significant influence on the extracted teeth as well as the number of teeth remaining for extraction.

Key words: social status, education, extracted teeth, oral hygiene.

INTRODUCTION

The whole population in the world lives in organized societies that may have different characteristics and different levels of development.

According to numerous data in different countries, individual social status has a great impact on individual health. It is known that biological factors are the ones

which determine the occurrence of disease, but they are not the only ones and are complemented by the social environment of the individual. Poverty is considered as one of the most important determinants of health and disease, which is followed by the individual lifestyle presented through nutritional habits, physical activity, maintenance of oral hygiene and visits to the dentist.

Every country, even the most developed societies, faces

inequality in the health of individuals from different socioeconomic classes. According to researchers in different countries, there are different divisions of social categories that are determined according to different parameters, but still the basic parameters for determining social class are income, education and place of residence. Despite the significant decline in the incidence of tooth loss in the last two decades (1), socioeconomic inequalities as factors persist over time which are particularly emphasized in developing countries (2,3).

The correlation between the socioeconomic status and various health problems in the population is constantly illustrated on world level and there are many public debates about that held by relevant stakeholders. (4).

Similar to general health, oral health follows social moments. Oral health can be affected by individual responsibility on the one hand, which includes oral hygiene and dental visits, and by dental availability and socioeconomic factors on the other hand. (5).

However, there are studies from countries with higher standard, which have investigated the correlation between socioeconomic factors, individual behavioral factors, and oral health. For example, insufficient access to dental services explains poor oral health and periodontal disease symptoms among poor Swedish adults (6). Dental programs partly contribute to the increase in the number of healthy teeth in the lower social class in the United Kingdom (Donaldson). In contrast, lack of dental visits and oral hygiene were not associated with more extracted teeth in disadvantaged areas of Australia. (7).

Latin American countries still have a high prevalence of tooth loss (8). But there is a significant difference between them. Tooth loss is an important dental health problem that affects physical and psychosocial health as well as quality of life due to reduced chewing ability and limitation of social interaction (9,10).

The socioeconomic status of an individual is defined on the basis of several factors that are grouped into two groups: sociocultural (family, school, workplace, media availability) and socioeconomic factors (education, material resources, allocation of funds). These factors have the greatest exogenous influence on an individual with their own health behavior (physical activity, nutritional habits, harmful habits, maintenance of oral hygiene).

According to the study of Bayat, there are bigger possibilities for more tooth extractions and after that

replaced with dental prosthesis in poorer populations with lower levels of education. Tooth extraction is the method of choice among the poor population because this service is cheaper than dental treatment and is covered by mandatory social insurance. The study was made in Iran where dental care system is mostly private and health insurance does not provide adequate coverage for dental services (11)

Similarly, other comparative studies indicate more extracted teeth (12) not compensated by prosthetic fabrications (13) in low social classes in different countries.

Dental caries, as the most common reason for tooth extraction, is a worldwide problem, which is significantly greater in families with a low socioeconomic level, single parents or a low level of education. Low health levels are not simply a failure of health services, but are associated with

inadequate income, education and housing (14). High incomes increase opportunities to utilize health services and prevent disease. In contrast, low incomes influence the underutilization of health services due to reduced purchasing power for drugs and transportation costs. Families with lower economic capacity have a hard time meeting their basic needs. Because of that, they have a hard time providing health services. (15,16)

Many studies show that the prevalence of caries is higher in children who come from low social economic status. This is because children from these families consume a lot of cariogenic foods. Also, there is a lack of knowledge about dental and oral health, and they rarely make dental visits (17). This is usually due to various factors such as family isolation, inadequate finances, parental indifference, lack of appreciation for the value of oral health, and even lack of understanding by parents of the importance of oral health.

Health education can be one of the solutions for reducing the lack of information as a factor of health problems. Health education may change an individual habits (from harmful to beneficial ones) which positively affect their own health. (18).

Education level is a very influential factor on an individual attitudes towards healthy living. A person with a higher level of education will have better knowledge about health which affect his healthy living habits. Afrimelda states in his research that a person with a higher level of education, give higher attention to own dental health and vice versa, if someone has low or no education, then oral

health care is also at a low level.

The same opinion is conveyed by Silvia et al. 20 in 2014, according to which the higher level of education, the more the value of health is recognized, the individual is more easily employed and earns to meet health needs. On the other hand, lack of education will hinder the development of one's attitude towards newly recognized values.

Tooth loss can have a negative impact on an individual's quality of life regardless of age, because the prevalence of tooth loss has increased due to an aging population. For this reason, research is more based on studies that include older individuals. (21) They analyze the quality of nutrition, phonetic and aesthetic function, as well as the psychological and social well-being of the individual. (22). Tooth loss indicates an individual's concern for dental disease treatment, which is considered one of the most useful indicators of oral health status (23).

Social epidemiology has very low data from the field of dentistry, so the idea for such a research comes from there. The needs of conducting such studies in our country are much more significant. In addition, frequent changes in the healthcare system also reflect on health, even more so as an increasing number of dental services are paid for. (24)

The State Statistics Office of RNM determines the income indicator by quintiles according to the total income in the family on an annual level. (25) Calculation of the poverty parameter is based on the data on income in the family per member on a monthly level using the data from Laeken Household Indicators (LHI). According to the poverty indicator, the population belongs to 5 social classes (from 5000 to 30000 macedonian denars per family member monthly)

Numerous studies point on problems with oral health in the population in rural areas, which leads to the extraction of teeth without the possibility of their conservative restoration. Insufficient health information, access to state dental services, fear of dentist, diet rich with sugars and poor oral hygiene are cited as reasons. (26)

AIM

Guided by the available knowledge from social epidemiology, which is very low in relation with the number of extracted teeth in the population of Republic of North Macedonia (RNM), we determined the objectives

of this research: to determine a correlation between socioeconomic and sociocultural factors as exogenous factors (income, education, place of residence, proximity to a dental facility) and health behavior (visiting a dentist, maintaining oral hygiene, diet, BMI) as an endogenous factor on the number of extracted teeth and teeth remaining for extraction in the population, supplemented by differences in sex, age, ethnicity.

MATERIAL AND METHOD

For this research, we created an epidemiological study in which socioeconomic indicators (income, education, place of residence, proximity to a dental facility), hygiene and health habits of interest to the study (brushing teeth and regular visits to the dentist, nutritional habits, BMI) were noticed, as well as their influence on the number of extracted teeth and the number of remaining teeth with an indication for extraction.

The research sample included a total of 305 respondents, proportionally distributed in the biggest municipalities (Tetovo and Gostivar) including nearest rural areas, distributed in percentage terms according to the number of residents in each.

The research was conducted over a period of 2 years in various dental facilities (Health Center, Polyclinic, Dental office) on the territory of each municipality. The research team conducted a random survey of the respondents, which allowed us to obtain data for the survey questionnaire, which was completed with their consent. The questionnaire contained all the data needed for the research:

1. Socioeconomic indicators (place of residence, education, income)
2. Sociocultural factors (infrastructural and media connection, proximity to a dental office)
3. Health potential (physical activity, nutritional habits, BMI)
4. Health behavior (harmful habits, maintenance of oral hygiene, regular visits to the dentist).

The clinical examination was performed by a member of the research team with a single-use instruments in a Clinical Center, Health Center or dental office in the municipality that accepted cooperation with the team. Data on the number of teeth missing in the oral cavity and remaining teeth diagnosed for extraction were recorded

in the questionnaire.

All patients with serious disorders of general health (unregulated diabetes, unregulated blood pressure and serious cardiovascular disorders, liver diseases, hematological diseases, malignant processes in the body) that may affect the quality of life and teeth condition of the individual were excluded from the research.

The statistical analysis of the data obtained from the research was done in the statistical program SPSS 23.0. Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro Wilk's test were used to test the normality of data distribution. Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis test were used to compare the number of extracted teeth and teeth to be extracted in terms of gender, nationality, place of residence, education, visits to the dentist and present chronic diseases.

Spearman's rank correlation coefficient was used to examine the correlation between the number of extracted teeth and teeth to be extracted with age, BMI, social status, and proximity to the dental office.

RESULTS

From 305 surveyed respondents, aged by 18-82 years, 166 were male and 139 were female, which indicates the homogeneity of the sample in terms of gender.

The total number of extracted teeth in our sample from

Polog region was 1988 and the total number of teeth for extraction 364. The average number of extracted teeth was 6.4 ± 7.3 , the average number of teeth for extraction was 1.2 ± 2.3 . According to the median value, half of the respondents had more than 4 extracted teeth, but they had no teeth for extraction.

The average number of extracted teeth was 6.29 ± 6.8 and 6.51 ± 7.8 , respectively in the group of male and female subjects, which indicates statistical insignificance in relation to the

gender parameter. The average number of teeth for extraction was 1.62 ± 2.8 in the group of male subjects, 0.84 ± 1.8 in the group of female subjects which is also statistically insignificant.

The structure of the research sample in terms of nationality was 51.15% Albanians, 33.77% Macedonians, 13.11% Turks and 1.98% Gypsies.

The comparison of the number of extracted teeth between different nationalities, made with the post-hoc analysis, showed an insignificant difference in relation to the number of extracted teeth in the different groups. (Table 1) Regarding the remaining number of teeth for extraction, the difference is statistically significant between members of Gypsies and all other nationalities with $p=0.049$, where the remaining number of teeth for extraction is 2,5 on average.

Table 1. Extracted teeth between different nationalities

Extracted teeth						
region	Nationality	Statistical parameters				p-level
		n	mean \pm SD	min- max	median (IQR)	
Polog	Albanians	156	6.05 ± 6.5	0 - 29	4 (1 - 9)	H=3.5 p=0.32
	Macedonians	103	6.58 ± 8.4	0 - 32	4 (0 - 9)	
	Turks	40	6.57 ± 7.7	0 - 28	4 (1.5 - 7)	
	Gypsies	6	11.67 ± 8.2	0 - 25	11.5 (8 - 14)	
Teeth for extraction						
region	Nationality	Statistical parameters				p-level
		n	mean \pm SD	min- max	median (IQR)	
Polog	Albanians	156	1.17 ± 2.6	0 - 18	0 (0 - 1.5)	H=7.9 *p=0.0475 3vs4 *p=0.049
	Macedonians	103	1.25 ± 1.9	0 - 11	0 (0 - 2)	
	Turks	40	1.0 ± 2.3	0 - 11	0 (0 - 1)	
	Gypsies	6	2.17 ± 2.1	0 - 4	2.5 (0 - 4)	

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney test Z(Mann-Whitney test) * $p < 0.05$,

According to the place of residence, 230 (75.41%) were from urban areas, and 75 (24.59%) from rural areas. Place of residence had not a significant effect on the number of extracted teeth and teeth to be extracted ($p=0.34$ and

p=0,4).(Table 2)

Table 2. Number of extracted teeth according to place of residence

Extracted teeth						
Region	Living place	статистички параметри				p-level
		n	mean ± SD	min- max	median (IQR)	
Polog	Urban	230	6.03 ± 6.9	0 - 32	4 (1 - 9)	Z=0.96 p=0.34
	Rural	75	7.57 ± 8.6	0 - 32	5 (1 - 11)	
Teeth for extraction						
Region	Living place	Statistical parameters				p-level
		n	mean ± SD	min- max	median (IQR)	
polog	Urban	230	1.15 ± 1.9	0 - 11	0 (0 - 2)	Z=0.8 p=0.4
	Rural	75	1.33 ± 3.3	0 - 18	0 (0 - 2)	

Z(Mann-Whitney test)

Education level has not a significant influence on the number of extracted teeth for p=0.59. Respondents with lack of education and with primary education have a significantly higher number of teeth for extraction than respondents with higher education (p<0.0001, p=0.0026, respectively).(Table 3)

Table 3. Extracted teeth ad teeth for extraction according to education

Extracted teeth						
Region	Education	Statistical parameters				p-level
		n	mean ± SD	min- max	median (IQR)	
Polog	Without	12	8.67 ± 7.7	0 - 20	7.5(1 - 15.5)	H=0.6 p=0.59
	Primary	42	7.48 ± 8.3	0 - 29	4.5(1 - 8)	
	High school	137	6.54 ± 7.7	0 - 32	4(1 - 9)	
	faculty	114	5.62 ± 6.5	0 - 32	4 (1 - 8)	
Teeth for extraction						
Region	Education	Statistical parameters				p-level
		n	mean ± SD	min- max	median (IQR)	
Polog	Without	12	1.67 ± 3.5	0 - 10	0 (0 - 1)	H=9.2 *p=0.027 3vs4 *p=0.047
	Primary	42	1.52 ± 3.2	0 - 18	0 (0 - 2)	
	High school	137	1.31 ± 1.9	0 - 11	0 (0 - 2)	
	faculty	114	0.88 ± 2.3	0 - 18	0 (0 - 1)	

H(Kruskal-Wallis test); post-hoc Mann-Whitney test

*p<0.05,

The mean value of the number of extracted teeth in the group without education is 7.5, in the group with primary education 4.5, in the group with high school education 4 and with higher education was also 4. Regarding the number of teeth for extraction, half of the subjects in all education groups do not have teeth for extraction. The income indicator determines the individual's affiliation to one of social classes that

differ from each other in terms of hygiene habits and the attitude towards taking care of their oral health. (Table 4)

The State Statistics Office determines the social economic status by quintiles according to the total income in the family on an annual level. Calculation of the poverty parameter is based on the data on income in the family per member on a monthly level using the data from Laeken Household Indicators (LHI). According to the poverty indicator, the population belongs to 5 social classes (class 1 0-5000; class 2 5001-10 000; class 3 10 001-15 000; class 4 15 001-20 000; class 5 over 20 000 macedonian denars per family member).

Table 4. Division of the sample by social classes

Polog region N=305	
External factors	
Social classes n (%)	
income per member 0 - 5000 denars	
income per member 5001 - 10000 denars	68 (22.29)
income per member 10001-15000 denars	81 (26.56)
income per member 15001-20000 denars	78 (25.57)
income per member >20000	44 (14.43)
	34 (11.15)

Among the members of social class 1, the highest percentage of respondents who

do not visit a dentist (due to lack of habit or financial means) is observed, and according to that, they have on average the highest number of extracted teeth and present teeth with an indication for extraction. On the other hand, lack of funds leads to worry and loss of motivation to maintain oral hygiene.

Subjects who regularly visit a dentist compared to subjects who do not visit a dentist had a significantly lower number of extracted teeth ($p < 0.0001$). The number of teeth for extraction, do not show statistical significance between the groups. Respondents who visit a dentist once or twice a year have an average of 5.05 ± 5.7 or 2.14 ± 3.1 extracted teeth, median of 1 /3 teeth respectively. Respondents who do not visit a dentist have an average of 9.06 ± 8.6 extracted teeth, with a median of 7 teeth. (Table 5)

Table 5. Extracted teeth and teeth for extraction according to visit a dentist

Extracted teeth						
Region	Visit a dentist	Statistical parameters				p-level
		n	mean \pm SD	min- max	median (IQR)	
POLOG	never	139	9.06 ± 8.6	0 - 32	7 (3 - 13)	H=46.0 *** $p=0.00000$ 1vs2 *** $p=0.00014$ 1vs3 *** $p=0.00000$ 2vs3 *** $p=0.00297$
	Once a year	117	5.05 ± 5.7	0 - 26	3 (1 - 7)	
	Twice a year	49	2.14 ± 3.1	0 - 12	1 (0 - 4)	
Teeth for extraction						
Region	Visit a dentist	Statistical parameters				p-level
		n	mean \pm SD	min- max	median (IQR)	
POLOG	never	139	1.33 ± 2.1	0 - 10	0 (0 - 2)	H=2.9 $p=0.24$
	Once a year	117	1.04 ± 2.4	0 - 18	0 (0 - 1)	
	Twice a year	49	1.16 ± 2.9	0 - 18	0 (0 - 1)	

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney test

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ *** $p < 0.0001$

Respondents who visit a dentist once or twice a year have an average of $1.04 \pm 2.4/1.16 \pm 2.9$ teeth for extraction, while respondents who do not practice visiting a dentist have an average of 1.33 ± 2.1 teeth for extraction.

The number of extracted teeth significantly correlates with age, body mass index and oral hygiene ($p < 0.0001$). According to the value of Spearman's coefficient, the correlation between the number of extracted teeth with age and BMI was positive, direct ($R=0.659$, $R=0.281$), while the correlation between the number of extracted teeth and oral hygiene was negative, indirect ($R = -0.347$). It shows that the number of extracted teeth increases with increasing age and body mass index and decreases with increasing frequency of daily maintenance of oral hygiene.(Table 6)

Table 6. Correlations with different variables

Polog region N=305		
CORELATIONS		
variable	Spearman R	p-level
Екстрахирани заби		
Age	0.659	***0.00000
Sociala class	-0.005	0.9
BMI	0.281	***0.000001
Oral hygiene	-0.347	***0.00000
Distance of dental office	0.0195	0.73
Заби за екстракција		
Age	0.195	***0.0006
Sociala class	0.114	*0.046
BMI	0.125	*0.029
Oral hygiene	-0.168	**0.0033
Distance of dental office	0.1125	*0.049

The number of teeth for extraction significantly correlates with age, social class, body mass index, oral hygiene, and proximity to the dental office ($p < 0.0001$). According to the value of Spearman's coefficient, the correlation between the number of teeth for extraction with age, BMI and the distance to the dental office was positive, direct ($R = 0.159$, $R = 0.125$ and $R = 0.01125$ respectively), while the correlation between the number of teeth for extraction and while the correlation between the number of teeth for extraction and oral hygiene was negative, indirect ($R = -0.168$). It shows that the number of teeth for extraction increases with increasing age, body mass index and the distance to the dental office and decreases with increasing frequency of daily maintenance of oral hygiene.

DISCUSSION

Social epidemiology is a relatively new branch of epidemiology whose task is to evaluate how the social status of an individual affects his own health. (27) Numerous factors affect oral health as part of an individual's overall health. If we note that the most common reason for tooth extraction is caries and its complications, then the promotion of health habits and maintenance of oral hygiene should be an imperative in every society.

Our research was carried out for each social economic indicator individually, and on the other hand, extracted teeth and the presence of teeth for extraction were tracked as leading parameters for the state of oral health,

analogous to the study by Gilbert GH, Duncan RP, Shelton BJ.28

The place of residence affects our two examined parameters. The population from urban area has a larger number of extracted teeth, and fewer teeth for extraction, which indicates the fact that they do not visit the dental office for the purpose of treatment and prevention, but for tooth extraction (Table 2). The population from rural areas has a significantly higher number of teeth for extraction, which indicates that all therapeutic possibilities have already been exhausted, that all past stages of the tooth have been missed in relation to the possibility of a wider therapeutic approach. In that regard, regardless of the place of residence, the number of lost teeth is the same in both groups. (29).

From all socioeconomic indicators, education is one of the most stable because it is acquired in the early life period and has a long-term effect on the way of life of the individual (30)

Higher education is associated with regular brushing of teeth and regular visits to the dentist, which in turn leads to a decrease in the number of extracted teeth and the number of teeth for extraction among respondents with higher education (Table 3). When we talk about education, we should also mention the data from the research of Teodora T. 31 where it is emphasized that among the younger respondents, the key is the education of their parents who impose the health culture in the family.

The income indicator determines the individual's affiliation to one of social classes that differ from each other in terms of hygiene habits and the attitude towards taking care of their oral health. (Table 4)

Among the members of social class 1, the highest percentage of respondents who do not visit a dentist (due to lack of habit or financial means) is observed, and according to that, they have on average the highest number of extracted teeth and the teeth present with an indication for extraction. On the other hand, lack of funds leads to worry and loss of motivation to maintain oral hygiene. We will compare our results with the research of Neto JM, Nadanovsky P.32 who made research in one company with provided dental care for its employees, where the most teeth for a period of 2 years were extracted among the lowest social classes. These findings are consistent with the findings obtained in our research. The inequality of social classes causes health inequalities, which of course refers to the oral

health of an individual (respondents with the lowest education have the worst oral health) and, on average, the highest number of extracted teeth.

The number of teeth extracted and the number of teeth for extraction significantly correlate with age, body mass index, oral hygiene, and proximity to a dental office. (Table 6) How older patients are the more teeth they have extracted. What is worrying is the excessive body weight that correlates with our parameters which can be interpreted with carelessness about health in general and insecurity in social contacts according to the findings of Kabat W33.

Lack of oral hygiene is the most significant factor for tooth loss, and it is associated with low education, insufficient health awareness or lack of funds for health care.

From the presented data it can be concluded that:

- The level of education is a direct participant in the formation of habits of visiting a dentist and regular dental hygiene, which indirectly leads to a negative correlation with the number of teeth with an indication for extraction

- The lowest social categories have the highest number of extracted teeth and teeth with an indication for extraction

These conclusions should be used in order to act on the risk factors, while seeking corrections in the health policy for the dental protection of the population and raising awareness of dental health by all relevant factors who are responsible for that problem in the entire territory of the Republic of North Macedonia.

Statement of conflict of interest: None declared

BIBLIOGRAPHY

1. Elani HW, Harper S, Thomson WM, Espinoza IL, Mejia GC, Ju X, et al. Social inequalities in tooth loss: a multinational comparison. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2017;45:266-74
2. Haag DG, Peres KG, Balasubramanian M, Brennan DS. Oral conditions and health-related quality of life: a systematic review. *J Dent Res.* 2017; 96:864-74. Seerig LM, Nascimento GG, Peres MA, Horta BL, Demarco FF. Tooth loss in adults and income: systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015;43:1051-9.
3. Ghorbani Z, Peres KG. Is the association between socioeconomic status and nonreplaced extracted teeth mediated by dental care behaviours in adults? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2015;43(6):532-9
4. Hafeman DM, Schwartz S. Opening the Black Box: a motivation for the assessment of mediation. *Int J Epidemiol* 2009;38:838-45.
5. Watt RG, Sheiham A. Integrating the common risk factor approach into a social determinant's framework. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012;40:289-96.
6. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:126.
7. Vettore MV, Rebelo Vieira JM, F F Gomes J, Martins NMO, Freitas YNL, Lamarca GA, Rebelo MAB. Individual- and City-Level Socioeconomic Factors and Tooth Loss among Elderly People: A Cross-Level Multilevel Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):2345.
8. Ferreira et al. Education and income-based inequality in tooth loss among Brazilian adults: does the place you live make a difference? *BMC Oral Health (2020)* 20:246
9. Schulz M, Kunst AE, Brockmann H. High educational attainment moderates the association between dental health-care supply and utilization in Europe. *Eur J Oral Sci.* 2016;124:52-61
10. Bayat F, Vehkalahti MM, Murtomaa H, Tala H. Why do adults entitled to free or highly subsidized dental services select fully out-of-pocket-paid care? *Community Dent Oral Epidemiol* 2010;38:88-95.
11. Bernab E, Marcenes W. Income inequality and tooth loss in the United States. *J Dent Res* 2011;90:724-9.
12. Mundt T, Polzer I, Samietz S, Grabe HJ, Messerschmidt H, D€oren M et al. Socioeconomic indicators and prosthetic replacement of missing teeth in a working-age population-Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Community Dent Oral Epidemiol* 2009;37:104-15.
13. Freeman R. Communicating with children and parents: recommendations for a child-centered approach for paediatric dentistry. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9(S1):16-22
14. Ravidà A. et al. Using periodontal staging and grading system as a prognostic factor for future tooth loss: A long-term retrospective study. *J Periodontol.* 2020;91(4):454-461.
15. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent.* 2018;68:10-18

17. Saravanan S, Madivanan I, Subashini B, Felix JW. Prevalence pattern of dental caries in the primary dentition among school children. *Indian J Dent Res.* 2005;16(4):140-6.
18. Aida J. et al. The different effects of vertical social capital and horizontal social capital on dental status: A multilevel analysis. *SocialScience&Medicine* 2021;69(4): 512-518
19. Afrimelda, A., & Retnaningsih, E.. Performance prediction model of program managers in achievement of tb case detection rate in selatan sumatra province. *Journal of Human Development* 2013;7(2):37-49
20. Silvia, Anitassari & Endang, Nina Rahayu. (2014). The relationship between the frequency of brushing teeth with the level of dental and Dental Health Journal of Aceh 13 oral hygiene of public elementary school students in the subdistrict of Palaran, Samarinda, East Kalimantan province. *Dental journal.* Vol 38. P 88-90.
21. Cooray U. et all. Importance of socioeconomic factors in predicting tooth loss among older adults in Japan: Evidence from a machine learning analysis. *SocialScience&Medicine* 2021;291:114486
22. James SL et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(101): 178-185
23. Kassebaum NJ et al. Global burden of severe tooth loss: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2014 Jul;93(7 Suppl):20S-28S
24. Ивановски К., Коколански В., Пешевска С. Концепт вршења стоматолошке здравствене делатности с посебним освртом на мрежу стоматолошких установа у Републици Македонији. *Здравствен азаштита*, 2013;17(3):12-7
25. Државен завод за статистика на РМ. Лаекен индикатори за сиромаштија во 2011.бр4.1
26. Deolia SG, Kela KS, Sawhney IM, Sonavane PA, Nimbalkar G, Reche A. Evaluation of oral health care seeking behavior in rural population of central India. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(2):886-891.
27. Крстевски Дарко, Влијанието на начинот на животот и социоекономскиот статус врз пародонталното здравје.(магистерски труд) *Стоматолошки факултет Скопје.* 2013
28. Gilbert GH, Duncan RP, Shelton BJ. Social determinants of tooth loss. *Health Serv Res.* 2003;38(6 Pt 2):1843-62.
29. Borell et.al. Factors influencing the effect of race on established periodontitis prevalence. *J Public Health Dent.* 2003; 63:20-9
30. Boillot A et al. Education as a predictor of chronic periodontitis. A systematic review with meta-analysis population-based studies. *PlosOne* 2011;6(7):e21508
31. Teodora Timiș, Socioeconomic status and oral health. *The Journal of preventive medicine* 2005; 13 (1-2): 116-121
32. Neto JM1, Nadanovsky P. Social inequality in tooth extraction in a Brazilian insured working population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007 Oct;35(5):331-6.
33. Kabat W. The reasons of tooth extraction taking into consideration the social economic status during changes in the public health service in the West-Pomeranian voivodeship. *Ann Acad Med Stetin.* 2008;54(1):127-35.

REHABILITATION IMPACT ON THE ARTICULATION OF CHILDREN WITH A COCHLEAR IMPLANT

Besim Zeqiri^{1,2}, Lence Miloseva¹

University Goce Delcev Stip, Faculty of Medical Sciences

ENT University Hospital, Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 216-224

ABSTRACT

Background: Improving the articulation of children who have permanent or profound hearing loss simply does not come with cochlear implantation alone. Coherent, careful and comprehensive rehabilitation is required to achieve complete success.

Objective: The aim of this study is to show that rehabilitation is important for improving the articulation of children with a cochlear implant.

Material and methods: This study is a prospective and interventional clinical study involving 12 children with a cochlear implant from different socio-economic families.

Results: In first-born pediatric patients with CI after rehabilitation, less voice disorders and less voice deviations were detected compared to second-borns. All the second-born children were found to have very poor language production, language comprehension and vocabulary significantly below their age and poor articulation, that is, severe voice disorder. The degree of voice disorder is lower in children who went to rehabilitation for a longer period of time. Apart from weekly rehabilitation treatment frequencies, no other characteristics of the pediatric CI patients included in the study showed significance for predicting rehabilitation impact on articulation.

Conclusion: The results do not confirm a significant rehabilitation impact on the articulation of pediatric patients with CI.

Key words: children, patients, cochlear implant, rehabilitation, articulation.

INTRODUCTION

Many children in many different countries have been identified as having permanent or profound hearing loss. Today in the world 5% of the world's population or 430 million people face hearing loss, and of them 34 million are children. The number is constantly growing, and by the end of 2050 it is expected that there will be 700 million people in the world with severe impairment or complete hearing loss, of which about 55 million are expected to be children (WHO, 2023).

Deafness is a serious problem, because it entails many unwanted consequences and significantly affects the

quality of life of the child. Hearing loss can affect language learning and acquisition, as a lack of speech perception can also affect speech understanding, cognitive development, emotional stability, (Ali & O'Connell, 2007), physiological functions, psychological state (Contrera et al., 2015), psycho-social adjustment and finally, on the overall health and well-being of these children (Punch & Hyde, 2011).

Cochlear Implant (CI)

A widely used hearing improvement technique in clinical practice is CI. A CI is a special high-tech electronic device that is surgically placed in the inner ear and aims to

provide a sense of sound for profoundly deaf or severely hard of hearing people (NIDCD, 2013). It is intended to perform the function of damaged or absent cochlear hair cells and works by direct electrical stimulation of auditory nerve fibers.

Figure 1 shows CI and briefly explains how it works.

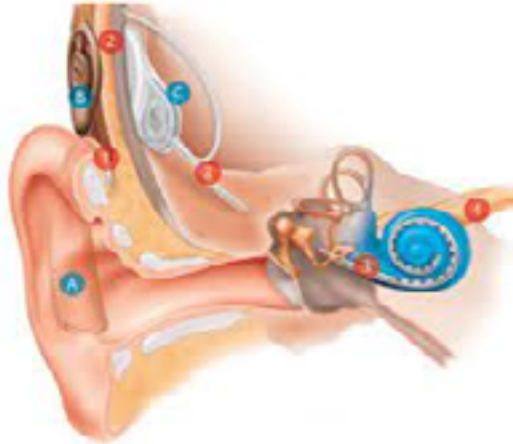


Figure 1. Parts of a cochlear implant and how it works

1. The microphone collects the sound and the sound processor (A) analyzes it and encodes it into a digital code.
2. The sound processor transmits the digitally encoded sound through the cable (B) to the implant (C) under the skin.
3. The implant converts the digitally encoded sound into an electrical signal and transmits it to an array of electrodes placed in the cochlea.
4. The implant's electrodes stimulate the auditory nerve fibers in the cochlea, which transmit sound signals to the brain to trigger the sensation of hearing (MedStar Health, 2022).

Many hearing-impaired children benefit significantly from CIs and advanced speech processing strategies (Levine et al., 2016), so cochlear implantation is considered one of the best options for returning such patients to the world of sound (Hanvey et al., 2016), and is particularly significant because it is considered a viable therapeutic option in cases of children with severe bilateral sensorineural hearing loss, who have not previously shown benefits from the use of other hearing aids (Lachowska et al., 2010; Santos et al., 2011; Steven et al., 2011). Audiologists believe that CI is a great medical and engineering success that is more compatible with the human nervous system compared to any other prosthesis

(Samadi, 2003) and allows the child to recognize speech sounds more easily, and oral language acquisition occurs faster and with less stress (Costa, Bevilacqua & Amantini, 2005). There is also an accepted opinion that CIs improve speech perception, have a positive effect on articulation (Kelsall et al., 2021), improve the hearing threshold of these children, allow them to better understand both speech and language (Spencer, 2003) and improve the quality of their life in general.

However, CI does not cure deafness, but provides a sense of hearing with the necessary quality for the perception of speech sounds (Costa, Bevilacqua & Amantini, 2005). Therefore, evaluating the effects of CI is a complex task. It is not enough just to implant a CI, but the post-operative rehabilitation process is just as important. The implant itself must be supported by a series of other activities, which will first support and then accelerate the learning process, in order to give a positive result on the articulation of these children. Therefore, special rehabilitation is needed to further develop the speech skills of children with a cochlear implant (Tye-Murray, 2009).

Rehabilitation

Once the child recovers from implantation and the CI is activated, the real journey begins. Consistent voice support with CI programming is required to ensure that the speech processor program is optimized and the implant is working properly. In addition, the child must receive early intervention treatments, which will focus on teaching the child how to associate his articulation with the auditory information he will receive from the CI. The process of rehabilitation of implanted children is complex and requires comprehensiveness in terms of methods, time of initiation and duration of rehabilitation, as well as in terms of the persons involved. The goal of rehabilitation is to ensure well-functioning communication in the family, in preschool and school age and later in life.

Because children missed much of the verbal content before CI, and because they rely more on nonverbal cues during interaction (Most & Aviner, 2009), methods related to visual information are needed to influence auditory performance. Thus, children will begin to integrate auditory and visual modalities, which can help facilitate the rehabilitation process between the interaction of the auditory lexicon and the visual lexicon. To strive to catch up with their peers, for children aged 2 to 3 years, the ideal

rehabilitation approach is the auditory-verbal listening approach, and for older children pronunciation training is necessary (Sichang & Rui, 2005). Using music, speech therapy and auditory training for correct articulation, teaching based on stories, creative play, are significant interventions in the rehabilitation of children with a cochlear implant. In this article it was imperative to consider how children with cochlear implants integrate both verbal and non-verbal inputs in speech perception and production.

Age at implantation is one of the main factors in the variability of rehabilitation outcomes on children's articulation (Boons et al., 2012). Many researchers who have studied the articulation abilities of implanted children at different ages support the idea that the earlier the implantation is done, the better the child's articulation development (Karovska Ristovska, 2021). They claim that implementation before 24 months of age improves articulation development in children (Colin et al., 2017) and that at the age of 18 months, the outcome is better than later (Gillis, Schauwers & Govaerts, 2002), and that implantation between 12-18 months of age increases the immediate outcome even more on the child's articulation in relation to later (Ali & O'Connell, 2007). Other researchers confirm this view when they claim that there is no statistically significant difference between typically developing children and children with cochlear implants for language comprehension and production after 4-7 years of age (Geers, Nicholas & Sedey, 2003). Hence, it seems very clear that the age of implantation is important for the linguistic behavior of the child.

Lack of auditory input from the environment and speech in early childhood disrupts the normal development of the auditory system and hinders the development of speech and language abilities (Thabet & Said, 2012). Therefore, contacts with others are also important in the process. First, family members, and other close adults, and then peers, whereby the child gradually develops a sense of self in relation to the psycho-social and physical world (Stern, 2000). The quality of the child's interaction with the family depends on several socio-economic factors, such as: socio-economic status (parents' employment - shorter time for interaction with children, income in the family - a requirement for visits to professionals and provision of quality treatments for the child, number of children and number of members in the family - a large family is a prerequisite for less care than a child with

CI, education of parents - ignorance of parents about the benefits of CI can result in late implementation, a difficult rehabilitation process and the possibility of articulatory failure and etc. Success in rehabilitation largely depends on the commitment of the family and the family environment in which the child with CI develops.

Loneliness and lack of friendships lead to difficulties in communication, especially with other children (Cook et al., 2008). It can be noted that regular contact and interaction with peers allows children with CI to acquire articulation skills (Frønes, 1995). These auditory skills are essential to the production and development of speech and are seen as a natural result of incidental learning in everyday life situations (Bevilacqua & Formigoni, 2005). These contacts are especially important because children learn through play, and do not perceive the learning process as seriously as with adults.

But, articulatory training is also needed to optimize the use of auditory plasticity and the learning of speech patterns. It is necessary to continue and supplement the natural model of communication, which further develops children's communication skills (Tait, De Raeve & Nikolopoulos, 2007). In this direction, experts make a special contribution. In many cases, the task of the speech therapist is to convince the parents that post-implantation rehabilitation is crucial for the further social and emotional development of their child and that their role in the process of articulation development is vital for their child. In addition, the speech therapist is the person who most expertly teaches and helps the child, with which speech therapy participates with 54% of the impact of rehabilitation on the child's articulation (Moradi et al., 2021).

There are other aspects that should be taken into account, especially when the child has other comorbid conditions besides hearing loss. Each disability that is added to the deafness will present different characteristics that will affect the rehabilitation of the child's articulation.

OBJECTIVE OF THE STUDY

The main goal of the study is to identify, through the final results of the rehabilitation, the post-implantation parameters as accelerators of the success of the rehabilitation of children with a cochlear implant in the Republic of North Macedonia.

METHODS

Each rehabilitation session included activities designed to encourage the development of the child's age- and disorder-appropriate listening and speaking skills, as well as ongoing assessment of the child's adaptation to rehabilitation goals and ongoing monitoring and evaluation of the child's articulation achievements.

Study Population

In this study, the performance of 12 children with CI involved in rehabilitation treatments with different rehabilitation approaches was tested. The children are patients of PHI Institute for Rehabilitation of Hearing, Speech and Voice - Skopje, from where consent was obtained to conduct the study. The children were previously examined at the Ear, Nose and Throat Clinic in Skopje and they meet the criteria for participation in the study from several aspects.

Criteria for inclusion in the study

- • Neurological findings;
- • Audiometry;
- • ENT finding;
- • BERA (objective audiometry);
- • Assessment by a child psychiatrist regarding psychiatric disorders;
- • Psychological findings, assessment of mental functions;
- • Permission from parents to participate.

Exclusion criteria from the study

- • adult patients;
- • patients with postlingual hearing loss and
- • pediatric patients without parental permission to participate in the study.

Parameters Evaluated

Preoperative and postoperative parameters were evaluated. Preimplantation parameters, in the form of preoperative factors, are:

1. age at implantation;
2. gender;
3. time spent in deafness;
4. child born in order;
5. place of residence;
6. monthly income in the family;

7. level of education of the parents and
8. parents' hearing condition.

Postoperative factors:

1. time the child spends in social interaction;
2. time of starting rehabilitation in relation to cochlear implantation;
3. duration of rehabilitation process and
4. frequency of rehabilitation process.

Evaluated Achievements

Articulation achievements in pediatric CI patients were assessed in four ways. They are:

1. language production - average sentence length;
2. language comprehension and vocabulary;
3. the voice disorder and
4. the type of voice deviation.

Instruments for evaluation of rehabilitation effects

Achievements in articulation in pediatric patients with CI were evaluated with three tests. They are:

1. Mean length of utterance (MLU) - a simple measure of a child's syntactic development. It represents the ratio of total word turnover to total sentence turnover. For this test it is important to know the age of the child and determine the MLU, and then compare the result with their equivalent in the table of Miller (1981).
2. Peabody III - pictorial speech test, which is one of the most commonly used standardized tests. The test is individually administered and is designed for individuals ages 2-6 to individuals over 90 years of age. The test screens patients' speaking abilities and measures receptive and expressive speech achievement (Dunn & Dunn, 1997). It is easy to use after studying the manual. Administration time is relatively quick and scoring is simple. After the raw scoring, the results are compared with the norms and standards of the test.
3. Articulation test - based on Dj's Global Articulation Test of Kostić and S. Vladislavljević (Petrić, 2018) and adapted to Macedonian language (Sinadinovska, Ristova & Sinadinovski, 1990). With it, the number, type and degree of damaged voices can be detected, and in general, it tells us which voices in the child deviate from the desired pronunciation. The original test contains 30 words, while our test contains 31 words (for each letter of the alphabet). Words can be shaped according to the speaking area. So for example, in the original test for the

voice b is the word grandmother, and the same is used in our case, but for the voice h the original test uses the word forehead as opposed to eyes in our test. If the word contains two identical sounds, only the pronunciation of the first sound is evaluated. The word can be repeated 2-3 times, and the most appropriate pronunciation is noted. The sum of good, borderline and damaged or missing voices is scored. With this test, in addition to the evaluation of the phonemic structure, the quality of the pronunciation of each voice is also analyzed.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample data were statistically processed with the statistical program SPSS version 26. First, the sample characteristics expressed as mean±SD for continuous variables and as numbers and percentages for categorical variables were analyzed. Correlations between the characteristics of pediatric patients and their articulatory abilities were examined with Pearson correlation and Knedall's tau-b (according to the type of variables), while their predictive power was examined with Linear Regression (for MLU) and Ordered Logistic Regression (for Peabody III results and the articulation test). All tests were conducted at a 95% confidence interval and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Characteristics of the sample

Initially, the study was planned to include 40 children from Institute for Rehabilitation of Hearing, Speech and Voice - Skopje, but since only 12 parents gave their consent, the sample was reduced to 12 children. Sample characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Patient Characteristics

Age, y	8.75±2.958
Gender: male, n (%)	6 (50)
Age of CI, y	4.17±1.267
Period of deafness, y	4.05±1.642
Child in order: first, n (%)	8 (66.7)
Child in order: second, n (%)	4 (33.3)
Environment: urban, n (%)	5 (41.7)
Environment: rural, n (%)	7 (58.3)
Income in the family, €	579.17±279.169
Parents' education: primary/4 years, n (%)	1 (8.3)

Parents' education: high/high, n (%)	3 (25)	
Parents with impaired hearing, n (%)	0 (0%)	
Social interaction of the child, h	7.58±1.832	
Starting rehabilitation before CI, y	0.25±0.452	
Rehabilitation period, y	4.33±2.015	
Frequency of rehabilitation treatments per week, n	2.67±0.888	
Duration of rehabilitation per week, min	123.75±43.439	
Results		
Language production, min	1.650±0.8857 (1-4.0)	
Language comprehension and vocabulary, n (%)	Expressed under the age	10 (83.3)
	Under the age	1 (8.33)
	Equivalent to age	1 (8.33)
Voice disorder, n (%)	Bad articulation	6 (50)
	Partially good articulation	6 (50)
	Good articulation	0 (0)
Type of voice deviation, n (%)	Omission	5 (41.6)
	Substitution	1 (8.3)
	Omission and substitution	4 (33.3)
	Omission, substitution and distortion	2 (16.7)

The sample consists of the same number of male and female respondents, i.e. 6 each (50%). The age of the sample is 8.75±2.958 years, and the youngest patient is 6 years old (4 patients or 33.3%), and the oldest is 15 years old (1 patient or 8.3%). The age of CI is 4.17±1.267 years (the youngest patient was 2 years old and the oldest was 6 years old), while the period of deafness in children is 4.05±1.642 years. The longest period of deafness is 6 years (3 patients or 25%), and the shortest is only 1 year (1 patient or 8.3%). The majority of the sample lives in rural areas, namely 7 (58.3%), and 5 (41.7%) in urban areas. According to the income of the family, the patients differ significantly, ranging from only 200 € (1 patient or 8.3%) to 1000 € (3 patients or 25%). Average incomes across the sample are €579.17±279.169. In terms of education, it varies considerably. In 1 patient (8.3%), the parents had completed 4 years of primary education, and in most cases, in 3 patients (25%), both parents had a higher education. 2 patients each (16.7%) have parents with completed primary or primary, secondary and secondary education and secondary and higher education. No patient has a hearing-impaired parent. Patients spend an

average of 7.58 ± 1.832 hours per day in social interaction, and the minimum determined time is 4 hours (1 patient or 8.3%) and the maximum time is 10 hours (2 patients or 16.7%). Only 3 patients (25%) started the rehabilitation process 1 year before CI, while the remaining 9 (75%) immediately after implantation. The average period of starting rehabilitation for the sample is 0.25 ± 0.452 years. Patients undergo rehabilitation for an average of 4.33 ± 2.015 years. The shortest rehabilitation lasted only 1 year, while the longest rehabilitation lasted 8 years (in 1 patient or 8.3%). The patients went to rehabilitation treatments an average of 2.67 ± 0.888 times a week, and the duration of these weekly treatments was 123.75 ± 43.439 minutes. Even half of the patients went to rehabilitation twice a week, with treatments lasting 90 minutes, while 1 patient stands out from the group with 5 treatments and 225 minutes a week.

The length of language utterance in children 1.650 ± 0.8857 minutes, and the results range from 1.0 in 4 children (33.3%) to 4.0 in 1 child (8.3%). In most of the children, the language comprehension and vocabulary was clearly below their age (10 or 83.3%), and in one of them (8.3%) the results were below the age and equivalent of the age. Bad and partially good articulation was diagnosed in 6 children each (50%), and unfortunately not a single child has good articulation ability. The most children had an omission (5 or 41.7%), then they thought of a substitution (4 or 33.3%), omission, substitution and distortion have 2 children (16.7%), and only one child (8.3%) has voice substitution.

The correlation coefficients between the characteristics of the pediatric patients with their language production, their language comprehension, and their voice disorder are shown in Table 2.

Table 2. Examination of correlations between characteristics of pediatric patients and the results of the three articulation tests

Characteristic	Language production	Language comprehension and vocabulary	Voice disorder	Type of voice deviation
Age, y	p=0.282 Pc=0.338	p=0.662 $\tau = -0.115$	p=0.288 $\tau = 0.284$	p=0.453 $\tau = -0.188$
Gender	p=0.540 Pc=0.197	p=0.174 Pc= -0.420	p=0.000 Pc=1.000	p=0.400 Pc=0.268
Age of CI, y	p=0.330 Pc=0.308	p=0.300 $\tau = -0.286$	p=0.931 $\tau = 0.024$	p=1.000 $\tau = 0.000$
Period of deafness, y	p=0.405 Pc=0.265	p=0.315 $\tau = -0.270$	p=0.867 $\tau = -0.046$	p=0.591 $\tau = 0.137$

Child in order	p=0.098 Pc= -0.500	p=0.348 Pc= -0.297	p=0.010 Pc= -0.707	p=0.160 Pc= -0.433
Environment	p=0.167 Pc=0.409	p=0.826 Pc=0.071	p=0.092 Pc=0.507	p=0.275 Pc=0.343
Income in the family, €	p=0.823 Pc= -0.073	p=0.158 $\tau = -0.369$	p=0.745 $\tau = 0.087$	p=0.823 $\tau = -0.056$
Education of parents	p=0.432 $\tau = 0.186$	p=0.745 $\tau = -0.085$	p=0.808 $\tau = 0.065$	p=0.823 $\tau = -0.056$
Social interaction of the child, h	p=0.256 Pc=0.356	p=0.183 $\tau = 0.353$	p=0.212 $\tau = 0.337$	p=0.147 $\tau = 0.366$
Starting rehabilitation before CI, y	p=0.372 Pc=0.284	p=0.394 $\tau = -0.252$	p=0.371 $\tau = -0.239$	p=0.493 $\tau = 0.192$
Rehabilitation period, y	p=0.875 Pc= -0.051	p=0.746 $\tau = -0.084$	p=0.373 $\tau = 0.235$	p=0.050 $\tau = -0.477$
Frequency of rehabilitation treatments per week, n	p=0.858 Pc=0.058	p=0.153 $\tau = -0.409$	p=0.789 $\tau = 0.078$	p=0.413 $\tau = -0.223$
Duration of rehabilitation per week, min	p=0.987 Pc=0.005	p=0.162 $\tau = -0.390$	p=0.930 $\tau = 0.025$	p=0.336 $\tau = -0.256$

From the correlation table we note only two significant correlations. The first shows that the degree of voice disorder is lower in children who were born earlier in the sequence (p=0.010; Pc= -0.707). Minor voice disorders and minor deviations were detected in first-born children compared to second-born children. Namely, very poor language production, language comprehension and vocabulary significantly below their age and poor articulation, i.e. severe voice disorder, were reported in all second-born children. Omission, distortion and substitution were found in all of them. The second correlation indicates the fact that the duration of rehabilitation significantly correlates with the type of voice disorder and that children who went to rehabilitation longer tend to improve their voice, that is, their voice disorder is less compared to those who went to rehabilitation for a shorter time (p=0.050; $\tau = -0.477$).

We classified the predictors of achievement in articulation into three groups: demographic characteristics, socio-economic factors and rehabilitation factors. Their significance as predictors is shown in Table 3.

From the coefficients, we can ascertain the predictive role of only one variable, that of the type of voice disorder (r=0.000). Children who go to rehabilitation treatments more often tend to have milder voice disorders. Through none of the analyzed variables, that is, through any other characteristic of pediatric patients with CI, the rehabilitation impact on their articulation cannot be predicted. The prediction is so poor that no significance coefficients were even generated for some variables.

Table 3. Regression Analysis of Variables Potentially Influencing Articulation Results

Characteristic	Language production	Language comprehension and vocabulary	Voice disorder	Type of voice deviation
	p value	p value	p value	p value
Demographic characteristics				
Age, y	0.326	0.570	0.209	0.812
Gender	0.348	0.692	0.535	0.566
Age of CI, y	0.672	0.444	0.413	0.518
Period of deafness, y	0.672	/	0.780	0.425
Socio-economic factors				
Child in order	0.604	0.388	/	0.222
Environment	0.370	0.331	0.640	0.889
Income in the family, €	0.818	0.448	0.460	0.829
Education of parents	0.517	0.854	0.685	0.680
Rehabilitation factors				
Social interaction of the child, h	0.313	0.643	0.971	0.161
Starting rehabilitation before CI, y	0.270	0.815	0.977	0.272
Rehabilitation period, y	0.880	0.998	0.975	0.069
Frequency of rehabilitation treatments per week, n	0.183	0.917	0.858	0.000
Duration of rehabilitation per week, min	0.180	0.998	/	/

DISCUSSION

Hearing loss is a big problem, especially for children, because the world of silence limits them in every way and negatively affects the quality of life, which reflects on their overall health and well-being. But cochlear implantation brings hope to these patients, as it helps them regain hearing and articulation.

The cochlear implant is a technique used to improve hearing, which has given very good results in clinical practice. It is considered a very suitable hearing aid unlike other hearing aids and a CI is considered one of the best options for returning such patients to the world of sound, as CIs have been proven to improve speech perception, positively affect articulation, improve the hearing of these children, enable them to better understand both speech and language and improve the quality of their life as a whole.

But CI is not enough and must follow a hard and comprehensive rehabilitation treatment, in order

to ensure functional communication in the family, in preschool and school environment and in general throughout life.

Children included in the study were observed to rely more on non-verbal cues during interaction, which is consistent with the findings of Most and Aviner (2009). However, although the recommendations of Sichang and Rui (2005) were followed for pronunciation training for children older than 3 years, the results were generally not as desired and expected. Although better results were observed in children in whom CI was implanted earlier, which is in accordance with the claim of Karovska Ristovska (2021), age does not correlate significantly with the outcome, which is in line with the claim of Geers, Nicholas and Sedey (2003).

Although according to Stern (2000) social interaction is important for these children, this study did not show a significant correlation with rehabilitation success. Not even speech therapy treatments, in terms of the frequency and duration of weekly treatments, correlate significantly with the rehabilitation outcome, although Moradi and his colleagues (2021) claim the opposite and attribute the greatest positive impact to speech therapy treatments. However, the results of regression tests showed that rehabilitation visits have a predictive role for the type of voice disorder ($p=0.000$). The relationship is positive and shows that children who go to rehabilitation treatments more often tend to have milder voice disorders. In addition, the study showed two significant correlations. One shows that the degree of voice disorder is lower in children who were born earlier in the sequence ($p=0.010$; $P_c = -0.707$). Minor voice disorders and minor deviations were detected in first-born children compared to second-born children. Namely, in all second-born children, very poor results were found according to the three analyzed aspects of articulatory abilities. Omission, distortion and substitution were found in all of them. The other significant correlation is from the rehabilitation aspect and shows that the duration of the rehabilitation significantly correlates with the type of voice disorder, which means that the degree of voice disorder is lower in children who went to rehabilitation longer ($p=0.050$; $\tau = -0.477$).

Apart from weekly rehabilitation treatment frequencies, no other characteristics of the pediatric CI patients included in the study showed significance for predicting rehabilitation impact on articulation.

Study Limitations

The biggest and most significant limitation of this study was the inability to obtain permission from multiple parents, which significantly reduced the sample from what was originally planned. This restriction entailed other restrictions. The reduced sample meant similar characteristics in terms of the birth order of the children in the families, as they were only first or second, and also all parents were without any hearing impairment, thus this characteristic was excluded from the examination. The children had similar voice disorders, that is, no child had good articulation, and according to the type of disorder, the children did not differ significantly. This caused non-significant results, and the inability to point out more important aspects of the rehabilitation impact on children's articulation.

CONCLUSION

There is no doubt that the cochlear implant is an opportunity for children from an early age to get the chance to develop hearing and articulation. Even though that rehabilitation plays an essential role in the process, there is always a risk that the implantation itself does not mean that the result is guaranteed.

So far, the results of our study did not give the expected results and did not show that the rehabilitation had a significant and positive impact on the children's language production, language comprehension, and vocabulary, nor on their voice disorder. Our further research study will show whether results will change by including additional participants.

REFERENCES

1. Ali, W. & O'Connell, R. (2007). The effectiveness of early cochlear implantation for infants and young children with hearing loss. NZHTA Technical Brief, 6, p.5.
2. Bevilacqua, M.C. & Formigoni, G.M.P. (2005). The development of listening skills. Hearing deficiency. Talking with family members and health professionals. São José dos Campos: Pulso Editorial.
3. Boons, T., Brokx, J.P.L., Dhooge, I., Frijns, J.H. M., et al. (2012). Predictors of spoken language development following pediatric cochlear implantation. *Ear. Hear.*, 33, pp. 617-639.
4. Colin, S., Ecalle, J., Truy, E., Lina-Granade, G. & Magnan, A. (2017). Effect of age at cochlear implantation and at exposure to Cued Speech on literacy skills in deaf children. *Res. Dev. Disabil.*, 71, pp. 61-69.
5. Contrera, K.J., Betz, J., Genther, D.J. et al. (2015). Association of hearing impairment and mortality in the national health and nutrition examination survey. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 141 (10), pp. 944-946.
6. Cook, C.R., Kern, G.F., Barreras, L., Thornton, R.B. & Crews, S.D. (2008). Social skills training for secondary students with emotional and/or behavioral disorders: a review and analysis of the meta-analytic literature. *J Emot Behav Disord.*, 16(3), pp. 131-144.
7. Costa, O.A., Bevilacqua, M.C. & Amantini, R.C.B. (2005). Considerations about cochlear implantation in children. Hearing deficiency. Talking with family members and health professionals., pp. 123-137.
8. Dunn, L.M. & Dunn, L.M. (1997). Examiner's manual for the PPVT-III: Peabody Picture Vocabulary Test Third Edition. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
9. Frønes, I. (1995). Among peers. On the meaning of peers in the process of socialisation. Oslo: Scandinavian University Press.
10. Geers, E.A., Nicholas, G.J. & Sedey, L.A. (2003). Language Skills of children with early cochlear implantation. *Ear and Hearing*, 24(1), pp.46-58.
11. Gillis, S., Schauwers, K. & Govaerts, J.P. (2002). Babbling milestones and beyond: Early speech development in CI children. *Antwerp Papers in Linguistics*, 102.
12. Hanvey, K., Ambler, M., Maggs, J. et al. (2016). Criteria versus guidelines: are we doing the best for our paediatric patients? *Cochlear Implants Int.*, 17(1), pp. 78-82.
13. Karovska Ristovska A., (2021). Early intervention and education of hearing impaired children. Skopje: Faculty of Philosophy.
14. Kelsall, D., Lupo, J. & Biever, A. (2021). Longitudinal outcomes of cochlear implantation and bimodal hearing in a large group of adults: A multicenter clinical study. *Am. J. Otolaryngol.*, 42, 102773.
15. Lachowska, M., Rózycka, J., Łukaszewicz, Z., Konecka, A. & Niemczyk, K. (2010). Auditory skills in multi-handicapped children with cochlear implants. *Otolaryng Pol*, 64, pp.22-26.
16. Levine, D., Strother Garcia, K., Golinkoff, R.M., et al. (2016). Language Development in the First Year of Life: What Deaf Children Might Be Missing Before Cochlear Implantation. *Otol Neurotol.*, 37(2), pp.56-62.
17. MedStar Health. (2022). Cochlear implants. doi: <https://>

- www.medstarhealth.org/services/cochlear-implants
18. Miller, J.F. (1981). Eliciting procedures for language, in Miller, J.F. (ed) *Assessing Language Production in Children* London: Edward Arnold.
 19. Moradi, M., Fallahi-Khoshknab, M., et al. (2021). Rehabilitation of children with cochlear implant in Iran: A scoping review. *Med J Islam Repub Iran.*, 35, 73. doi: 10.47176/mjiri.35.73
 20. Most, T. & Aviner, C. (2009). Auditory, visual, and auditory-visual perception of emotions by individuals with cochlear implants, hearing aids, and normal hearing. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 14(4), pp. 449-464.
 21. NIDCD, 2013. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, NIDCD Fact Sheet: Cochlear Implant. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.
 22. Petric, J. (2018). *Speech and Language Tests*. doi: <https://www.scribd.com/document/389503034/Testovi-za-ispitivanje-govora-i-jezika-studenti-09-pdf>
 23. Punch, P. & Hyde, M. (2011). Social participation of children and adolescents with cochlear implants: A qualitative analysis of parent, teacher, and child Interviews. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 16(4), pp.474-493.
 24. Samadi J. (2003). Adult cochlear implant. *Audial.*, 20(21), pp. 52-55.
 25. Santos, M.J.D., Bevilacqua, M.C., Moret, A.L.M., Lamônica, D.A.C., Costa, O.A. & Yamaguti, E.H. (2011). Processo de indicação do implante coclear em uma criança com paralisia cerebral: estudo de caso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*, 16, pp. 474-478.
 26. Sichang, J. & Rui, Gu. (2005). *Speech Language Pathology*. Beijing: Science Press.
 27. Sinadinovska O., Ristova, C. & Sinadinovski, M. (1990). *The child and speech*. Skopje: Detka radost.
 28. Spencer, P.E. (2003). *Cochlear implants: Issues and implications*. M.M. editor.
 29. Steven, R.A., Green, K.M., Broomfield, et al. (2011). Cochlear implantation in children with cerebral palsy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 75, pp. 1427-1430.
 30. Stern, P.C. (2000). Psychology, sustainability, and the science of human-environment interactions. *American Psychologist*, 55, pp. 523-530.
 31. Tait, M., De Raeve, L. & Nikolopoulos, T.P. (2007). Deaf children with cochlear implants before the age of 1 year: comparison of preverbal communication with normally hearing children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 71(10), pp. 1605-1611. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.07.003
 32. Thabet, M.T. & Said, N.M. (2012). Cortical auditory evoked potential (P1): a potential objective indicator for auditory rehabilitation outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 76(12), pp. 1712-1718. doi: [org/10.1016/j.ijporl.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.08.007)
 33. Tye-Murray, N. (2009). *Foundations of aural rehabilitation: Children, adults, and their family members*. Clifton Park, NY: Delmar.
 34. World Health Organization (2023). Deafness and hearing loss. doi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

ИНЦИДЕНЦА И МОРТАЛИТЕТ ОД МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА (PCM) И СВЕТОТ ВО 2020 ГОДИНА

Лидушка Василеска, Елена Косевска, Шабан Мемети, Тања Лековска-Стоицовска, Александар Кардашевски

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

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 225-229

АПСТРАКТ

Цел на трудот е да се презентира состојбата со малигните неоплазми во PCM во 2020 година споредбено со состојбите во светот.

Материјал и методи: Анализирани се податоци добиени од сеопфатна проценка на оптоварувањето со рак ширум светот во 2020 година, врз основа на проценките на GLOBOCAN за инциденца, смртност и преваленца за 2020 година во 185 земји или територии за 36 типови на рак по пол и возрастна група. Методите на проценка се специфични за земјата, а квалитетот на националните проценки зависи од опфатот, точноста и навременоста на евидентираните податоци за инциденцата и морталитетот во дадена земја. Извор: GLOBOCAN 2020, Global Initiative for Cancer Registry Development (GICR), International Agency for Research on Cancer (IARC) и др.

Резултати и дискусија: Во 2020 година во PCM се регистрирани 7632 новозаболени од малигни неоплазми, од кои 4247 биле мажи и 3385 жени. Како најчесто дијагностициран рак кај двата пола и сите возрасти е ракот на белите дробови со 14,9%. Кај мажите во сите возрасти ракот на белите дробови со 21% ги надминува сите видови на малигни неоплазми, а кај жените со 29,2% е ракот на дојка. Високата преваленца на употреба на тутунот (46%) и аерозагадувањето се клучни ризик фактори за рак на белите дробови во PCM како земја во транзиција, за разлика од останатите земји во транзиција и развиените земји.

Заклучок: Малигните неоплазми во PCM го следат трендот на малигни неоплазми во светот што наведува дека во иднина мора да се работи повеќе на нивна превенција.

Клучни зборови: малигни неоплазми, инциденца, морталитет, Република Северна Македонија

ВОВЕД

Ракот е голема група на болести кои можат да започнат во речиси секој орган или ткиво на телото кога абнормалните клетки растат неконтролирано, ги надминуваат нивните вообичаени граници за да ги нападат соседните делови од телото и/или да се шират на други органи. Тој е една од водечките причини за смрт во светот, со речиси 10 милиони смртни случаи во 2020 година, или речиси една од шест смртни случаи

(1). Се проценува дека во светот има 19,3 милиони нови случаи во 2020 година. Целокупната инциденца е од 2 до 3 пати повисока во земјите во транзиција за двата пола за разлика од развиените земји (2).

Меѓународната агенција за истражување на ракот, The International Agency for Research on Cancer (IARC) (3) проценува дека на глобално ниво, 1 од 5 луѓе заболуваат од рак во текот на својот живот, а 1 од 8 мажи и 1 од 11 жени умираат од оваа болест. Овие

нови проценки сугерираат дека повеќе од 50 милиони луѓе живеат со дијагноза на рак во последните пет години. Старењето на населението на глобално ниво и социо-економските фактори на ризик остануваат меѓу примарните фактори кои го поттикнуваат ова зголемување.

На глобално ниво се очекува до 2040 година да има 28,4 милиони нови случаи, што е пораст од 47% за разлика од 2020 година, при што поголем пораст од 64% до 95% се очекува во земјите кои се во транзиција наспроти развиените земји (32% до 56%), иако ова може дополнително да се влоши со зголемените фактори на ризик поврзани со глобализацијата и растечката економија(4). Напорите за изградба на одржлива инфраструктура за ширење на мерките за превенција и обезбедување грижа за заболените од рак во земјите во транзиција се клучни за глобалната контрола на ракот.

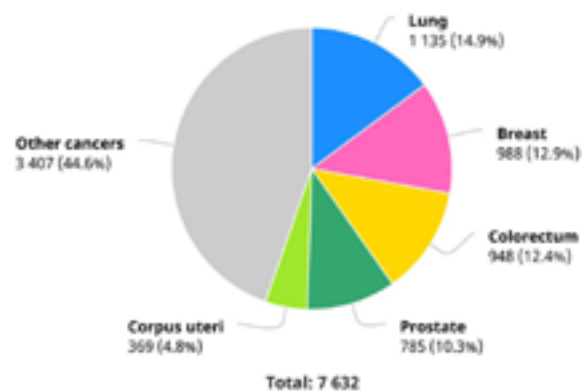
Во Европа ракот е најважната причина за смртност и морбидитет веднаш по кардиоваскуларните заболувања. Со 4 милиони нови случаи и 1,9 милиони смртни случаи секоја година, ракот е втора најважна причина за смрт и морбидитет во Европа(3).

Цел на трудот е да се презентира состојбата со малигните неоплазми во РСМ во 2020 година споредбено со состојбите во светот.

Материјал и методи: Анализирани се податоци добиени од сеопфатна проценка на оптоварувањето со рак ширум светот во 2020 година, врз основа на проценките на GLOBOCAN за инциденца, смртност и преваленца за 2020 година во 185 земји или територии за 36 типови на рак по пол и возрастна група. Методите на проценка се специфични за земјата, а квалитетот на националните проценки зависи од опфатот, точноста и навременоста на евидентираниите податоци за инциденцата и морталитетот во дадена земја. Извор: GLOBOCAN 2020, Global Initiative for Cancer Registry Development (GICR), International Agency for Research on Cancer (IARC) и др.

РЕЗУЛТАТИ

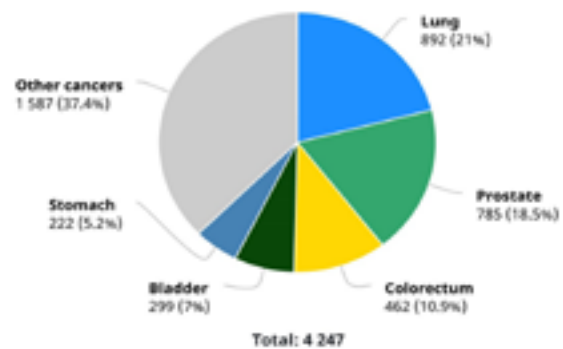
Во Северна Република Македонија во 2020 година како најчесто дијагностициран рак од сите видови на новозаболени од малигни неоплазми кај двата пола и сите возрасти е ракот на белите дробови со 14,9%. Најмалку застапен е ракот на тело на матката со 4,8%. (Графикон 1.)



Графикон 1. Број на нови случаи во 2020, двата пола, сите возрасти во Република Северна Македонија

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2023

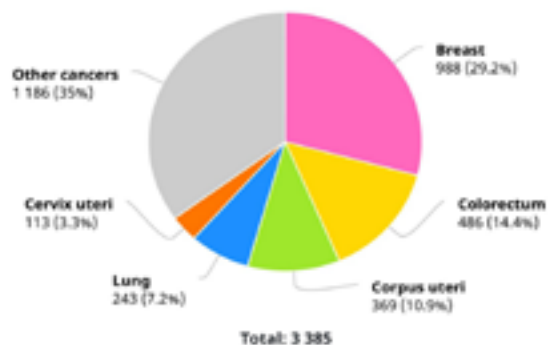
Кај мажите во сите возрасти ракот на белите дробови со 21% ги надминува сите видови на малигни неоплазми. Веднаш по него најчесто дијагностициран рак е ракот на простата со 18,5%. Машкиот пол најмалку заболува од рак на абдомен со 5,2%. (Графикон2.)



Графикон 2. Број на нови случаи во 2020, мажи, сите возрасти во Република Северна Македонија

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2023

Со 988 нови случаи на заболени или 29,2% во 2020 во Република Северна Македонија, ракот на дојка е најчесто дијагностициран рак кај женскиот пол во сите возрасти. Ракот на грлото на матка со 113 нови случаи или 3,3%, е рангиран на петтото место од малигните неоплазми кај женската популација. (Графикон 3.)



Графикон 3. Број на нови случаи во 2020, жени, сите возрасти во Република Северна Македонија

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2023

Во 2020 година во РСМ се регистрирани 7632 нови случаи на малигни неоплазми, од кои 4247 биле мажи и 3385 жени. Кај машката популација најзастапен бил ракот на белите дробови, а кај женската популација ракот на дојка. (Табела 1.)

Табела 1. Стандардизирана стапка на инциденца и морталитет во РСМ, 2020

	Мажи	Жени	Двата пола
Популација	1 042 131	1 041 249	2 083 380
Број на нови случаи на рак	4 247	3 385	7 632
Стапка на инциденца стандардизирана според возраста (според светско население)	253.8	193.8	220.4
Ризик од развој на рак пред 75-годишна возраст (%)	26.2	19.7	22.7
Број на смртни случаи од рак	2 584	1 640	4 224
Стапката на смртност стандардизирана според возраста (според светско население)	148.1	84.1	113.6
Ризик од смрт од рак пред 75-годишна возраст (%)	16.1	9.4	12.6
Преваленца на 5 години	9 581	9 265	18 846
Топ 5 најчести карциноми со исклучок на немеланомниот карцином на кожата (рангирани по случаи)	Бели дробови Простата Дебело црево Бешика Стомак	Дојка Дебело црево Тело на матка Бели дробови Грло на матка	Бели дробови Дојка Дебело црево Простата Тело на матка

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on

Cancer 2023

Со вкупен број од 1135 нови случаи, од кои починале 985 ракот на белите дробови е на прво место во бројот на нови случаи на заболени и е водечка причина за смрт од малигни неоплазми. На второ место е ракот на дојка со 988 нови случаи од кои починале 316 жени, а на трето место од вкупниот број на малигни неоплазми е ракот на простат со 785 нови случаи и 301 починати мажи во 2020 година во Република Северна Македонија. (Табела 2.)

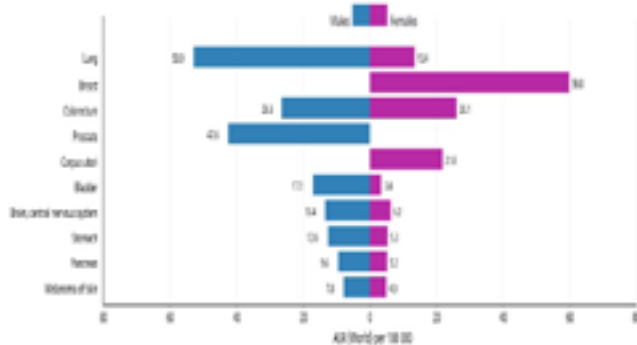
Табела 2. Процентуална застапеност на видови малигни неоплазми во вкупен број на нови случаи и број на умрени лица од малигни неоплазми, РСМ, 2020

Нови случаи				Умрени		
Рак	Број	Рангирање	(%)	Број	Рангирање	(%)
Бели дробови	1 135	1	14.9	984	1	23.3
Дојка	988	2	12.9	316	2	7.5
Простата	785	3	10.3	301	3	7.1
Ректум	514	4	6.7	247	8	5.8
Дебело црево	427	5	5.6	255	6	6.0
Тело на матка	369	6	4.8	80	13	1.9
Бешика	369	7	4.8	130	10	3.1
Стомак	330	8	4.3	280	4	6.6
Мозок и ЦНС	302	9	4.0	252	7	6.0
Панкреас	274	10	3.6	272	5	6.4

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2023

Стапката на инциденца на рак на белите дробови според пол во 2020 во РСМ кај машката популација е 53.0 на 100000 мажи, а кај женската популација е 13,4 на 100000 жени.

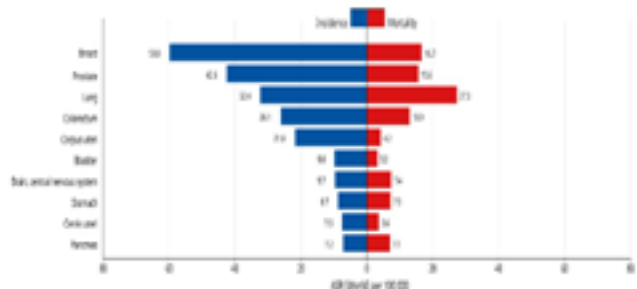
Стапката на инциденца на рак на дојка е 59,8 на 100000 жени. (Графикон 4.)



Графикон 4. Стапка на инциденца според возраста (според светско население) по пол, 10 најчести форми на рак

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2023

Според стапка на инциденца која изнесува 59,8 на 100000 мажи и стапка на смртност со 16,7 на 100000



Графикон 5. Стапка на инциденца и смртност стандардизирани според возраста (според светско население), 10 најчести форми на рак

Извор: GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2023

ДИСКУСИЈА

Ракот е втора водечка причина за смртност и во земјите на Европската Унија веднаш по кардиоваскуларните заболувања. Проценките откриваат 4 милиони нови случаи на рак (со исклучок на ракот на кожата немеланом) и 1,9 милиони смртни случаи поврзани со рак. Најчести карциноми во Европа се: рак на дојка кај жени (530.000 случаи), колоректален карцином (520.000), рак на бели дробови (480.000) и простата (470.000). Најчести причини за смрт се: рак на белите дробови (380.000), колоректален карцином (250.000), рак на дојка (140.000) и на панкреасот (130.000). Во

ЕУ-27, проценетите нови случаи на рак се приближно 1,4 милиони кај мажи и 1,2 милиони кај жени, со над 710.000 проценети смртни случаи од рак кај мажи и 560.000 кај жени. (5)

На глобално ниво, 18.094.716 нови случаи на рак се дијагностицирани во 2020 година. Стапката стандардизирана според возраста за сите видови на рак (со исклучок на немеланомниот рак на кожата) за мажи и жени заедно изнесува 190 на 100.000 во 2020 година. Стапката е повисока за мажите (200,9 на 001) отколку кај жените (178,1 на 100.000). (6)

На глобално ниво ракот на дојка го надминува ракот на белите дробови како најчесто дијагностициран рак, со околу 2,3 милиони нови случаи (11,7%), потоа е рак на белите дробови (11,4%), колоректален (10,0%), простата (7,3%) и желудник (5,6%). Ракот на белите дробови останува водечка причина за смрт од рак, со околу 1,8 милиони смртни случаи (18%), потоа е колоректален карцином (9,4%), црн дроб (8,3%), желудник (7,7%) и рак на дојка кај жените (6,9%). Целокупната инциденца е од 2 до 3 пати повисока во земјите во транзиција наспроти развиените земји за двата пола, додека смртноста варира помалку за 2 пати повеќе за мажите, отколку за жените. Стапките на смртност за карциномот на дојка кај женската популација и грлото на матката, се значително повисоки во земјите во транзиција наспроти развиените земји (15,0 наспроти 12,8 на 100.000 и 12,4 наспроти 5,2 на 100.000). (4)

Во Северна Македонија како земја во транзиција водечка причина за смрт од рак претставува ракот на белите дробови со стандардизирана стапка од 27,3 на 100000 жители светско население, за разлика од останатите земји во транзиција каде што водечка причина за смрт е карциномот на дојка. Со оглед на последните податоци за употреба на тутун (46% активни пушачи на возраст 15-64 години) (7), како и високи концентрации на РМ честичките и други предизвикувачи на аерозагадувањето особено во урбани средини, се наметнува претпоставката дека тие се меѓу најглавните ризик фактори за високиот морбидитет и морталитет од рак на бели дробови во Северна Македонија.

Според Светската здравствена организација, 30-50% од сите видови на рак може да се спречат преку промена на животниот стил и со модифицирање или избегнување на клучните фактори на ризик и имплементирање на постоечките превентивни стратегии засновани на

докази. Спечувањето на настанување на малигните неоплазми, исто така, може да се намали преку нивно рано дијагностицирање и добро управување со пациенти кои развиваат рак. Превенцијата нуди и најисплатлива долгорочна стратегија за контрола на ракот. Промената или избегнувањето на следниве клучни фактори на ризик може да помогне во спечувањето на настанување на ракот: избегнување на употреба на тутун, одржување на здрава телесна тежина, конзумирање на здрава храна со многу овошје и зеленчук, редовно вежбање, ограничена употреба на алкохол, практикување на безбеден секс, вакцинирање против хепатитис Б и хуман папиломавирус (ХПВ), намалување на изложеноста на ултравиолетово зрачење спечување на непотребно изложување на јонизирачко зрачење (на пр. минимизирање на професионалната изложеност, обезбедување безбедна и соодветна медицинска употреба на зрачењето во дијагнозата и третманот.

ЗАКЛУЧОК

Малигните неоплазми во РСМ го следат трендот на малигни неоплазми во светот што наведува дека во иднина мора да се работи повеќе на нивна превенција.

РЕФЕРЕНЦИ

1. World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021
3. The International Agency for Research on Cancer (IARC)
4. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Hyuna Sung , Jacques Ferlay , Rebecca L Siegel , Mathieu Laversanne , Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal , Freddie Bray 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338)
5. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers Tadeusz Dyba , Giorgia Randi , Freddie Bray, Carmen Martos, Francesco Giusti , Nicholas Nicholson, Anna Gavin, Manuela Flego, Luciana Neamtii, Nadya Dimitrova, Raquel Negrão Carvalho , Jacques Ferlay, Manola Bettio , doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039 , PMID: 34560371, PMCID: PMC8568058
6. Global cancer data by country, World Cancer Research Fund International, <https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country/>
7. Onceva S., Kiosevska E., Stefanovska Velikj V., Ivanovska Zafirova B. Use of psychoactive substances among the general population in the Republic of Macedonia: 2017, Skopje, Institute of Public Health of the Republic of Macedonia, 2017.

РЕСУРСИ НА РАБОТНОТО МЕСТО И ПОЈАВА НА СИНДРОМ НА СОГОРУВАЊЕ КАЈ ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ ВО РАЗЛИЧНИ СЕГМЕНТИ НА ЗДРАВСТВЕНИОТ СЕКТОР

Марина Бачановиќ¹, проф. д-р Јованка Караџинска-Бислимовска²

¹Институт за јавно здравје на РСМ

²Институт за медицина на трудот на РСМ. СЗО Колаборативен центар, Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 230-241

АПСТРАКТ

Вовед: Здравствените работници (ЗР) во различни сегменти на здравствениот сектор се изложени на различни психосоцијални ризици кои потекнуваат од барањата и ресурсите на работното место и се причина за појава на високо ниво на стрес и зголемен ризик за развој на синдром на согорување. Целта на трудот беше да се идентификуваат ресурсите на работа (тимска работа, плата и поддршка од страна на претпоставените) и појавата на синдром на согорување кај ЗР категоризирани во три групи во зависност од нивните работни задачи во здравствените установи: ЗР во болничка дејност, ЗР во вон болничка дејност и помошно-технички и административен персонал. Материјал и методи: 415 ЗР категоризирани во три групи: ЗР во болничка дејност, ЗР во вон болничка дејност и помошно-технички и административен персонал земаа учество во дескриптивно-аналитичка студија на пресек. За добивање релевантни податоци беа користени: Прашалник за демографски податоци и податоци за карактеристиките на работата, Прашалник за ресурсите на работното место и Прашалник за синдром на согорување (МБИ). Статистичката анализа беше направена во: STATISTICA 12.0; IBM SPSS Statistics 20.0, а обработените податоци се прикажани табеларно и графички. Резултати: Просечните вредности на ресурсите на работното место кај групата ЗР од болничка дејност се највисоки споредно со другите две групи што укажува на задоволство на оваа група во поглед на обезбеденоста со ресурси на работното место. Појава на синдром на согорување кај ЗР од болничка дејност е детектирана во сигнификантно поголем процент (51.6%) споредено со останатите две групи. На ниво на целиот испитуван примерок, се регистрира статистички сигнификантна умерено слаба негативна корелација помеѓу димензиите на синдромот на согорување (емоционална исцрпеност и негативен став кон работата) и ресурсите на работното место. Заклучок: Сигнификантно поголемиот процент на високо/средно ниво на синдром на согорување кај ЗР во болничка дејност споредено со другите две групи, во услови на располагање со доволно ресурси на работа, веројатно се должи на големата изложеност на различните видови барања на работа кои ги надминуваат капацитетите на оваа група ЗР, при што ресурсите не можат да влијаат на намалување на синдромот на согорување. Затоа, од голема важност е воспоставување на рамнотежа помеѓу барањата-ресурсите на работа со цел справување со овој важен јавно здравствен проблем, посебно значаен во болнички контекст.

Клучни зборови: здравствени работници, барања на работно место, ресурси на работно место, стрес поврзан со работата, синдром на согорување

ВОВЕД

Феноменот, односно синдромот на “согорување на работа”(анг. burn - out syndrome) дури во седумдесеттите години на дваесетиот век се поврзува со работната средина. [1]. Според Меѓународната класификација на болести (МКБ-11)- синдромот на согорување е дефиниран како „синдром што настанува како резултат на хроничен стрес на работното место којшто не е успешно управуван, се однесува конкретно на феномени во професионален контекст и не треба да се применува за да се опишат искуства во други области од животот“[2]. Во 2020 година, панел од 50 експерти од 29 земји, постигнаа консензус за дефинирање на синдромот на согорување: „Кај работник, професионалниот синдром на согорување или професионалната физичка и емоционална исцрпеност претставува исцрпеност поради продолжената изложеност на проблеми поврзани со работата“[3]. Резултатите од досегашните истражувања за синдромот на согорување покажуваат дека повеќе од 3% од луѓето во општата популација трпат последици од развиениот „синдром на согорување“, што укажува на тоа дека десетина илјади вработени имаат сериозни тешкотии во извршувањето на своите секојдневни активности и работа [4].

Значајно теоретско објаснување за развојот на синдромот на согорување е дадено од страна на Моделот на барања на работа-ресурси на работа (Job Demand-Resources Model JD-R)[5], користен во ова истражување. Основна претпоставка на Моделот JD-R е дека иако секое занимање има свои специфични фактори на ризик поврзани со стресот на работа, сепак тие може да се класифицираат во две општи категории - барања на работа и ресурси на работа. Барањата на работа се однесуваат на различни физички, психички, социјални и организациски фактори коишто на работникот му наметнуваат постојан физички и/или психолошки напор. Високите барања на работа доведуваат до прекумерно оптоварување кога вложените лични напори се високи што ја исцрпува енергијата на работникот (емоционална исцрпеност) и влијае на намалено ангажирање на индивидуата при работењето (енергетски процес на преоптоварување) [5,6]. Ресурсите на работа подразбираат психички, физички, социјални и организациски аспекти на работата коишто обезбедуваат функционалност во остварувањето на работните цели, ги намалуваат барањата на работното место и поврзаните физички

и/или психолошки трошоци и го стимулираат личниот раст, учење и развој на работникот. Ресурсите може да бидат лоцирани на ниво на организацијата (пр. плата, можности за напредување во кариерата, безбедност на работното место), меѓучовечки и социјални односи (пр. поддршка од претпоставениот и соработниците, тимска работа), организација на работата (пр. јасност на улогите, учество во донесувањето одлуки) и на ниво на задача (пр. повратни информации за изведбата, разновидност на вештините, автономија) [7]. Недостатокот на ресурси на работа може да доведе до промени во однесувањето манифестирани како дистанцирање/негативен став кон работата или цинизам (деперсонализација) и одвојување/раздружување/исклучување од работниот процес (мотивациски процес). Од друга страна, кога организацискиот контекст е претставен преку адекватни ресурси на работа кај вработените може да се забележат високи нивоа на ангажираност на работа, како и ниски нивоа на деперсонализација [8]. Докажано е дека JD-R model има висока предиктивна вредност за здравјето и благосостојбата на вработените [5-7]. Поради фактот што двете различни категории на моделот JD-R, барањата на работа и ресурсите на работа, претставуваат паралелни двигатели зад благосостојбата на вработените тие во взаемниот однос ја дефинираат појавата и развојот на синдромот на согорување.

Здравствените работници (ЗР) како клучни актери во процесот на имплементација на мерките и активностите за здравствена заштита имаат висока одговорност кон човечкиот живот и здравје, а истовремено се изложени на различни психосоцијални ризици кои потекнуваат од барањата и условите на работата и се поврзани со појавата на стрес и зголемен ризик за развој на синдром на согорување [9]. Направени се многубројни студии за синдромот на согорување кај ЗР [10-12] коишто главно ги анализираат предикторите и последиците од неговата појава. Резултатите од истражувањето на Караџинска- Бислимовска и сор. го утврдуваат постоењето на директна поврзаност помеѓу условите на работата, организациските фактори и синдромот на согорување и покажуваат дека синдромот на согорување влијае на намалување на способноста на ЗР да го овозможат најдобриот квалитет на здравствена грижа и услуги за пациентите и го зголемува ризикот од правење грешки во работата [13]. Имено, ЗР со синдром на согорување покажуваат намалување на работните перформанси, повисоки

стапки на отсуство од работа, помала посветеност на работата, помало задоволство од работата, зголемен број на боледувања и поголемо лично страдање [14]. Глобалната јавно-здравствена криза предизвикана од пандемијата КОВИД-19 дополнително ги влоши постоечките проблеми поврзани со психосоцијалните ризици што негативно се одрази на здравјето на ЗР, при што тие искусија тежок психосоцијален товар, стрес и траума [15]. Наспроти ова, различни истражувања ја потврдија мотивирачката т.е. заштитната функција на тимската работа и покажаа дека колку повеќе ЗР се задоволни од тимската работа, толку се пониски нивоата на синдромот на согорување [16].

За квалитетни услуги и успешни резултати на ЗР, од клучно значење е нивната работна средина да обезбеди соодветни услови за поддршка, односно ЗР да имаат на располагање доволно ресурси на работното место за да се справат со значајните барања на работа со кои се соочуваат секојдневно [17].

Целта на овој труд е да се идентификуваат ресурсите на работа (тимска работа, плата и поддршка од страна на претпоставените) и појавата на синдром на согорување кај ЗР во различни сегменти на здравствениот сектор во нашата земја категоризирани во три групи во зависност од нивните работни задачи во здравствените установи: ЗР во болничка дејност, ЗР во вон болничка дејност и помошно-технички и административен персонал.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Трудот претставува дескриптивно-аналитичка студија на пресек, во која учество земаат 415 вработени во здравствени установи во нашата земја. Истражувањето се спроведе во периодот јуни-октомври 2022 година, а испитаниците беа категоризирани во три групи во зависност од нивните работни задачи во здравствените установи: ЗР во болничка дејност (доктори, доктори специјалисти, медицински сестри/техничари/лаборанти), ЗР во вон болничка дејност (доктори, доктори специјалисти, медицински сестри/техничари/лаборанти) и вработени во и вон болничка дејност кои не се ЗР (помошно-технички и административен персонал). Испитаниците беа информирани за целите на истражувањето, а нивното учество беше анонимно и на доброволна основа.

За утврдување на демографските податоци и ресурсите на работното место кај ЗР беа употребени два специјално

дизајнирани прашалници: Прашалник за демографски податоци и податоци за карактеристиките на работата и Прашалник за ресурсите на работното место, додека пак стандардизираниот прашалник за синдромот на согорување - Maslach Burnout Inventory (MBI) беше употребен за утврдување на синдромот на согорување кај ЗР.

Со Прашалникот за демографски податоци и податоци за карактеристиките на работата беа добиени податоци за пол, возраст, степен на едукација, брачна состојба, профил-опис на работното место, вид на дејност, вид на установа во која работат, работен стаж на сегашното работно место, вид на договор за вработување, број на работни часови во текот на неделата, работа во ноќна смена, работа со пациенти болни од КОВИД-19.

Прашалникот за ресурсите на работното место специјално дизајниран за потребите на истражувањето обезбеди податоци за најзначајните ресурси на работното место, односно тимска работа (меѓусебна поддршка на луѓето во установата, работа како тим за брзо завршување на задачите со временски рокови, меѓусебно почитување, помош од страна на другите оддели кога еден оддел е премногу зафатен), поддршка од страна на претпоставените (почитување, поддршка и помош од претпоставениот, добар однос и разбирање од претпоставениот) и плата (задоволство од висината на платата во установата, висината на плата е доволна за работата што се извршува, фер плата во споредба со платите на другите вработени во одделот, заработената плата овозможува комфорен живот). Испитаниците го посочија нивното согласување преку оценување на понудените изјави за секој од трите ресурси (1= воопшто не се согласувам, 2= не се согласувам, 3= ниту едно ниту друго, 4= се согласувам, 5= потполно се согласувам), потоа бодовите беа собрани и беше пресметана просечна вредност (средни оценки) за понудените ресурси.

Стандардизираниот прашалник за синдромот на согорување - Maslach Burnout Inventory (MBI) [18] беше употребен за испитување на синдромот на согорување. Синдромот на согорување беше оценет преку двете негови димензии (емоционална исцрпеност и негативен став кон работата), од причина што во претходно спроведените студии коишто се однесуваат на оваа проблематика, е утврдено дека третата димензија (редукција на личниот успех) покажува слаба корелација со двете други димензии и се развива независно и паралелно, така што не е земена

во обзир во ова истражување. Испитаниците за секое од прашањата се изјаснија со оценување (вреднување) на одговорите на 7-степен Ликертова скала т.е. колку често им се јавуваат такви чувства поврзани со нивната работа со можни одговори од 0 за „никогаш“ до 6 за „секој ден“. За секоја компонента на синдромот на согорување одговорите беа собрани поединечно и испитаниците добија соодветен резултат за секоја од компонентите.

Статистичката анализа беше направена во статистички програми: STATISTICA 12.0; IBM SPSS Statistics 20.0, а обработените податоци се прикажани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучени 415 испитаници вработени во здравствени установи во кои се врши болничка односно вон болничка дејност во нашата држава категоризирани во три групи во зависност од нивните работни задачи во рамките на здравствената дејност: ЗР во болничка дејност (48%), ЗР во вон болничка дејност (39.5%) и помошно-технички и административен персонал (12.5%). Средната возраст на испитаниците опфатени со истражувањето изнесува 41.0±11.0 година. Најголем процент од испитаниците се од женски пол (81.7%), наспроти испитаниците од машки пол (18.3%). Најголем дел од учесниците во студијата се со висока стручна спрема 119 (28.7%). Во однос на работните задачи, односно профилот, повеќето испитаници се медицински сестри (44,8%), наспроти доктори (25,3%). Голем дел од испитаниците се вработени во Универзитетски клиника 135 (32.5%) и тоа најмногу работат во интернистичка дејност (101). Повеќе од половина од испитаниците директно се грижат за пациентите (52.5%) и не работат во ноќна смена (69,1%). Повеќето испитаници работеле со пациенти болни од КОВИД-19, односно 286 (68,2%). Вкупниот просечен работен стаж на испитаниците изнесува 15.6 години, просечниот работен стаж на сегашното работно место изнесува 11,2 години, а просечниот број на работни часови кај испитаниците во текот на неделата изнесува 41.3 час.

Во Табела 1 се прикажани просечните вредности на возраста, вкупниот работен стаж, должината на работен стаж на сегашното работно место и бројот на работни часови во неделата на испитаниците според дејноста на која припаѓаат.

Табела 1. Приказ на просечните вредности на возраста, вкупниот работен стаж, должината на работен стаж на сегашно работно место и бројот на работни часови во неделата кај испитаниците според дејноста на која припаѓаат

	администрација	вон болничка дејност	болничка дејност
	просек ± SD	просек ± SD	просек ± SD
возраст	43.0 ± 10.0	41.6 ± 11.9	40.0 ± 10.3
вкупен работен стаж	16.8 ± 10.1	15.8 ± 11.6	15.2 ± 10.4
должина на стаж на работното место	11.1 ± 8.7	11.3 ± 10.1	11.0 ± 9.7
број на работни часови во неделата	39.4 ± 7.0	40.7 ± 6.6	42.4 ± 11.7

Резултатите од табелата покажуваат дека испитаниците од групата администрација се со највисока просечна возраст од 43±10 години, додека пак, со најниска просечна возраст се испитаниците од групата болничка дејност 40±10.3. Разликата помеѓу трите групи во однос на просечната возраст е несигнификантна за $p < 0.05$. Испитаниците од групата администрација се со најдолг просечен работен стаж од 16.8±10.1 години, а испитаниците од групата вон болничка дејност се со најмал просечен работен стаж од 15.2±10.4. Разликата помеѓу трите групи во однос на просечниот работен стаж, како и во однос на просечниот работен стаж на сегашното работно место е несигнификантна за $p < 0.05$ (табела 1).

Ресурси на работното место

Добиените податоци за просечните вредности (средни оцени) на ресурсите на работното место (плата, тимска работа и поддршка од страна на претпоставените) кај вкупниот примерок се прикажани во Табела 2.

Табела 2. Средни оцени на ресурси на работно место кај вкупниот примерок

ресурси на работно место	просек ± SD
тимска работа	3.4 ± 1.073
плата	2.3 ± 1.031
поддршка од претпоставените	3.8 ± 1.072

Средната оцена на изјавите на испитаниците за тимската работа изнесува 3.4 и според скалата

одговара на „неутралност“. Средната оценка на изјавите на испитаниците за платата е најнизок 2,3 и одговара на „не се согласувам“. Средната оценка на изјавите на испитаниците за поддршка од страна на претпоставените изнесува 3.8, што одговара на „се согласувам“ (табела 2).

Во следната табела се прикажани средните оценки на ресурсите на работното место кај ЗР според дејноста на која припаѓаат.

Табела 3. Приказ на средните оценки на ресурсите на работното место кај ЗР според дејноста на која припаѓаат

дејност/ ресурси	администрација	вон болничка	болничка	Kruskal-Wallis test: H (2, N=415)
	просек ± SD	просек ± SD	просек ± SD	
тимска работа	3.4 ± 1.282	2.4 ± 0.936	4.0 ± 1.063	p = .4828
плата	3.5 ± 1.08	2.5 ± 1.149	3.6 ± 1.124	p = .0068
поддршка од претпоставените	3.4 ± 1.009	2.1 ± 0.918	3.9 ± 1.018	p = .00436

Средната оценка на изјавите на испитаниците за тимската работа на работното место се движат од „не се согласувам“ (2.4) кај ЗР од вон болничка дејност, преку „неутралност“ (3.4) кај администрацијата, до „се согласувам“ (4) кај ЗР во болничка дејност. Разликата која се регистрира е несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 3).

Средната оценка на изјавите на испитаниците за платата која ја примаат се движат од „не се согласувам“ (2.5) кај ЗР во вон болничка дејност, преку администрација – „неутралност“ (3.5) до „се согласувам“ (3.6) кај ЗР во болничка дејност. Разликата која се регистрира е сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 3).

Средната оценка на изјавите на испитаниците за поддршката од претпоставените се движат од „не се согласувам“ (2.1) кај ЗР вработени во вон болничка дејност, преку испитаниците од администрација – „неутралност“ (3.4) до испитаниците од болничка дејност „се согласувам“ (3.9). Разликата која се регистрира е сигнификантна за $p < 0.05$ (табела 3).

Синдром на согорување

Maslach Burnout Inventory (MBI) беше користен за испитување на синдромот на согорување преку евалуација на неговите две димензии- емоционална

исцрпеност и негативен став кон работата. Димензијата емоционална исцрпеност се однесува на чувството на недостаток на енергија, испразнетост/исцрпеност на емоционалните ресурси/сили. Димензијата цинизам или негативен став кон работата ја претставува интерперсоналната димензија на синдромот на согорување која се однесува на негативниот став кон различни аспекти од работата, пред се на негативниот однос кон корисниците на услугите, изразен преку чувства на фрустрација, цинизам и лутина. Во Табела 4 е прикажан просечниот збир на одговорите на испитаниците во однос на двете димензии на синдромот на согорување.

Табела 4. Приказ просечниот збир на одговорите на испитаниците во однос на двете димензии на синдромот на согорување

синдромот на согорување	просек ± SD
емоционална исцрпеност	27.5 ± 15.199
цинизам или негативен став кон работата	12.3 ± 6.999

Емоционалната исцрпеност покажува ниско ниво кога збирот на одговорите од скалата за емоционална исцрпеност се наоѓа во интервалот 0-16, средно ниво кога збирот е во интервалот 17-26, а високо ниво на емоционална исцрпеност се регистрира кога збирот на одговорите е поголем или еднаков на 27. Просечниот збир на одговорите на испитаниците во однос на емоционалната исцрпеност изнесува -27.5 ”високо ниво“ (табела. 4).

Негативен став кон работата индицира ниско ниво кога збирот на одговорите од скалата за цинизам се наоѓа во интервалот 0-6, средно ниво кога соодветниот збир на одговорите е во интервалот 7-12, а високо ниво на негативен став кон работата постои кога споменатиот збир е поголем или еднаков на 13. Просечниот збир на одговорите на испитаниците во однос на негативниот став кон работата изнесува -12 ”средно ниво“ (табела 4).

Во Табелата и графот 4а се прикажани испитаниците според дејноста на која припаѓаат во однос на двете димензии на синдромот на согорување.

Табела 4а. Приказ на испитаниците според дејноста на која припаѓаат во однос на двете димензии на синдромот на согорување

дејност/ емоционална исцрпеност	просек ± SD	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 415) =27.96395 p =.0000
администрација	17.0 ± 13.534	
вон болничка	27.0 ± 14.807	
болничка	29.2 ± 15.219	
цинизам или негативен став кон работата		
администрација	9.9 ± 7.320	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 415) =8.957355 p =.0113
вон болничка	12.0 ± 6.802	
болничка	13.1 ± 6.955	

Резултатите од табелата покажуваат средно ниво на емоционална исцрпеност кај администрацијата (17.0), а високо ниво на емоционална исцрпеност кај ЗР во вон болничка и болничка дејност (27.0 и 29.2). Понатаму, испитаниците од администрација имаат сигнификантно најниско ниво на емоционална исцрпеност во споредба со останатите две групи. Дополнително, средно ниво на негативен став кон работата се регистрира кај администрацијата и кај ЗР во вон болничка дејност (9.9 и 12) и високо ниво на негативен став кон работата кај испитаниците од болничка дејност (13.1) Имено, испитаниците од болничка дејност имаат сигнификантно повисоко ниво на цинизам или негативен став кон работата во споредба со испитаниците од администрацијата. (табела 4а).

Во Табела 5 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците според нивоата на емоционална исцрпеност (ниско,средно,високо ниво) и дејноста на која припаѓаат испитаниците.

Табела 5. Дистрибуција на испитаниците според нивоата на емоционална исцрпеност и дејноста на која припаѓаат испитаниците

ниво/дејност	ниско		средно		високо	
	број	%	број	%	број	%
администрација	30	57.7	9	17.3	13	25.0
вон болничка	46	28.0	42	25.7	76	46.3
болничка	46	23.1	46	23.1	107	53.8

Резултатите од табелата покажуваат висока емоционална исцрпеност кај 53.8% од испитаниците во болничка дејност, кај 46.3% од испитаниците од вон болничка дејност и 25% испитаници од администрација Понатаму, средна емоционална исцрпеност во најголем процент е регистрирана кај 25.7% од испитаниците од вон болничка дејност, следуваат испитаниците од болничка дејност 23.1% и 17.3% испитаници од администрација. Висока/средна емоционална исцрпеност во најголем процент е регистрирана кај 76.9% од испитаниците во болничка дејност, следуваат испитаниците од вон болничка дејност (71.9%) и испитаниците од администрација (61.5%). Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу нивоата на емоционална исцрпеност и групите според дејноста (p=.000042). На крај, ниска емоционална исцрпеност во најголем процент се регистрира кај 57.7% од испитаниците од администрација, понатаму следуваат испитаниците од вон болничка(28%) и испитаниците од болничка дејност(23.1%)(табела 5).

Значајно поголем број на испитаници од болничката дејност (53.8%) имаат високо ниво на емоционална исцрпеност во споредба со другите две групи.

Значајно поголем број на испитаници од административната дејност (57.7%) имаат ниско ниво на емоционална исцрпеност во споредба со другите две групи.

Во Табела 6 е прикажана дистрибуција на испитаниците според нивоата на негативен став кон работата и дејноста на која припаѓаат испитаниците.

Табела 6. Дистрибуција на испитаниците според нивоата на негативен став кон работата и дејноста на која припаѓаат испитаниците

ниво/ дејност	ниско		средно		високо	
	број	%	број	%	број	%
администрација	18	34.6	16	30.8	18	34.6
вон болничка	42	25.6	54	32.9	68	41.5
болничка	35	17.6	64	32.2	100	50.2

Резултатите покажуваат висок негативен став кон работата во најголем процент регистриран кај 50.2% од испитаниците во болничка дејност, следуваат испитаниците од вон болничката дејност (41.5%) и испитаниците од администрација (34.6%). Среден

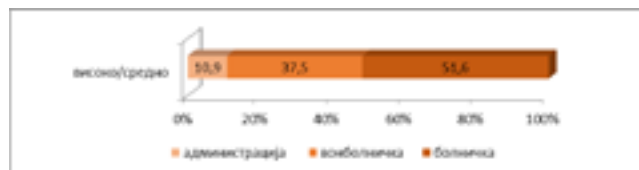
негативен став кон работата во најголем процент е регистриран кај 32.9% од испитаниците од вон болничка дејност, следуваат испитаниците од болничката дејност (32.2%) и испитаниците од администрација (30.8%). Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу нивоата на негативен став кон работата и групата на која припаѓаат испитаниците ($p=.038988$). Низок негативен став кон работата во најголем процент е регистриран кај 34.6% од испитаниците од администрација, следуваат испитаниците од вон болничката дејност (25.6%) и испитаници од болничка дејност (17.6%) (табела 6).

Значајно поголем број на испитаници од болничката дејност (50.2%) имаат високо ниво на негативен став кон работата во споредба со другите две групи.

Значајно поголем број на испитаници од административната дејност (17.6%) имаат ниско ниво на негативен став кон работата во споредба со другите две групи.

Во графот 6а е прикажан синдромот на согорување според дејноста на која припаѓаат испитаниците.

Граф 6а - Синдром на согорување според дејноста на која припаѓаат испитаниците



Синдром на согорување високо/средно ниво е регистриран кај 31 (10.9%) кај испитаниците од администрацијата, кај 107 (37.5%) испитаници од вон болничка дејност и кај 147 (51.6%) испитаници од болничката дејност (граф 6а). Сигнификантно за $p<0.05$ поголем процент од 51.6% е детектирана појава на синдромот на согорување кај испитаниците од болничка дејност во споредба со останатите два модалитети.

Корелации помеѓу димензиите на синдромот на согорување и ресурсите на работа

Со цел да се процени поврзаноста помеѓу ресурсите на работното место и синдромот на согорување во вкупниот примерок направена е биваријантна анализа на димензиите на синдромот на согорување и ресурсите на работното место прикажана во следната табела.

Табела 7. Корелации помеѓу димензиите на синдромот на согорување и ресурси на работното место во вкупниот примерок

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 емоционална исцрпеност	1.0000	.7955	.4800	.5197	.5610	.5139	-.2821	-.2926	-.1924
	p= ---	p=0.00	p=0.00	p=0.00	p=0.00	p=0.00	p=.000	p=.000	p=.000
2 негативен став кон работата	.7955	1.0000	.5133	.4977	.5660	.5150	-.2467	-.3195	-.1826
	p=0.00	p= ---	p=0.00	p=0.00	p=0.00	p=0.00	p=.000	p=.000	p=.000
3 тимска работа	-.2821	-.2467	-.2352	-.4901	-.3146	-.4070	1.0000	.3520	.7432
	p=.000	p=.000	p=.000	p=0.00	p=.000	p=.000	p= ---	p=.000	p=0.00
4 плата	-.2926	-.3195	-.4152	-.3926	-.2260	-.3010	.3520	1.0000	.6970
	p=.000	p=.000	p=.000	p=.000	p=.000	p=.000	p=.000	p= ---	p=0.00
5 поддршка од претпоставените	-.1924	-.1826	-.1805	-.3924	-.1484	-.2317	.7432	.6970	1.0000
	p=.000	p=.000	p=.000	p=.000	p=.002	p=.000	p=0.00	p=0.00	p= ---

Резултатите од табелата покажуваат статистички сигнификантна умерено слаба негативна корелација помеѓу димензиите на синдромот на согорување и

ресурсите на работното место (табела 7).

Во следната табела се прикажани средните оценки на ресурсите на работното место во однос на нивоата на

синдромот на согорување и димензиите на синдромот на согорување.

Табела 8. Средните оценки на ресурсите на работното место во однос на нивоата на синдромот на согорување и димензиите на синдромот на согорување

емоционална исцрпеност

	просек ± SD високо(3)	просек ± SD ниско(1)	N 3	N 1	t-value	p
тимска работа	3.3 ± 1.079	3.8 ± 0.963	303	112	-4.47323	0.000010
плата	2.1 ± 0.969	2.7 ± 1.071	303	112	-5.42221	0.000000
поддршка од претпоставените	3.8 ± 1.095	4.1 ± 0.927	303	112	-4.06032	0.000059
негативен став кон работата						
тимска работа	3.3 ± 1.062	3.8 ± 1.036	320	95	-3.70780	0.000238
плата	2.1 ± 0.962	2.8 ± 1.071	320	95	-6.17777	0.000000
поддршка од претпоставените	3.7 ± 1.075	4.1 ± 1.004	320	95	-3.30830	0.001021
синдром на согорување						
тимска работа	3.3 ± 1.073	3.7 ± 1.021	285	130	-3.66836	0.000276
плата	2.1 ± 0.956	2.7 ± 1.059	285	130	-6.02217	0.000000
поддршка од претпоставените	3.6 ± 1.086	4.1 ± 0.975	285	130	-4.02015	0.000069

Резултатите од табелата покажуваат сигнификантно поголема средна оценка за тимска работа, плата и поддршка од претпоставените кај испитаниците кај кои не се регистрира синдром на согорување, емоционална исцрпеност и негативен став (ниско ниво) кон работата во споредба со испитаниците кај кои се регистрира високо/средно ниво на синдром на согорување, емоционална исцрпеност и негативен став кон работата (табела 8).

ДИСКУСИЈА

Резултатите од студијата покажуваат несигнификантна разлика помеѓу трите испитувани групи во однос на следните демографски карактеристики и карактеристики на работното место: возраст, вкупен работен стаж, должина на работен стаж на работното место и број на работни часови во текот на неделата што укажува на тоа дека по овие прашања групите се хомогени.

Како што беше претходно кажано, во здравствените системи, и покрај нивните меѓусебни разлики, се детерминираат заеднички причини за синдром на согорување, кои се поврзани со организациските и психосоцијалните ризици на работното место [17]. Овие психосоцијални ризици се причина за појава на високо ниво на стрес поврзан со работата, болести поврзани со стресот и здравствени проблеми и зголемен ризик

за развој на синдром на согорување [17, 19]. Синдромот на согорување кај ЗР и неговите придружни влијанија се посериозни во земјите со низок и среден приход и дополнително ја загрозуваат стабилноста на крвките здравствени системи [20]. Меѓутоа, работното место не само што вклучува различни ризик фактори, туку обезбедува и ресурси кои им помагаат на поединците да се заштитат и справат со стресот поврзан со работата [21]. Така, резултатите од претходни студии покажуваат дека во работните организации коишто обезбедуваат соодветна поддршка од претпоставените, тимска работа, независност во одлучувањето, добри меѓучовечки односи и сл. се регистрираат ниски нивоа на негативен став кон работата и високо ниво на ангажираност на работното место, додека отсуството на овие специфични ресурси на работа го зголемува цинизмот и негативниот став кон работата [8, 9, 12, 16]. Од друга страна, Schaufeli и Bakker [22] во својата студија покажаа дека намалувањето на ресурсите на работа претставува предиктор на синдромот на согорување.

Во актуелната студија фокусот е ставен на следните ресурси: тимска работа, плата и поддршка од страна на претпоставените, со цел да се утврди нивната поврзаност со синдромот на согорување кај ЗР во болничка дејност, ЗР вон болничка дејност и помошно-технички и административен персонал. Тимската

работа, како посебен ресурс на работното место, претставува специфичен кооперативен процес помеѓу членовите на тимот кој им овозможува да развијат ефективни, меѓусебни односи во постигнувањето на целите на тимот преку споделување знаења и вештини [8]. Тимската работа е од клучно значење за испораката на услугите за здравствена заштита и ЗР мора да ги координираат своите активности за да обезбедат навремена, сигурна и ефикасна грижа за пациентите [16]. Студиите покажуваат дека тимската работа е поврзана со пониски нивоа на синдром на согорување- колку повеќе ЗР искусиле тимска работа, толку помалку доживеале синдром на согорување [8, 16, 23]. Утврдено е дека ефективната тимска работа може да влијае на зголемување на задоволството од работата, минимизирање на влијанието на барањата на работа и има позитивен ефект врз ангажираноста на работното место [24].

Резултатите од актуелната студија, во поглед на изјавите поврзани со тимската работа покажуваат највисоко ниво на тимска работа кај ЗР во болничка дејност (4), потоа следи администрацијата со неутрален став кон тимската работа (3.4), а најниско ниво на тимска работа се регистрира кај ЗР во вон болничка дејност (2.4).

Друг значаен ресурс на работното место е поддршката од страна на претпоставените којшто во голема мера зависи од подготвеноста на претпоставените да понудат емоционална, информативна и физичка поддршка [25]. Истражувачите ги идентификуваа поддршката што доаѓа од претпоставените и соработниците како важни димензии на социјалната поддршка на работното место и клучни аспекти за успешност во работењето [26].

Резултатите од актуелната студија, во однос на изјавите поврзани со поддршката од страна на претпоставените покажуваат највисоко ниво на поддршка од страна на претпоставените кај ЗР во болничка дејност (3.9), потоа следи администрацијата со неутрален став (3.4), додека најниско ниво на поддршка од страна на претпоставените се регистрира кај ЗР од вон болничка дејност (2.1). Резултатите, пак, во однос на изјавите поврзани со платата покажуваат задоволство во однос на платата кај ЗР во болничка дејност (3.6), потоа следи администрацијата со неутрален став (3.5), додека незадоволство во врска со платата се регистрира кај ЗР вработени во вон болничка дејност (2.5).

Добиените резултатите за димензиите на синдромот

на согорување покажуваат дека просечниот збир на одговорите на вкупниот број испитаници во однос на емоционалната исцрпеност изнесува -27.5, односно високо ниво на емоционална исцрпеност, додека пак во однос на негативниот став кон работата изнесува -12, односно средно ниво на негативен став кон работата. Понатаму, откриено е високо ниво на емоционална исцрпеност кај ЗР во болничка дејност (29.2) и ЗР во вон болничка (27.0), а средно ниво на емоционална исцрпеност кај администрацијата (17.0). Испитаниците од администрацијата всушност имаат сигнификантно најниско ниво на емоционална исцрпеност споредено со останатите две групи. Високо ниво на негативен став кон работата се регистрира кај ЗР од болничка дејност (13.1), а средно ниво на негативен став кон работата се регистрира кај ЗР од вон болничка дејност (12) и администрација (9.9). Имено, ЗР од болничка дејност имаат сигнификантно повисоко ниво на цинизам или негативен став кон работата споредено со испитаниците од администрацијата. Појава на синдромот на согорување кај ЗР од болничка дејност е детектирана во сигнификантно поголем процент (51.6%) споредено со останатите две групи. Ако се земе во предвид развојот на синдром на согорување којшто најпрво започнува со емоционална исцрпеност, додека пак, негативниот став кон работата се јавува како резултат на исцрпеноста на емоционалните ресурси/ сили, од добиените резултати станува јасна потребата од итни интервенции за намалување на симптомите на синдром на согорување кај ЗР во болничка дејност, како и превенција на понатамошниот развој на синдромот на согорување кај ЗР од вон болничка дејност и администрација.

Со помош на биваријантна анализа, на ниво на целиот испитуван примерок, е откриена статистички сигнификантна умерено слаба негативна корелација помеѓу димензиите на синдромот на согорување и ресурсите на работното место. Средната оценка за тимската работа, платата и поддршката од претпоставените кај испитаниците кај кои не се регистрира синдром на согорување, емоционална исцрпеност и негативен став (ниско ниво) кон работата е сигнификантно поголема во споредба со испитаниците кај кои се регистрира високо/средно ниво на синдром на согорување, емоционална исцрпеност и негативен став кон работата. Во контекст на овие се и резултатите од претходна квалитативна студија спроведена во нашата земја каде што беше потврдена заштитната функција на ресурсите на работното место

во насока на намалување на нивоата на синдром на согорување [16]. Други студии, исто така, утврдуваат негативна корелација помеѓу ресурсите на работа и синдромот на согорување [12,27]. Дополнително, во прилог на актуелната студија се и резултатите од истражување спроведено кај медицински сестри коишто покажаа дека ресурсите на работа во смисла на социјална поддршка и награди се поврзани со пониско ниво на синдром на согорување и повисоко самооценето здравје [17]. Слични се и наодите добиени во истражувања спроведени за време на пандемијата со КОВИД-19 кадешто е утврдено дека социјалната поддршка е позитивно поврзана со благосостојбата, но негативно поврзана со синдромот на согорување кај ЗР [28]. Различни студии покажаа дека кај ЗР кои ги перцепираат нивните барања на работа како разумни и кои имаат поголема поддршка од соработниците (повисоки нивоа на тимска работа) се регистрираат повисоки нивоа на психолошка благосостојба [8,12].

Сепак, резултатите од актуелната студија во поглед на изјавите на ЗР од болничка дејност покажуваат дека иако кај оваа група испитаници се регистрираат највисоки просечни вредности на тимска работа, поддршка од страна на претпоставените и плата, појавата на високо/средно ниво на синдром на согорување кај нив е детектирана во сигнификантно поголем процент во споредба со останатите две испитувани групи што веројатно се должи на барањата на работното место кои ги надминуваат капацитетите на оваа група ЗР при што ресурсите не можат да влијаат на намалување на синдромот на согорување. Така, Наканен и сор.[29] користејќи го моделот JD-R во истражување спроведено кај фински наставници, откриле повисоки коефициенти помеѓу барањата на работа и синдромот на согорување, отколку помеѓу ресурсите на работа и ангажманот и утврдиле дека вработените се почувствителни на работните услови кои за нив се претвораат во загуби. Schaufeli и Bakker [6], во своето истражување, заклучија дека „енергетскиот процес е поистакнат споредено со мотивациониот процес“ и изјавија дека „од превентивна гледна точка, намалувањето на барањата на работа треба да се претпочита пред зголемувањето на ресурсите на работа“.

Оттука, од суштинско значење за обезбедување на здрава работна средина е да се воспостави рамнотежа помеѓу барањата и ресурсите на работа.

ЗАКЛУЧОК

Вработените во различни сегменти на здравствениот сектор се соочени со различни видови барања и ресурси на работното место. Потребно е воспоставување на одржливи решенија во насока на намалување на барањата на работното место од една страна и зајакнување на ресурсите на работното место од друга страна при што во фокусот особено треба да бидат добрата работна клима, тимската работа, поддршката од претпоставените и соработниците, добрите меѓучовечки односи, зголемените и навремени плати и стимулативни награди. Ваквиот пристап во голема мера ќе придонесе за заштита и унапредување на здравјето на ЗР преку намалување на негативните ефекти на стресот поврзан со работата, како и избегнување на понатамошните негативни последици и исходи поврзани со симптомите на синдром на согорување т.е. промена на работното место или евентуално напуштање на професијата, здравствени проблеми, намалени работни перформанси, намален квалитет на здравствените услуги, намалена грижа и безбедност на пациентите и зголемена веројатност за медицински грешки. Имајќи ја во вид важноста од обезбедувањето на соодветна интеракција помеѓу барањата - ресурсите на работа и заштитната функција на ресурсите на работа, јасна е потребата за креирање и развој на соодветни стратегии и интервенции на индивидуално и организациско ниво, за справување со овој важен јавно здравствен проблем, посебно значаен во болнички контекст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Freudenberger HJ. Staff Burn-Out. *Journal of Social Issues*. 1974; 30:159- 165.
2. World Health Organization (WHO). Burn-out an “occupational phenomenon”: International Classification of Diseases. Available from: Burn-out an “occupational phenomenon”: International Classification of Diseases (who.int) Accessed: 26 June 2023
3. Guseva Canu I, Marca SC, Dell’Oro F, Balázs Á, Bergamaschi E, Besse C, et al. Harmonized definition of occupational burnout: A systematic review, semantic analysis, and Delphi consensus in 29 countries. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(2):95-107.
4. Milenković SM. Ispitivanje „sindroma sagorevanja na poslu“ anesteziologa zaposlenih u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu. *Doktorska*

- disertacija. Beograd, 2015.
5. Bakker AB, Demerouti E. The Job Demands-Resources model: State of the art. *Journal of Managerial Psychology*. 2007; 22:309-328.
 6. Schaufeli WB, Bakker AB. Job demands, job resources, and their relationship with burnout and engagement: a multi-sample study. *J Organiz Behav*. 2004; 25:293-315.
 7. Demerouti E, Bakker AB. The Job demands-resources model: Challenges for future research. *SA Journal of Industrial Psychology*. 2011; 37(2):1-9.
 8. Mijakoski D, Karadzinska-Bislimovska J, Stoleski S, Minov J, Atanasovska A, Bihorac E. Job Demands, Burnout, and Teamwork in Healthcare Professionals Working in a General Hospital that Was Analysed At Two Points in Time. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(4):723-729.
 9. Karadzinska-Bislimovska J, Risteska-Kuc S, Mijakoski D, et al. Stress at work and occupational risk of infection among Macedonian health care workers. In: *Book of abstracts. Kitakyushu: The 6th ICOH International Conference on occupational health for health care workers*. 2004.
 10. Bernales-Turpo D, Quispe-Velasquez R, Flores-Ticona D, Saintila J, Ruiz Mamani PG, Huanchaure-Vega S, et al. Burnout, Professional Self-Efficacy, and Life Satisfaction as Predictors of Job Performance in Health Care Workers: The Mediating Role of Work Engagement. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501319221101845.
 11. Elshaer NSM, Moustafa MSA, Aiad MW, Ramadan MIE. Job Stress and Burnout Syndrome among Critical Care Healthcare Workers. *Alexandria Journal of Medicine*, 2018; 54: 273-277.
 12. Mijakoski D, Karadzinska-Bislimovska J, Basarovska V, Montgomery A, Panagopoulou E, Stoleski S, Minov J. Burnout, Engagement, and Organizational Culture: Differences between Physicians and Nurses. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(3):506-13.
 13. ORCAB. Improving quality and safety in the hospital: The link between organisational culture, burnout, and quality of care. SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME, THEME [FP7-HEALTH-2009-single-stage], [Theme title: HEALTH-2009-3.1-2, Improve quality and safety of hospital care], Grant agreement No: 242084; 2009.
 14. Marôco J, Marôco AL, Leite E, Bastos C, Vazão MJ, Campos J. Burnout in Portuguese Healthcare Professionals: An Analysis at the National Level. *Acta Medica Portuguesa*. 2016;29(1):24-30.
 15. Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102-19.
 16. Mijakoski D, Karadzinska-Bislimovska J, Basarovska V, Minov J, Stoleski S, Angeleska N, Atanasovska A. Work demands-burnout and job engagement-job satisfaction relationships: teamwork as a mediator and moderator. *Maced J Med Sci*. 2015;3(1):176-83.
 17. Thapa DR, Stengård J, Ekström BA, Areskoug JK, Krettek A, Nyberg A. Job demands, job resources, and health outcomes among nursing professionals in private and public healthcare sectors in Sweden - a prospective study. *BMC Nurs*. 2022;21(1):140.
 18. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:397-422.
 19. Hämmig O. Explaining burnout and the intention to leave the profession among health professionals - a cross-sectional study in a hospital setting in Switzerland. *BMC Health Serv Res* 2018; 18(1):785.
 20. Afulani PA, Nutor JJ, Agbadi P, Gyamerah AO, Musana J, Aborigo RA, et al. Job satisfaction among healthcare workers in Ghana and Kenya during the COVID-19 pandemic: Role of perceived preparedness, stress, and burnout. *PLOS Glob Public Health*. 2021;1(10):e0000022.
 21. Hämmig O, Vetsch A. Stress-Buffering and Health-Protective Effect of Job Autonomy, Good Working Climate, and Social Support at Work Among Health Care Workers in Switzerland. *J Occup Environ Med*. 2021;63(12):e918-e924.
 22. Schaufeli WB, Bakker AB, Van Rhenen W. How changes in job demands and resources predict burnout, work engagement, and sickness absenteeism. *J Organ Behav*. 2009; 30:893-917.
 23. Karadzinska-Bislimovska J, Basarovska V, Mijakoski D, Minov J, Stoleski S, Angeleska N, Atanasovska A. Linkages between workplace stressors and quality of care from health professionals' perspective-Macedonian experience. *BrJHealthPsychol*. 2014;19(2):425-41.
 24. VilàFalgueras M, Cruzate Muñoz C, Orfila Pernas F, Creixell Sureda J, González López MP, Davins Miralles J. Burnout and teamwork in primary care teams. *Aten Primaria*. 2014;S0212-6567(14):00149-8.
 25. Ismail A, Nor SM, Yahya Z, Zahar UAU, Ismail Y, Ainon, JAS. Social support in job performance as an antecedent of work intrusion on family conflict: Empirical evidence. *Management*. 2013;18 (2), 37-55.
 26. Bhatti MA, Hussain MS, Al Doghan MA. The role of

- personal and job resources in boosting nurses' work engagement and performance. *Global Business and Organizational Excellence*. 2017; 37(2), 32-40.
27. Kaiser S, Patras J, Adolfsen, F, Richardsen AM, Martinussen M. (). Using the Job Demands-Resources Model to Evaluate Work-Related Outcomes Among Norwegian Health Care Workers. *SAGE Open*. 2020; 10(3).
 28. Zhou T, Xu C, Wang C, Sha S, Wang Z, Zhou Y, et al. Burnout and well-being of healthcare workers in the post-pandemic period of COVID-19: a perspective from the job demands-resources model. *BMC Health Serv Res*. 2022 Mar 2;22(1):284.
 29. Hakanen JJ, Bakker AB, Schaufeli WB. Burnout and work engagement among teachers. *Journal of School Psychology*. 2006; 43, 495-513.

HEALTH RISKS RELATED TO DIGITAL TECHNOLOGY USE IN CHILDREN

Goran Sanevski¹, Goran Ajdinski², Olivera Rashikj Canevska²

¹PHI University Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation – Skopje, R.N. Macedonia

²Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Philosophy, Institute of Special Education and Rehabilitation, Skopje, R.N. Macedonia

Corresponding author: e-mail: sanevski@gmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 242-247

ABSTRACT

Background: There is a rapid expansion of access to the Internet and digital technology today. The aim of the study was to examine the health risks related to digital technology use in children, to estimate the time that children spent with information technology (IT) device daily, and the time spent in exercising and sport.

Methods: This prospective study included a sample of 105 children, 59 males (56.2%) and 46 females (43.8%), aged 12-15 years (mean age of 13.5±0.6 years). A physical examination was performed to detect body deformities as well as motor skills testing which included: test of balance (using balance cushion), test of coordination (putting ball in a hoop), and test of accuracy (shooting at a dart target). A survey technique and unstructured interview with parents were also used. For statistical data analysis we used ANOVA test and Chi-square test with a level of significance $p < 0.05$.

Results: A total of 55 children (52.4%) had computer vision syndrome (CVS) without significant difference in terms of the use of eye protection ($p = 0.627$). Other problems were: neck pain, back pain, less physical activity and overweight, present in 12.4%, 14.3%, 47.6%, and 63.8%, respectively.

Conclusions: Extensive use of digital technology has negative effects on the children's health. There is a need for proper use of this technology because it can have many benefits. Majority of children that frequently use IT device are overweight and experienced CVS. Other problems such as neck and back pain are less common.

Keywords: negative effects; digital technology; children

INTRODUCTION

The use of computer as a tool at workplaces, schools, colleges, recreation facilities and homes has become very common. Prolonged viewing of visual display terminal is associated with visual and musculoskeletal symptoms. The initial concern about use of visual display terminals (VDTs) was centered on radiation, which included X-rays, optical, radio frequency, very low frequency, and extremely low frequency radiation. No clear evidence of

any negative effects on computer users was found in most studies. There were apprehensions of adverse effects on pregnant women, which were found to be incorrect by evidence [1].

Studies have shown that eye-related symptoms are the most frequently occurring health problems among VDT users. There are several symptoms reported by VDT users known as Computer Vision Syndrome (CVS). Computer vision syndrome symptoms may be the cause of ocular

(ocular-surface abnormalities or accommodative spasms) and/or extraocular (ergonomic) etiologies. However, the major contributor to computer vision syndrome symptoms by far appears to be dry eye [2]. The syndrome is manifested by symptoms of headache, eyestrain, tired eyes, blurred vision, irritation and burning sensation in the eyes, eye redness, and double vision [3]. The terms visual fatigue (VF) and digital eye strain (DES) are also used for the condition [4]. A systematic review and meta-analysis showed 66% pooled prevalence of CVS [5].

Inappropriate use of personal computers and especially cell phones might be related to the development of a complex cluster of clinical symptoms commonly defined as “text neck syndrome”. There is an estimation of the stress and weight put on the neck and spine as a result of hunching over a smartphone and handheld devices at varying degrees. The neck flexion angle is the angle between the global vertical and the vector pointing from C7 to the occipitocervical joint. A fullgrown head weighs 5 kg in the neutral position. As the head bends forward, the weight seen by the neck increases to 18 kg at 30° and 27 kg at 60° [6].

Musculoskeletal discomfort was found to be a problem among the school-aged children during computer use. Weight and height were implicated as factors that influenced the form of posture and the nature of the reported discomfort [7]. There is considerable evidence that higher levels of screentime is associated with a variety of health harms for children and young people, with evidence strongest for adiposity, unhealthy diet, depressive symptoms and quality of life. Evidence for impact on other health outcomes is largely weak or absent. There is no consistent evidence of health benefits from screentime. While evidence for a threshold to guide policy on children and young people screentime exposure was very limited, there is weak evidence that small amounts of daily screen use is not harmful and may have some benefits [8].

Doctors, educators, and other professionals are in positions of being trusted sources of advice to families. Today, advice about digital technology is integral to parents’ decision making in raising their young children. The overall goal for professionals working with families is to support them in developing digital technology use practices that are in the best interests of the child, supporting their health, well-being, and educational development [9].

The aim of the study was to examine the health risks related to digital technology use in children, to estimate the time that children spent with information technology (IT) device daily, and the time spent in exercising and sport.

METHODS

This prospective study included a sample of 105 children, 59 males (56.2%) and 46 females (43.8%), aged 12-15 years (mean age of 13.5±0.6 years). Students attending the following schools: ES “Hasan Prishtina” in Skopje, ES “Todor Angelevski” in Bitola and ES “Vancho Prke” in Shtip were included.

A physical examination was performed to detect body deformities. Motor skills testing consisted of test of balance, coordination and accuracy. For the test of balance we used balance cushion; test of coordination consisted of putting ball in a hoop, and test of accuracy consisted of shooting at a dart target.

A descriptive and comparative analysis were also applied in the research. A survey technique and unstructured interview with parents were used to collect data about the time that children spent with information technology (IT) device and the time that they spent participating in sport and exercises. A questionnaire was constructed containing a total of 24 questions. They address demographic characteristics for children, issues related to child physical activity, and issues related to the use of digital technology. Answers were offered to most of the questions.

For statistical data analysis we used ANOVA test and Chi-squared test with a level of significance $p < 0.05$.

RESULTS

Several variables as possible negative effects of digital technology use in children were analyzed. We calculated the percentage of children with computer vision syndrome (CVS) in terms of the use of eye protection (Table 1). A total of 55 children (52.4%) experienced CVS. A statistical analysis with Chi-square test showed that there is no significant difference between the occurrence of CVS and using of eye protection ($\chi^2 = 0.236$, $df = 1$, $p = 0.627$).

Table 1. Presence of computer vision syndrome (CVS) in children in terms of the eye protection

Using eye protection	With CVS		Without CVS		Total		P*
	No	%	No	%	No	%	
Yes	5	4.8	6	5.7	11	10.5	
No	50	47.6	44	41.9	94	89.5	
Total	55	52.4%	50	47.6	105	100	0.627

Other problems for which the excessive use of digital technology was contributing factor were: neck pain, back pain, less physical activity and overweight (Table 2). A total of 13 children (12.4%) reported neck pain, 15 children (14.3%) had back pain, 50 children (47.6%) had insufficient number of hours spent in physical activity, and 67 children (63.8%) were overweight (including obesity).

Table 2. Possible negative effects of excessive digital technology use in children

Negative effects of digital technology use	Present		Absent		Total	
	No	%	No	%	No	%
Neck pain	13	12.4	92	87.6	105	100
Back pain	15	14.3	90	85.7	105	100
Less physical activity	50	47.6	55	52.4	105	100
Overweight	67	63.8	38	36.2	105	100

The study also included an estimation of the time that children spent IT device daily, and the time spent in exercising and sport. The percentage of children according to the time spent with IT device daily (Figure 1). We included both use of IT device for educational purposes and recreational use. A total of 30 children (28.6%) reported ≥ 3 hours daily use of IT device and 22 children (21%) use IT device 1-2 hours daily. Surprisingly, a total of 53 children (50.5%) claimed that they use IT device < 1 hour daily.

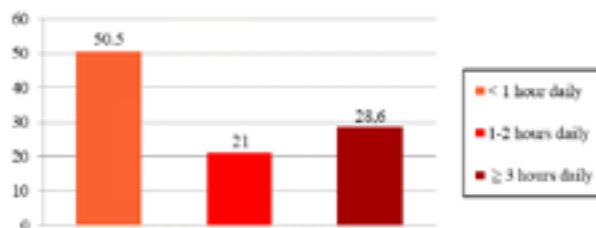


Figure 1. Percentage of children in terms of the time spent with IT device daily

A coordination and accuracy in children as indicators of motor skills were analyzed in terms of the daily time spent with IT device (below average, average, and above average). Table 3 shows descriptive statistics.

Table 3. Coordination and accuracy in terms of the mean daily time spent with IT device

Variables		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Lower Bound	95% CI		Minimum	Maximum
						Upper Bound			
Coordination (putting ball in a hoop)	< 1 h	53	8.9	1.1	0.1	8.6	9.2	7	10
	1-2 h	22	8.9	0.9	0.2	8.5	9.3	8	10
	≥ 3 h	30	8.7	1.1	0.2	8.3	9.2	7	10
	Total	105	8.8	1	0.1	8.7	9.1	7	10
Accuracy (shooting at a dart target)	< 1 h	53	16.9	7.9	1.1	14.8	19.1	2	33
	1-2 h	22	16	6.8	1.4	13	19	2	26
	≥ 3 h	30	14.9	7.5	1.4	12.1	17.7	2	34
	Total	105	16.2	7.5	0.7	14.7	17.6	2	34

A statistical analysis with ANOVA test shows that there is no statistical significance between the daily time spent with IT device and tested coordination and accuracy as an indicators of motor skills of children (Table 4).

Table 4. ANOVA test for motor skills in terms of the mean daily time spent with IT device

Variables		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Coordination (putting ball in a hoop)	Between Groups	0.6	2	0.322	0.293	0.747
	Within Groups	112.2	102	1.100		
	Total	112.9	104			
Accuracy (shooting at a dart target)	Between Groups	79.2	2	39.582	0.692	0.503
	Within Groups	5836.4	102	57.220		
	Total	5915.6	104			

We analyzed the time that children spent playing video games daily (Figure 2). A total of 52 children (49.5%) reported that they play video games very rare.

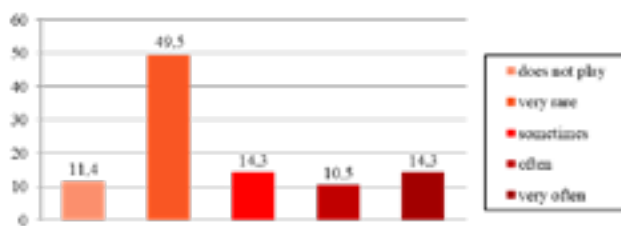


Figure 2. Percentage of children in terms of the how often play video games

Distribution of children in terms of the using social media is displayed (Figure 3).

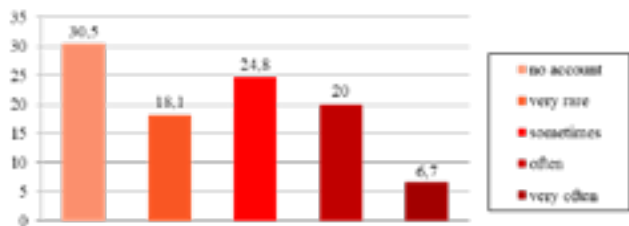


Figure 3. Percentage of children in terms of the how often use social media

We can notice that 32 children (30.5%) do not use any social media. This question was answered by the parents. Only 7 children (6.7%) reported very often use of social media.

Percentage of children in terms of the how often do they watch video on YouTube is displayed (Figure 4). We found similar percentage for the answers “very rare”, “sometimes”, and “often”: 21.9%, 22.9% and 23.8%, respectively.

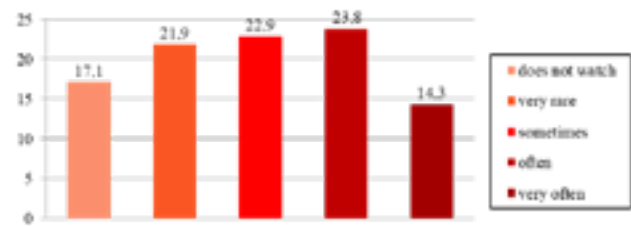


Figure 4. Percentage of children in terms of the how often do they watch video on YouTube

Distribution of children in terms of the participating in sport and exercise weekly is displayed in Figure 5. A total of 50 children (47.6%) declared that they exercise rarely, less than once a week, 13 children (12.4%) reported exercising or participating in sports once or twice weekly and 42 children (40%) reported three times or more exercising or participating in sport weekly.

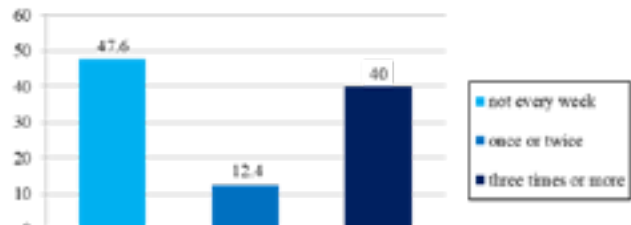


Figure 5. Percentage of children in terms of the participating in sport and exercises weekly

DISCUSSION

Digital device usage has increased substantially in recent years across all age groups including children. We examined the health risks related to digital technology use in school aged children, estimated the time that children spent with IT device daily, and the time spent in exercising and sport.

A total of 55 children (52.4%) in our study had CVS. Our findings are similar to study conducted by Mohan et al. They reported a prevalence of CVS 50.2% [10]. Hashemi et al. reported prevalence of CVS in children 49.4% [11].

In our study distribution of children in terms of the how often do they watch video on YouTube showed similar percentage for the answers “very rare”, “sometimes”, and “often”: 21.9%, 22.9% and 23.8%, respectively. Only 24.8% reported playing video games often or very often. We can notice that 32 children (30.5%) do not use any social media. This question was answered by the parents. The general impression is that this number is bigger. American children between 8 and 18 years of age spend approximately 7.5 hours viewing entertainment media (comprising 4.5 hours watching television, 1.5 hours on a computer and over an hour playing computer games [12]). It is estimated that children and adolescents spend a medium of 5 to 7 h a day on their smartphones and handheld devices with their heads flexed forward to read and text. It has been reported that the cumulative effects of this exposure reach alarming results of an excess stress on the cervical spine area, ranging from an average of 1825 to 2555 h a year [6].

In our study, a total of 13 children (12.4%) had neck pain, 15 children (14.3%) had back pain, 50 children (47.6%) had insufficient number of hours spent in physical activity, and 67 children (63.8%) were overweight (including obesity). A study found that only 4 out of 10 children aged 6-11 years met the recommendations of the guidelines for both physical activity and screening duration, further showing that increased age was associated with decreased physical activity in children. Excessive use of technology is linked to lifetime obesity and cardiovascular risk and this relationship is now observed starting from early childhood. The excessive use of social media during the pre-school period is associated with low, but significant increases in BMI, laying the groundwork for weight gain in later childhood [13].

A study that examined head, trunk and arm posture amplitude and variation, muscle activity, sedentariness and physical activity of 3 to 5 year-old children during tablet computer use compared to television watching and toy play showed that during tablet play children had greater mean head, trunk and upper arm angles compared to both TV watching and toy play. Conversely, compared to toy play, children playing with tablets had lesser trunk, upper arm and elbow postural variation, lesser trapezius activity, more time sitting and lesser physical activity. Current findings suggest a potential for this activity to contribute to increased musculoskeletal risk and sedentary behavior and reduced physical activity [14].

Based on currently limited available evidence on mobile touch screen devices (MTSD) use, and other research on risk factors for musculoskeletal symptoms, some tentative suggestions for wise use of MTSD to help reduce musculoskeletal exposures and associated risks for musculoskeletal symptoms from MTSD use are proposed:

- Avoid excessive total usage;
- Avoid prolonged static postures;
- Use opportunities to vary whole body, head/neck and upper extremity postures during MTSD use;
- Avoid awkward postures during prolonged or repetitive use;
- Position MTSD at a height to balance head/neck and upper extremity stress – holding a MTSD at around eye level encourages neutral head/neck posture but increases upper extremity loading; holding a MTSD at around waist/lap level increases head/neck flexion but reduces upper extremity loading;
- For longer durations of use, support MTSD at a tilt angle (e.g. with the use of device accessories) to balance head/neck and upper extremity stresses higher tilt encourages neutral head/neck posture and is good for viewing only tasks; a lower tilt allows lower wrist and finger stresses and is good for tasks requiring finger or thumb input;
- Avoid high repetition of movements such as prolonged typing or swiping on MTSD;
- Avoid forceful exertions such as holding heavy MTSD in one hand for long durations [15].

In present study we did not analyze the impact of digital technology us on children’s mental health. Children’s behavior and development is heavily influenced by variations in sociodemographic and cultural processes operating within social eco-systems. The relationship between digital life and mental health is best characterized by a complex mix of positive and negative influences varying over time both within and between individuals – conditioned and moderated by personal characteristics and cultural, historical and socio-economic factors. It will be the urgent job of the next generation of research to parse this complexity and heterogeneity to identify new and innovative ways to reduce risk, increase resilience and exploit digital therapeutic opportunities [16].

CONCLUSIONS

Extensive use of digital technology has negative effects

on the children's health. There is a need for proper use of this technology because it can have many benefits. Majority of children that frequently use IT device are overweight and experienced CVS. Other problems such as neck and back pain are less common.

REFERENCES

1. Bali J, Neeraj N, Bali RT. Computer vision syndrome: A review. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research* 2014; 2: 61.
2. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005; 50(3): 253-62. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.02.008.
3. Akinbinu TR, Mashalla YJ. Impact of computer technology on health: Computer Vision Syndrome (CVS). *Medical Practice and Review* 2014; 5(3): 20-30. <https://doi.org/10.5897/MPR.2014.0121>.
4. Sheppard AL, Wolffsohn JS. Digital eye strain: prevalence, measurement and amelioration. *BMJ Open Ophthalmology* 2018; 3(1): e000146.
5. Anbesu EW, Lema AK. Prevalence of computer vision syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023; 13(1):1801. doi: 10.1038/s41598-023-28750-6.
6. David D, Giannini C, Chiarelli F, Mohn A. Text Neck Syndrome in Children and Adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4): 1565. doi: 10.3390/ijerph18041565.
7. Odebiyi DO, Olawale OA, Adeniji YM. Impact of Computer Related Posture on the Occurrence of Musculoskeletal Discomfort among Secondary School Students in Lagos, Nigeria. *Nig Q J Hosp Med* 2013; 23(4): 237-42.
8. Stiglic N, Viner RM. Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews. *BMJ Open* 2019; 9: e023191. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023191.
9. Straker L, Zabatiero J, Danby S, Thorpe K, Edwards S. Conflicting Guidelines on Young Children's Screen Time and Use of Digital Technology Create Policy and Practice Dilemmas. *J Pediatr* 2018; 202: 300-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.019.
10. Mohan A, Sen P, Shah C, Jain E, Jain S. Prevalence and risk factor assessment of digital eye strain among children using online e-learning during the COVID-19 pandemic: Digital eye strain among kids (DESK study-1). *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(1): 140-4. doi: 10.4103/ijo.IJO_2535_20.
11. Hashemi H, Khabazkhoob M, Forouzes S, Nabovati P, Yekta A, Ostadimoghaddam H. The Prevalence of Asthenopia and its determinants among schoolchildren. *J Compr Ped* 2017. doi: 10.5812/compreped.43208.
12. Rosenfield M. Computer vision syndrome (a.k.a. digital eye strain). *Optometry in Practice* 2016; 17(1): 1-10.
13. Mustafaoglu R, Zirek E, Yasaci Z, Razak Özdinçler A. The negative effects of digital technology usage on children's development and health. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions* 2018; 5: 13-21. <http://dx.doi.org/10.15805/addicta.2018.5.2.0051>.
14. Howie EK, Coenen P, Campbell AC, Ranelli S, Straker LM. Head, trunk and arm posture amplitude and variation, muscle activity, sedentariness and physical activity of 3 to 5 year-old children during tablet computer use compared to television watching and toy play. *Appl Ergon* 2017; 65: 41-50. doi: 10.1016/j.apergo.2017.05.011.
15. Toh SH, Coenen P, Howie EK, Straker LM. The associations of mobile touch screen device use with musculoskeletal symptoms and exposures: A systematic review. *PLoS One* 2017; 12(8): e0181220. doi: 10.1371/journal.pone.0181220.
16. Hollis C, Livingstone S, Sonuga-Barke E. Editorial: The role of digital technology in children and young people's mental health - a triple-edged sword? *J Child Psychol Psychiatry* 2020; 61(8): 837-41. doi: 10.1111/jcpp.13302.

ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ КАЈ БОЛНИ СО МАЛИГНА БОЛЕСТ - РЕТРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА НА ПРЕСЕК

Дејан Тодевски¹, Марија Здравеска¹, Ирфан Исмаили¹, Сузана Арбутина¹, Деска Димитриевска¹

¹Клиника за пулмологија и алергологија-Скопје, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Македонија

Автор за контакт:

Асс.д-р Дејан Тодевски,

Клиника за Пулмологија и алергологија-Скопје

Бул Мајка Тереза бр 17, 1000 Скопје,

E-mail : dejan.todevski@yahoo.com

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 248-254

АПСТРАКТ

Вовед: Основна процедура за дијагностика на малигните изливи е цитопатолошката анализа на плевралниот пунктатот добиен со дијагностичка парацентеза.

Цел на студијата е да се одреди фреквенцијата на плевралните изливи кај малигни заболувања, како и на цитопатолошки потврдените малигни изливи во зависност од патохистопатолошкиот наод на примарната болест.

Материјал и методи : Направена е студија на пресек која анализира пациенти лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија, Скопје поради малигно заболување и придружен плеврален излив. Анализирана е медицинската историја на болните, резултатите од патохистологијата на примарната неоплазма и цитопатолошките резултати од плевралниот излив.

Резултати: Кај 57 пациенти вклучени во студијата, белодробниот аденокарцином кај мажи и карциномот на дојка кај жени се најчестите малигни заболувања асоцирани со плеврален излив, со застапеност од 21(36,8%). Следуваат лимфомите и гастроинтестиналните малигноми со по 5 (8,8%) и планоцелуларниот карцином на бели дробови со 4 пациенти (7,7%). Цитопатолошка потврда на малигната природа на изливот е најдена кај 16 (28,1%) од пациентите. Најголем процент на позитивен цитопатолошки наод во плевралниот излив беше најден кај белодробниот аденокарцином 5 (31,3%), карциномот на дојка 3 (18,7%), додека мезотелиомот, оваријалниот карцином, лимфомот, карцином на панкреас, ситноклеточниот и недефинираниот неситноклеточен карцином беа застапени со по 1 пациент (6,3%).

Заклучок: Детекцијата на малигниот плеврален излив со позивната цитопатологија зависи од типот на туморот што го предизвикал. Кај аденокарциномот на бели дробови и дојка сензитивноста на цитологијата е многу висока; кај други малигноми понекогаш има потреба таа да се комбинира со други дијагностички процедури.

Клучни зборови: плеврален излив, малигном, цитопатологија

ВОВЕД

Појавата на плеврална ефузија е честа медицинска состојба која може да се јави во склоп на голем број

болести од белодробно или вонбелодробно потекло и резултира со појава на нова или влошување на претходната белодробната симптоматологија.

Кашлицата и диспнеата се најчестите симптоми асоцирани со плеврален излив и степенот на диспнеа добро корелира со големината на плевралниот излив. Некои од пациентите, особено оние со малигни заболувања, имаат и општи симптоми како што се губиток на телесна тежина, намалена или изгубена телесна активност, иако симптомите не мора да асоцираат на примарното место на туморот. Потребно е да се нотира дека дури 25% од пациентите со малигна плеврална ефузија се асимптоматични во моментот на детекцијата. Срцевата слабост, пневмонијата, повредите на градниот кош, туберкулозата се секако меѓу најчестите причини за прекумерна акумулација на течност помеѓу двата листа на плеврата, иако денеска малигните заболувања се наметнуваат како една од водечките и воедно најсериозните причини за појава на оваа медицинска состојба и се причина за околу 23.7% од сите плеврални изливи. Малигниот плеврален излив може да се дефинира како акумулација на поголема количина на течност во плевралната шуплина придружена со присуство на малигни келии во истата. Најголем дел од случаите на малигнен плеврален излив се резултат на метастатски депозит на плеврата од примарната болест, од кои кај мажи најчеста причина е карцином на белите дробови а кај жени карциномот на дојка. Овие две болести заедно се причина за скоро 50-65% од сите малигни плеврални изливи. Мезотелиомот е најчест примарен тумор на плевра, асоциран со ексудативна плеврална ефузија во над 90% од случаите. Најчести малигни заболувања кои се причина за малигни плеврални изливи кај мажи се малигномот на бели дробови 49.1%, лимфом/леукемија 21.1%, малигномот на гастроинтестиналниот тракт 7.0%, генитоуринарниот тракт 6% и малигниот меланом 1.4%. Кај жени, редоследот во фреквенцијата е карцином на дојка 37.4%, малигноми на генитален тракт (најчесто овариум) 20.3%, бели дробови 15%, лимфом 8.0% и гастроинтестиналниот тракт 4.3%. Кај 5-10% од сите малигни плеврални изливи примарната причина останува непозната.

Присуството на плеврална ефузија (ПЕ) кај малигните заболувања преставува сериозна медицинска состојба и обично е лош прогностички знак, асоциран со средно преживување од 3-12 месеци. Одредувањето и евалуацијата на одредени параметри во малигниот плеврален излив, преку изработка на одредени скали (LENT score system) може да претставува прогностички фактор за должината на преживување на пациентите со малигно заболување и на тој начин

да помогне во одредувањето на понатамошниот тек на дијагностичката и терапевтската постапка.

Дијагностичката постапка кај плевралните ефузии воглавном подразбира методи на визуелизација, како и серија на биохемиски, микробиолошки и цитопатолошки тестови на плевралната течност за точно дефинирање на нејзината етиологија. Во последните децении, класичните методи за визуелизација, како рентген граfiја (РТГ) и компјутеризирана томографија (КТ) на граден кош се дополнети со ултразвучен преглед (УЗ) на граден кош. Сензитивноста и специфичноста на УЗ за детекција на плевралните изливи се многу високи. УЗ е прецизен за детекција на плеврална ефузија, но и како алатка за водење на плевралните интервенции, како торакоцентеза, плеврална биопсија и дренажа. ,

За точна дијагностика на природата на ПЕ, односно за разграничување помеѓу бенигна и малигна природа на изливот, неопходна е патолошка анализа на примерок од ПЕ и/или од самата плевра. Примерок од плеврална течност се добива по пат на торакоцентеза под УЗ контрола. Во ситуација кога е присутна туморозна маса во сидот на градниот кош, интраплеврално или во белите дробови, можно е обезбедување на примерок по пат на тенкоиглена трансторакална пункција (ТТП) или транторакална биопсија (ТТБ).

Дијагностичката парацентеза и цитолошката анализа на добиениот примерок од течноста е иницијалниот тест за дијагностицирање на малигниот плеврален излив. Дијагностичкиот капацитет на цитологијата зависи од типот на малигната болест. Многу ниска сензитивност од 6% е реферирана кај мезотелиомот, за разлика од 79% кај ПЕ асоцирана со аденокарциноми., Grosu et al. реферираат дека цитологијата имала 63% дијагностичка вредност кај 725 болни со солидна неоплазма и ПЕ, но сензитивноста варираше во зависност од типот на неоплазмата. Кај туморите на глава и врат и саркомите, сензитивноста на цитологијата изнесувала 38%, кај туморите на бубрег 53%, додека за карцином на дојка достигнува и до 93%. При малигно инволвирање на плеврата, туморот може да продере до површинските слоеви на плеврата, при што клетките се експлодираат (одлупуваат) во плевралната течност, или можат да бидат зафатени само субсерозните слоеви. Дијагностичката вредност на цитолошката анализа на плевралната течност, веројатно, зависи од тоа дали туморот се протега на плевралната површина, односно од присутноста и

бројот на ексфолирани малигни клетки во плевралната течност.

Анализата на параметрите од плевралниот пунктат не завршува со иницијалната цитолошка потврда. Воведувањето на целната и имунотерапија во третманот на малигните заболувања ја зголемија потребата од повторување на одредени дијагностички процедури со цел добивање на адекватен примерок за молекуларно профилирање и одредување на индивидуална терапија за секој пациент со малигна болест поединечно.

Пациентите со некои типови на малигни заболувања, како хронична миелоична леукемија (ХМЛ), во најголем број иницијално ќе бидат кандидати за специфична целна терапија, меѓутоа пациентите со други типови на малигноми, мораат да бидат тестирани за присуство на одредени целни молекули во нивните тумори, за да се одреди дали типот на туморот е погоден за одредена достапна целна или имуно терапија. Биоптичниот материјал од туморот е главен елемент за одредување на патохистолошкиот тип на туморот и присуството или отсуството на одредени молекули погодни за целна/имунотерапија. Обезбедувањето на ваков репрезентативен примерок, скоро секогаш, е поврзан со одреден ризик за пациентот, поради потребата од инвазивни дијагностички процедури кои се неопходни за добивање адекватен биоптичен материјал (бронхоскопија, перкутана cut/core биопсија, хирушки процедури итн). Овој проблем се јавува како во иницијалната фаза на дијагностика и третман на самиот тумор така и во подоцнежните фази на развој на болеста, а посебно во случаите на нецелосен одговор на терапијата и потребата од промена на терапискиот модалитет. Затоа, користењето на цитопатолошки материјал добиен со помалку инвазивни методи (плеврален и перитонеален пунктат, тенкоиглена биопсија и слично) и неговата обработка (цитоблокови, течна биопсија), односно молекуларна цитопатологија, би можеле во голема мера да ја олеснат како дијагностиката, така и одлуката за терапија .,

ЦЕЛИ НА ПРОУЧУВАЊЕТО

- Одредување на дистрибуцијата на болните со плеврален излив и малигна болест по пол, возраст и тип на примарен тумор
- Да се одреди фреквенцијата на малигнен плеврален излив кај болните со потврдена малигна

болест и конкомитантна плеврална ефузија

- Да се одреди фреквенцијата на одредени патохистолошки типови на малигни заболувања и појавата на малигни плеврален излив по полова дистрибуција

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

3.1. МАТЕРИЈАЛ

Во студијата се вклучени болните со дијагностицирана малигна болест на возраст над 18 години, кои биле упатени на ЈЗУУ Клиника за пулмологија и алергологија за дополнителна дијагностика на присутен плеврален излив, во периодот од јануари до декември 2022 година, кај кои плевралниот излив бил анализиран на ЈЗУУ Клиника за радиотерапија и онкологија.

3.2. МЕТОДИ

Направена е студија на пресек со ретроспективен пристап. Анализирани се податоците од медицинската историја во периодот од јануари до декември 2022 година, од болните третирани на Клиниката за пулмологија и алергологија. Патолошката анализа на плевралниот излив е правена на ЈЗУУ Клиника за радиотерапија и онкологија

Анализирани се следните параметри:

- Демографски карактеристики на болните (пол, возраст)
- Резултатите од патохистолошкиот наод од примарната малигна болест
- Цитолошкиот наод од плевралниот пунктат
- Стандардна дескриптивна статистичка анализа, со одредување на фреквенции е изработена со програмот Microsoft Excel. Office 2016

РЕЗУЛТАТИ

Беше анализирана медицинската историја на 57 пациенти со малигно заболување и придружен плеврален излив. Пациентите беа еднакво застапени според полова дистрибуција, односно 29 (50.88%) мажи и 28 (49.12%) жени, со просечна возраст од 63.625 ± 3.326 (CL 95%) години.

Во ова испитување вон-белодробните неоплазми беа причина за најголем дел од придружните плеврални изливи 33 (57.9%), неоплазмите со белодробно потекло се 22 (38.6%), а кај 2 пациенти (3.5%), неоплазмата не била дефинирана хистопатолошки. Дистрибуцијата

по пол на болните со плеврален излив укажува дека белодробните неоплазми доминираат кај машкиот пол со 17 пациенти (58.6%), додека кај жени доминираат вон-белодробните неоплазми, односно 22 (78.6%). (табела 1)

Табела 1. Дистрибуција на болните според пол и примарната локализација на неоплазмата.

Примарна локализација на неоплазмата	мажи	%	жени	%	Вкупно	%
Белодробни неоплазми	17	58,6	5	17,9	22	38,6
Вон-белодробни неоплазми	11	37,9	22	78,6	33	57,9
Недефинирано	1	3,4	1	3,5	2	3,5
Вкупно	29	100	28	100	57	100

Аденокарциномот на белите дробови кај мажи и аденокарциномот на дојка кај жени се најчестите малигни заболувања асоцирани со плеврален излив во оваа студија (табела 2). Заедно, тие претставуваат 21 (36.8%) од сите патохистолошки типови на малигни заболувања придружени со плеврален излив. Следуваат лимфомите и неоплазмите со потекло од гастроинтестиналниот тракт со по 5 пациенти (8,8%), а потоа планоцелуларниот карцином на бели дробови кај 4 (7,7%) случаи. Сите плеврални изливи асоцирани со неоплазма од гастроинтестиналниот тракт беа кај женската популација.

Табела 2. Дистрибуција на болните според пол и хистопатолошки тип на неоплазмата.

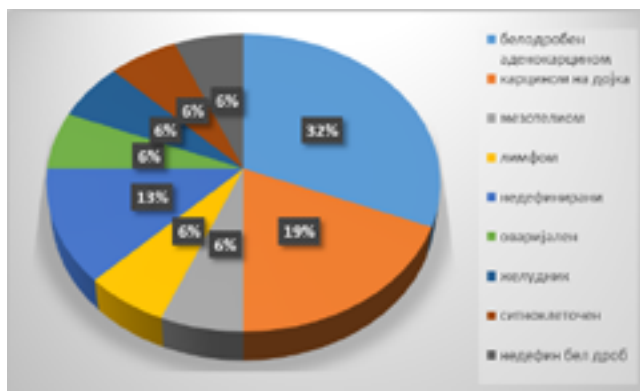
Хистопатолошки тип на неоплазмата	мажи	%	жени	%	Вкупно	%
Белодробен аденокарцином	8	27,6	4	14,3	12	21,1
Белодробен планоцелуларен	4	13,8	0	0	4	7,7
Белодробен аденосквамозен	1	3,4	0	0	1	1,8
Саркоматоиден карцином	1	3,4	0	0	1	1,8
Неситноклеточен карцином (Not otherwise specified-NOS)	3	10,3	0	0	3	5,3
Ситноклеточен карцином	0	0	1	3,6	1	1,8
Мезотелиом	1	3,4	1	3,6	2	3,5
Планоцелуларен карцином на грклан	1	3,4	0	0	1	1,8
Clear cell карцином на бубрег	1	3,4	0	0	1	1,8
оваријален карцином	0	0	1	3,6	1	1,8
Колоректален аденокарцином	0	0	2	7,2	2	3,5
Аденокарцином на желудник	0	0	2	7,2	2	3,5
Аденокарцином на панкреас	0	0	1	3,6	1	1,8
Transitional cell карцином на бешика	1	3,4	0	0	1	1,8
Карцином на тестис	1	3,4	0	0	1	1,8
Аденокарцином на дојка	0	0	13	46,4	13	22,8
Фибросарком	1	3,4	0	0	1	1,8
Лимфом	3	10,3	2	7,2	5	8,8
Аденокарцином на простата	1	3,4	0	0	1	1,8
Меланом	1	3,4	0	0	1	1,8
Недефинирани	1	3,4	1	3,6	2	3,5
Вкупно	29	100	28	100	57	100

Цитопатолошка потврда за малигни клетки во плеврален излив беше најдена кај 16 (28,1%) од испитаниците, односно кај 8 (36.6%) од болните со белодробна неоплазма и 6 (18,2%) од болните со вон-белодробна неоплазма. (табела 3)

Табела 3. Приказ на цитолошките резултати од плеврален излив кај болните со потврдено малигно заболување

Класификациона група	Белодробни N (%)	Вон N (%)	белодробни	Недефинирано N (%)	Вкупно N (%)
I+II	13 (59%)	26 (78,8%)		0 (0%)	39 (68,4%)
III	1 (4,5%)	1 (3%)		0 (0%)	2 (3,5%)
IV+V	8 (36,6%)	6 (18,2%)		2 (100%)	16 (28,1%)
Вкупно	22 (100%)	33 (100%)		2 (100%)	57 (100%)

Од 16-те пациенти со позитивен наод на малигни клетки во ПЕ, најчест причинител бил белодробниот аденокарцином со 5 (31.3%), и карциномот на дојка со 3 (18.7%) пациенти. Следуваат ситноклеточен карцином, недефиниран белодробен карцином, мезотелиомот, лимфомот, карцином на панкреас и оваријален карцином, застапени со по 1 пациент (6.3%), додека кај 2 од пациентите (12,5%) малигниот излив бил предизвикан од недефинирана неоплазма. (слика 1)



Слика 1 . Процентуална застапеност на малигните плеврални изливи во зависност од тип на примарната неоплазма

Аденокарциномот на белите дробови и карциномот на дојка заедно, се причина за 54,4% од потврдените малигни плеврални изливи во оваа студија.

ДИСКУСИЈА

Патоцитолошката анализа на плевралните изливи често се користи во дијагнозата на неколку белодробни и вон-белодробни заболувања, како што се инфективните заболувања, реуматоидниот артритис, лупус, туберкулозата итн. Мегутоа, далеку најважна улога на цитопатологијата од плевралната течност е детекцијата на малигните клетки во истата. Иако голем број на малигни заболувања можат да бидат придружени со плеврален излив сепак во најголем број од објавените студии малигни клетки се детектирани

само во 45-67% од придружните плеврални изливи. Во нашиот материјал, процентот на детектирани малигни клетки во ПЕ изнесува 28.1%. Прецизната детекција на присуство на малигни клетки во ПЕ е од големо значење, бидејќи овозможува употреба на изолираните клетки за понатамошна имунохистохемиска анализа и молекуларно профилирање.

Дијагностичката вредност на цитологијата од изливот во студиите од литературата варира зависно од дизајнот на студијата, изборот на вклучени пациенти, како и од патохистолошкиот тип на неоплазмата. Loveland et al. реферираат дека сензитивноста на цитолошката анализа од плевралната течност била највисока за аденокарциномот 87,9%, а само 45,5% за мезотелиомот. Во студијата на Ong et al. покажува дека како најчести причинители на малигни плеврални изливи се јавуваат карциномот на бели дробови 51,55%, карциномот на дојка 29,1%, хепатоцелуларниот карцином 1,9%, карцином на желудник 1,9%, лимфомите, карцином на бубрег и колон (околу 1% за сите). Резултатите од нашата студија се во согласност со наодите реферирани во литературата.

Дијагностичката вредност на плевралната течност се подобрува со повторувани торакоцентези и/или комбинирање со перкутана плеврална биопсија, слепа биопсија и торакоскопија. Разграничувањето помеѓу одредени патохистолошки типови, предизвикувачи на малигнен плеврален излив, во голема мера се подобрува со имунохистохемиските анализи на плевралниот пунктат.

ЗАКЛУЧОК

Оваа пилот студија покажува голем диверзитет во инциденцијата и дистрибуцијата на малигните плеврални изливи кај болните со потврдена неоплазма. Потребна е поопсежна анализа на сензитивноста на цитопатолошката анализа кај различни типови на примарна неоплазма, евалуација на можноста за

имунохистохемиска и молекуларна дијагностика на малигните плеврални изливи, како и оцена на релевантноста на овие резултати за планирање на понатамошниот третман на болните.

ЛИТЕРАТУРА

- Dixit R, Agarwal KC, Gokhroo A, Patil CB, Meena M, Shah NS, Arora P. Diagnosis and management options in malignant pleural effusions. *Lung India*. 2017 Mar-Apr;34(2):160-166.
- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977 Nov;63(5):695-702..
- Ќаева Б, Арсовски А, Болести на плеврата, Просветно дело АД Скопје, 2005: 15-22
- Tian P, Qiu R, Wang M, Xu S, Cao L, Yang P, Li W. Prevalence, Causes, and Health Care Burden of Pleural Effusions Among Hospitalized Adults in China. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120306
- Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol*. 1987 Mar-Apr;31(2):85-97.
- DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol*. 1992 May-Jun;36(3):329-32. 6
- Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: Suppl 2, ii32-ii40
- Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):905-9..
- Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):905-9.
- Awadallah SF, Bowling MR, Sharma N, Mohan A. Malignant pleural effusion and cancer of unknown primary site: a review of literature. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(15):353.
- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18: 402-419.
- Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, Bintcliffe OJ, Boshuizen RC, Fysh ET, Tobin CL, Medford AR, Harvey JE, van den Heuvel MM, Lee YC, Maskell NA. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1098-104.
- Геровски Б, Џикова С, Чапароска Т, Брешковска Г, Ќаева Б, Лазаревска М, Ќовкарова Е, Бошковска М, Примена на ултразвукот во дијагностика на плевралните изливи, X Пулмо-алерголошки научностручен состанок, Охрид 16-20.09.1991
- Zdraveska M, Stefanovski T, Todevski D, Stojkovski S, Jovkovski O: Ultrasound guided follow up of pleural effusions, *Eur Resp J*, 2006; 28(50), 510s
- Hooper C, Lee YCG, Maskell N, and BTS Pleural Guideline Group, "Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: british thoracic society pleural disease guideline 2010," *Thorax*, 2010; 65, Suppl 2:ii4-ii17
- Arnold DT, De Fonseka D, Perry S et al., "Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology," *European Respiratory Journal*, 2018;52- 5:Article ID 1801254
- Grosu HB, Kazzaz F, Vakil E, Molina S, Ost D, "Sensitivity of initial thoracentesis for malignant pleural effusion stratified by tumor type in patients with strong evidence of metastatic disease," *Respiration*, 2018;96-4:363-369
- Jabbour E, Cortes JE, Ghanem H, O'Brien S, Kantarjian HM. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Jan;8(1):99-110.
- Thunnissen E, van der Oord K, den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review. *Virchows Arch*. 2014 Mar;464(3):347-58.
- Schneider CP, Heigener D, Schott-von-Römer K, Gütz S, Laack E, Digel W, Guschall WR, Franke A, Bodenstein H, Schmidtgen C, Reck M. Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1446-53
- Schmitt FC, Longatto-Filho A, Valent A, Vielh P. Molecular techniques in cytopathology practice. *J Clin Pathol*. 2008 Mar;61(3):258-67
- Rossi E, Bizzarro T, Martini M, Longatto-Filho A, Schmitt F, Fagotti A, Scambia G, Zannoni GF. The Role of Liquid Based Cytology and Ancillary Techniques in the Peritoneal Washing Analysis: Our Institutional Experience. *PLoS One*. 2017 Jan 18;12(1):e0168625.
- Boddington MM, Spriggs AI, Morton JA, Mowat AG. Cytodiagnosis of rheumatoid pleural effusions. *J Clin*

- Pathol. 1971 Mar;24(2):95-106..
24. Reda MG, Baigelman W. Pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Acta Cytol.* 1980 Nov-Dec;24(6):553-7..
 25. Spieler P. The cytologic diagnosis of tuberculosis in pleural effusions. *Acta Cytol.* 1979 Sep-Oct;23(5):374-9..
 26. Ong KC, Indumathi V, Poh WT, Ong YY. The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions. *Singapore Med J.* 2000 Jan;41(1):19-23..
 27. Loveland P, Christie M, Hammerschlag G, Irving L, Steinfors D. Diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant effusions: an Australian tertiary centre experience. *Intern Med J.* 2018 Nov;48(11):1318-1324..
 28. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Péchoux C, Mutti L, Paireon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W; European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons Task Force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):479-95.

CORRELATION BETWEEN THYROID GLAND ABNORMALITIES, ACUTE AND CHRONIC URINARY INFECTIONS

Adelina Elezi⁴, Albin Beadini¹, Albulena Beadini², Learta Veliu³

¹Department of Physiology, Faculty of Medical Science, University of Tetovo, North Macedonia

²Department of Biochemistry, Faculty of Medical Science University of Tetovo, North Macedonia

³Department of Pathology, Faculty of Medical Science, City Hospital 8 September, North Macedonia

⁴Department of Pathology, Faculty of Medical Science, University of Tetovo, North Macedonia

Corresponding author: e-mail: sheqibe.beadini@unite.edu.mk

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 255-259

ABSTRACT

Disorders of the thyroid gland and hypothyroidism have recently been on the rise in both men and women, including different age groups as well as patients visited in the doctor's endocrinology for thyroid gland echo controls and hormonal parameters analysis in serum of patient. The analyzed patients for the thyroid gland, urine and urine parameters were also analyzed to see the correlation and urine tests like biomarkers of urinary tract infections.

Our study aims to study the correlation between urine infection and thyroid disorders parameters of men and women in the Tetovo region with acute and chronic urinary infections.

From the patients investigated for the correlation between the results of thyroid hormones and acute and chronic urinary infections, we see a low significance of the correlation between these parameters.

Urine analyzes were performed by collecting urine in sterile cups and using the urine microscopy method and urine strip test using the chromatographic method, where these analyzes were performed according to the European guideline's standards manual. Thyroid analysis are measurement from serum of patient with sofisticet method immunoassay fluorescent test with Vidas by Biomerie.

Result of patients with proteinuria, leukocyturia, epithelial Cells, hematuria, urine pH, granular casts, triplet phosphate, calcium oxalate, glycosuria, bacteria and mucous are present in patient with disorder thyroid gland. The obtained results show that the significance of this parameters of urine and urinary infections in man and women are the main indicators of urinary tract infections in patients with acute and chronic infections as well as asymptomatic patients who have had no clinical symptoms between thyroid disorders.

KEYWORDS: Thyroid disorders, TSH, FT4, urine analysis, hematuria, leukocyturia, glycosuria, epithelial cells.

INTRODUCTION

The kidneys have a cardinal role in maintaining fluid balance and blood pH in their homeostatic range by excretion of nitrogenous waste, regulation of blood ions, blood volume regulation, and hormone production. Kidneys secrete various endocrine hormones including

renin, erythropoietin (EPO), 1,25 dihydroxy-vitamin D₃, as well as other autocrine and paracrine hormones like prostaglandins, endothelin, adrenomedullin and kallikrein. In addition, kidneys are also a primary target of various endocrine hormones like aldosterone, angiotensin, atrial natriuretic peptide (ANP) and brain

natriuretic peptide (BNP). (Bikbov, B. Purcell, C.A et al,2020).

Thyroid hormones, have a major role in the early development of kidney structurally and thereafter in the regulation of major glomerular and tubular functions as well as water and electrolyte balance. Kidneys also are important in the metabolism and elimination of thyroid hormones. Thus, defect in functioning of either organs are expected to have consequences on both systems [Lopipero, P. Smith, M.,1986 Gold, L.S., Slone, T.H 1986]. Subclinical Hypothyroidism (SCH) has been biochemically defined by the presence of elevated serum Thyroid Stimulating Hormone (TSH) levels despite normal serum concentrations of thyroid hormones (Jain D,Aggaewal HK, et al 2019).

THE PURPOSE OF THE STUDY

Urinary infections are a frequent phenomenon that occurs in men and women of different age groups who express a level and demand for examinations of different levels, including biochemical analyzes of urine and pathological analyzes of urine.

Disorders of the thyroid gland, especially hypothyroidism in women and men, were the main reason for the research of a very high significance between biochemical urinary infections, pathological and hypothyroidism in men and women.

Based on the statistics for hypothyroidism, which includes more women than men, and the increased frequency of urinary infections was the main reason for the research of this work from patients attacked in the laboratory.

MATERIALS AND METHODS

We evaluated voided urine collection (50 ml) from 34 urine samples patients. After collection, a 20 ml of each urine samples were submitted to biochemical chemometric analysis using an automated analytical urinalyser and urine analysis were performed by collecting urine in sterile cups and using the urine microscopy method and urine strip test using the chromatographic method, where these analyzes were performed according to the European guidelines standards manual.

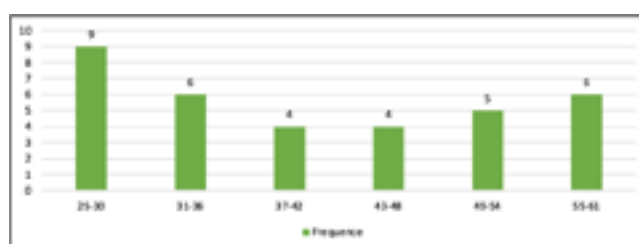
The analyzes of the thyroid gland were carried out through the blood serum from the 34 patients and after centrifugation the serum was taken and the analysis of the thyroid hormones, FT4 and FT3 were carried out with

the fluorescent immunoassay method with the Vidas Biomeria apparatus.

Statistical processing of data was done with the statistical package SPSS 21.0 and from the statistical parameters were calculated arithmetic center, standard deviation, minimum and maximum values. Qualitative data testing was done with X2-test of quantitative data that had normal distribution with T-test and those with abnormal distribution with Mann-Whitney test or Kruskal Wallis test. The difference is significant if $P < 0.05$.

RESULTS

Based on the analyzes carried out on the 34 patients for thyroid hormone analyzes and urine analyzes of the same patient and using the possibility of correlation between TSH, FT4 and we managed to obtain these results presented in the graphs below.



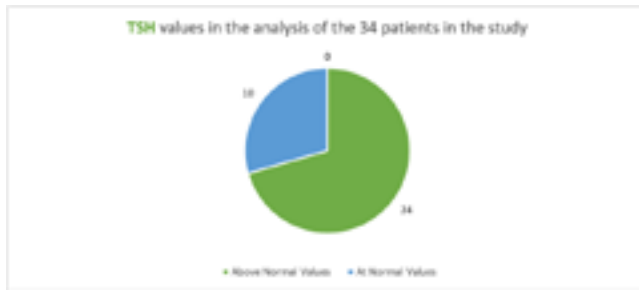
Graph. 1 The frequency of patients analyzed according to age in female group

The frequency of patients analyzed according to age is higher in the age group of 25-30 years and the lowest frequency appears in the age group of 37-42 years and the age group of 43-48 years.



Graf.2 The TSH value of the patients included in the study

The significance of thyrostimulating hormone in different age groups from all patients e analyzed reveals a high significance of hypothyroidism in different groups of female pregnancy, which range up to 9.20 $\mu\text{IU/ml}$ (Normal TSH analysis values are: 0.4-4.0 $\mu\text{IU/ml}$).



Graph.3 The results of TSH in the patients in the study

From our result we see those 34 patients in the study, 24 patients have thyroid hormone disorders and only 10 patients have normal TSH values.



Graph.4 Results of patients for FT4 taken in the study

Out of 34 patients in the study, no result exceeds the maximum value of this analysis (22.7 pmol/l), sample No. 22 is at the limit of normal with a result of 22.7 pmol/l.

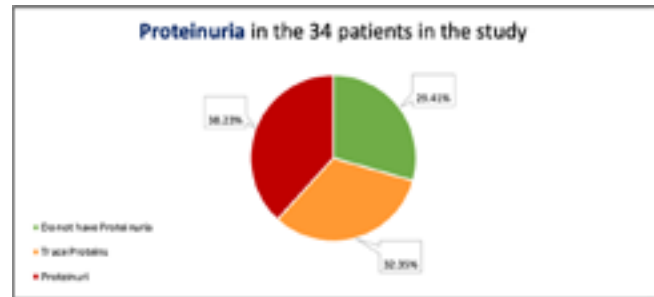
Mean while, 6 out of 34 total results have resulted in a lower than normal FT4 level (11.5 pmol/l).

(Normal FT4 analysis values are: 11.5-22.7 pmol/l)



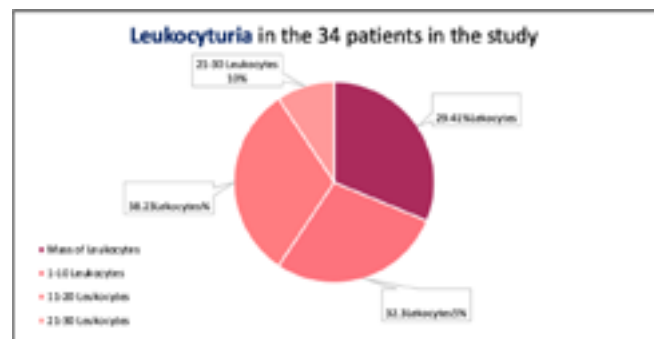
Graph.5 Results of patients for FT4 hormon

The results from FT4 hormones show that out of 34 analyzed patients, 29.5% have abnormal values and 70.5% have normal values.



Graf.6 Proteinuria of the patients taken in the study expressed in percentage

Of the 34 patients in the study for proteinuria analysis, 10 of them (29.41%) do not have proteinuria, 11 of them (32.35%) have trace proteins, while 13 of them (38.23%) have proteinuria.



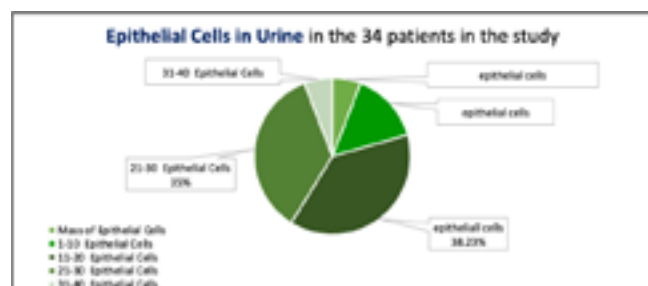
Graph.7 Leukocyturia of the patients taken in the study expressed in percentage

Patients in the study for biochemical analyzes of urine show a high significance with hormonal disorders of the thyroid gland.



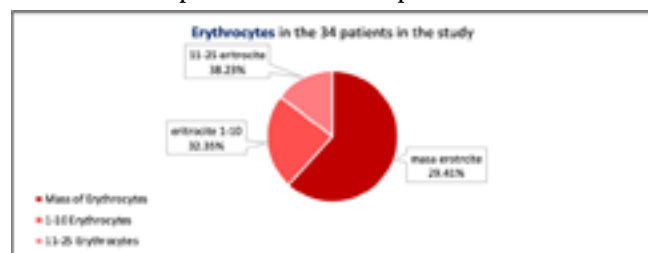
Graph. 8 Pyuria of the patients taken in the study expressed in percentage.

Urinary infections are present in 29.41% of patients with hypothyroidism and 34% have pyuri urinary infections with high significance.



Graf.9 The presence of epithelial cells in patients included in the study

The patients in the study for urine sediment analysis have a high significance of the presence of epithelial cells with their presence of 6% with 31-40 epithelium, of 35% with 21-30 epithelial cells with 29.41% of epithelial cells, with 32.35% of patients with 1-10 epithelial cells.



Graf.10 The presence of erythrocytes in patients included in the study

Urine sediment as a very important indicator of urine also shows the presence of erythrocytes in the urine of 1-10 erythrocytes with 32.35%, 38.23% with 11-25 erythrocytes and 29.41% with a hematuria enriched with erythrocyte masses.

DISCUSSION

Risk factors in premenopausal ladies incorporate sex, changes in bacterial flora, history of UTIs during youth or family background of UTIs, and blood group. Explicit risk factors identified with sex incorporate recurrence (at least four times each week), the utilization of spermicides that may modify vaginal pH and in this way influence its flora (especially the Lactobacilli component, and commitment with another sexual partner inside the last year (Hooton et al.,1996). Absence of postcoital urination, vaginal douches, utilization of hot tubs, prohibitive clothing, and the cleanliness and circumcision status of male accomplices have been proposed as hazard factors, but lack an evidence base.(Scholes et al., 2000).

Postmenopausal patients share sex and blood group as hazard factors for intermittent UTIs with premenopausal

patients (Stapleton,1999Hopkins et al.,1998)12 As would be normal, a background marked by UTIs during premenopause increments postmenopausal danger of repeat. Vulvovaginal decay is likewise a risk factor in this gathering because of the connection between estrogen, glycogen creation, and colonization by Lactobacilli, which are all diminished after the menopause. Lactobacilli colonization diminishes microbe colonization through the creation of lactic corrosive by means of glucose digestion, which diminishes the vaginal Ph (Raz , 2001,Basacopol et al.,1986)

However, overt hypothyroidism that is clinically relevant was not present. Similar observations were made by Gilles et al in their study of hypothyroidism in patients of proteinuria [8]. However, they had excluded anti-TPO antibody positive patients from their study. TSH levels were also found to be negatively correlated with glomerular filtration rate and the association was statistically significant. This result can serve as an indicator of impact of thyroid dysfunction on glomerular filtration rate as this is a known fact that hypothyroid state leads to a reduction in glomerular filtration rate [9]. Mechanisms of reduced glomerular filtration rate include decreased sensitivity to -adrenergic stimulus and decreased renin release, along with decreased angiotensin II and impaired RAAS activity [10]. Hyponatremia was observed in 13 patients, however it was not severe enough to have clinical implications. In general, hyponatremia is the commonest electrolyte abnormality observed in hypothyroid patients and is mainly attributed to a reduction in eGFR causing diminished water delivery to the distal tubular segments. Hypokalemia was present in 6 patients but not severe enough to have clinical implications. On histopathological examination of renal biopsy, the most common finding among the hypothyroid patients with nephrotic syndrome was membranous glomerulopathy, found in 48% of our study subjects [11-14]. The deposition of circulating immune complexes has been implicated in pathogenesis [15]. However, in our study 72% of patients with membranous nephropathy were anti-TPO antibody negative. The mechanism of autoimmunity causing this type of nephropathy could probably be explained by other antibodies not tested in this study.(Raz , 2001,Basacopol et al.,1986, Roberts CG, Ladenson, 2004).

CONCLUSION

Thyroid disorders are more increasing and more express a high significance in women in relation to men.

The frequency of patients in the study in correlation with urinary infections also shows a very high significance between these two parameters.

Hypothyroidism causes the slowing down of one's metabolism and with this, there are also disturbances in other systems in the human body, the most important of which are also urinary infections that are related to leukocytosis, hematuria and the presence of epithelial cells.

From our results, we see a close connection between hypothyroidism in women and biochemical analyzes of the urine of the same patient.

Endocrinologists and urologists must have a knowledge and perspective towards patients to analyze in a comparative way the parameters of the thyroid with the biochemical parameters of the urine.

REFERENCE

1. Lopipero, P. Smith, M., Blumenthal, M., Levinson, R., Bernstein, L. & Ames, S.N. (1986) Chronological supplement to the carcinogenic potency database: standardized results of animal bioassays published through December 1982. *Environ. Health Perspect.*, 67, 161-200
2. Gold, L.S., Slone, T.H., Backman, G.M., Magaw, R., Da Costa, M., Lopipero, P., Blumenthal, M. & Aries, B.N. (1987) Second chronological supplement to the carcinogenic potency database: standardized results of animal bioassays published through December 1984 and by the National Toxicology Program through May 1986. *Environ. Health Perspect.*, 74, 237-329
3. Gold, L.S., Bernstein, L., Magaw, R. & Slone, T.H. (1989) between rats and mice. Interspecies extrapolation in carcinogenesis: prediction *Environ. Health Perspect.*, 81, 211-219
4. Gold, L.S., Slone, T.H., Backman, G.M., Eisenberg, S., Da Costa, M., Wong, M., Manley, N.B., Rohrbach, L. & Ames, B.N. (1990) Third chronological supplement to the carcinogenic potency database: standardized results of animal bioassays published through December 1986 and by the National Toxicology Program through June 1987. *Environ. Health Perspect.*, 84, 215-285
5. Gold, L.S., Slone, T.H., Manley, N.B. & Bernstein, L. (1991) Target organs in chronic bioassays of 533 chemicals. *Environ. Health Perspect.*, 93, 233-246
6. Gold, L.S., Manley, N.B., Slone, T.H., Garfinkel, G.B., cal carcinogens. *Environ. Health Perspect.*, 93, 233-246
7. Rohrbach, L. & Ames, B.N. (1993a) The fifth plot of the carcinogenic potency database: results of animal bioassays published in the general literature through 1988 and by the National Toxicology Program through 1989. *Environ. Health Perspect.*, 100, 65-168
8. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793-803. [PubMed] [Google Scholar]
9. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015;373:196. [PubMed] [Google Scholar]
10. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, Schrier RW. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F672-F678. [PubMed] [Google Scholar]
11. Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Schrier RW. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:566-574. [PubMed] [Google Scholar]
12. Discala VA, Kinney MJ. Effects of myxedema on the renal diluting and concentrating mechanism. *Am J Med*. 1971;50:325-335. [PubMed] [Google Scholar]
13. Vaamonde CA, Michael UF, Oster JR, Sebastianelli MJ, Vaamonde LS, Klingler EL, Jr, Papper S. Impaired renal concentrating ability in hypothyroid man. *Nephron*. 1976;17:382-395. [PubMed] [Google Scholar]
14. Bikbov, B.; Purcell, C.A.; Levey, A.S.; Smith, M.; Abdoli, A.; Abebe, M.; Adebayo, O.M.; Afarideh, M.; Agarwal, S.K.; Agudelo-Botero, M.; et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020, 395, 709. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Jain D, Aggaewal HK, Pavan Kumar YM, Jain 2019) Evolution of thyroid dysfunction in patients with nephritic syndrome. *Med Pharm rep* 92; 139-144
16. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001; 183(Suppl. 1): S74-S76.
17. Hooton, T.M., Scholes, D., Hughes, J.P., Winter, C., Roberts, P.L, Stapleton, A.E., Stergachis, A, S. W. (1996) „A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. , *New England Journal of Medicine.*, 335 (7), pp. 468- 74.

HORMONAL CHANGES IN WOMEN IN MENOPAUSAL PERIOD

Albin Beadini¹, Adelina Elezi², Albulena Beadini³, Avdi Nazifi¹

¹University of Tetovo, Department of Physiology, Faculty of Medical Science, Republic of North Macedonia

²University of Tetovo, Department of Pathology, Faculty of Medical Science, Republic of North Macedonia

³University of Tetovo, Department of Biochemistry, Faculty of Medical Science, Republic of North Macedonia

E-mail of the corresponding author: sheqibe.beadini@unite.edu.mk

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 260-264

ABSTRACT

Menopause is known as the end of natural transition in a woman's reproductive life. Otherwise, is the period when progesterone and estrogen production is significantly reduced. The ovaries forbid the cell production and woman loses the ability of getting pregnant. Menopause is defined a period after 12 months without a menstrual cycle or even more. (WHO, 17 October 2022).

Aims of this study is to make compare the level effects of hypovitaminosis D and body mass index, in overweight and menopausal and post-menopausal women.

Materials and Methods: This study includes data for 588 female patients, in premenopausal, menopausal and postmenopausal period. The data were obtained from the Medical Scientific Research Laboratory, Medical Faculty and Biochemical Laboratory Albimedika.

Samples of researched patients were analyzed for the determination of parathyroid hormone, vitamin D BioMerieux Vidas - immunoassay fluorescent test and Ca²⁺ in serum by spectrophotometric method.

Results: vitamin D level compared between winter time and summer time in women is around 10-15 % lower in winter time or $2.88 \pm SD$. The prevalence of BMI in menopausal patients expresses a significant increase of 2.18% compared to control patients.

Parathyroid hormone is a very important hormone in menopausal women who have a 12-15% ($6.70 \pm SD$) increase of parathormone in patients with low level of vitamin D and decrease of calcium ions compared with control patients. Women in period of premenopause 28.3% ($3.44 \pm SD$), menopause 49,6% ($6.62 \pm SD$) and postmenopause 23.1% ($3.44 \pm SD$) we conclude that the more problem of osteoporosis is attached a menopausal group and postmenopausal group than premenopausal group.

Conclusions: This study demonstrated that hypovitaminosis D is associated with osteoporosis in menopausal and postmenopausal women and with high level of parathormon, and BMI level in the studied patients.

Keywords: menopause, vitamin D, parathormone, calcium, BMI.

INTRODUCTION

Menopause is known as the end of the natural transition in a woman's reproductive life. A part from that, it is the period when the production of progesterone and estrogen

decreases radically. The ovaries stop from producing egg cells and that makes a woman lose her ability to get pregnant. (Gorczyca, A, Sjaard, L. et al. (2015). Another definition for Menopause is: "The time when there have

been no menstrual periods for 12 or more repeated months. (Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al, December 2011).

Otherwise, is the period when progesterone and estrogen production is significantly reduced. The ovaries forbid the cell production and woman loses the activity of getting pregnant, is defined a period after 12 months without menstrual cycle or even more (WHO, 17 October 2022).

In total there are four phases of menopausal transition: Premenopause, perimenopause, menopause and postmenopause. As well, some women can also experience early menopause, or said differently "premature", which can happen before natural aging process. (Naseer Ahmad, Tessa M. et al, 2002). Thyroid disease is very common, with an estimated 20 million people in the United States having some type of thyroid disorder. A woman is about five to eight times more likely to be diagnosed with a thyroid condition than a man. (Shirley Chan 2020, Cleveland, 2020)

Globally thyroid gland disease is one of the wide spread problem in the clinical practice. Almost 9% of women and 2% of men are affected by thyroid disorders worldwide. Classified as Hypothyroidism and Hyperthyroidism, the incidence of hypothyroidism is more as compared to hyperthyroidism and it increases with age.

Environmental iodine deficiency is the most common cause of hypothyroidism on a worldwide basis (Andersson et al., 2007). In areas of iodine sufficiency, such as the United States, the most common cause of hypothyroidism is chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). Autoimmune thyroid diseases (AITDs) have been estimated to be 5-10 times more common in women than in men. (Indian Journal of Drugs, 2016).

In response to the fall of serum calcium, the parathyroid gland has growth of secretion of the parathyroid hormone (PTH) and this hormone stimulates the release of calcium Ca^{2+} from blood and while increasing the bone resorption. In the kidney, the parathyroid hormone stimulates the tubular reabsorption of calcium and synthesis of calcitriol $1,25[OH]_2D_3$ the biological active form of vitamin D in kidneys. (Griffin and Ojeda 2004). The most important physiological function of Calcitriol is to increase the absorption of Calcium in the intestines and that is why all the effects of parathormon acts in a direct way or indirect in the concentration of Calcium in

the extracellular fluid. (Caitlin W. Hicks, et al, 2010).

Vitamin D stimulates the activity of osteoclast which shares the compact materialized mass of collagen in bones, which causes Osteoporosis and Osteopenia to enhance the danger of fractures. (Hadley & Levine 2006).

Osteoporosis can be defined as the disorder of bone tissue which is characterized with loss of bone mass and disorder of bone structure, enabling the risk of fractures, and bone fragility in general. Osteoporosis is considered as the most spread disease around people of age of 50. (Fassi J, Russo Picasso MF et al, 2003) The occurrence of this disease based on gender, it is more common in women than men, in a proportion 4:1. (WHO, 2010).

The function of Vitamin D is to fix the absorption of calcium, phosphorus and their homeostasis which promotes the absorption of calcium from the intestine, of newly formed osteoid tissue in bone and plays an important role in muscle function. (Bandeira F, Griz L, et al, 2006).

AIMS OF STUDY

Based on the statistics from the World Health Organization that most affected by osteoporosis are females than men were the main reason for this study and particularly by comparing control patients and female patients in premenopausal, menopausal and postmenopausal periods.

During this study the patients have been diagnosed with osteoporosis and then taking in consideration analysis for parathyroid hormone, vitamin D through winter and summer period and the level of calcium and phosphorus ions that serve as very important indicators in bone metabolism.

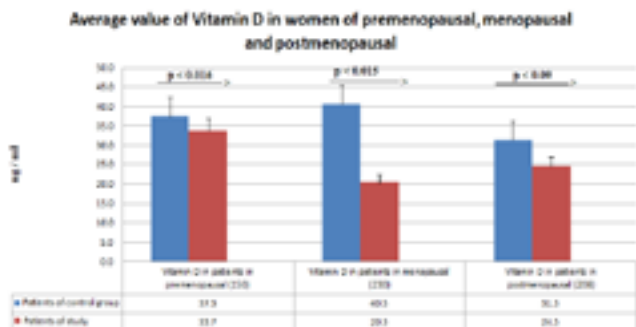
THE MATERIAL AND METHOD

The analyzed patients were mostly females, 588 women in the premenopausal phase from which 150 women were from age 44-50, 230 women from age 51-55 in the menopausal phase and 208 women from age 56-60 in the postmenopausal phase. The hormonal analysis for vitamin D, thyroid gland and Parathormone were performed with the (Biomerieux Mini Vidas Automated Immunoassay test) in the patients serum while the determination of serum Calcium with the spectrophotometry method.

Statistical processing of data was done with the statistical package SPSS 21.0 and from the statistical parameters

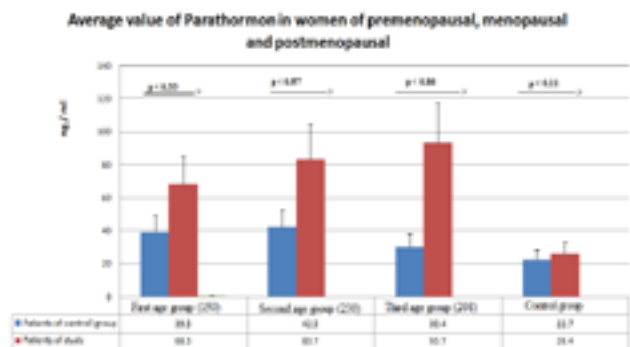
were calculated arithmetic center, standard deviation, minimum and maximum values. Qualitative data testing was done with X2-test of quantitative data that had normal distribution with T-test and those with abnormal distribution with Mann-Whitney test or Kruskal Wallis test. The difference is significant if $P < 0.05$.

THE RESULTS AND DISCUSSION



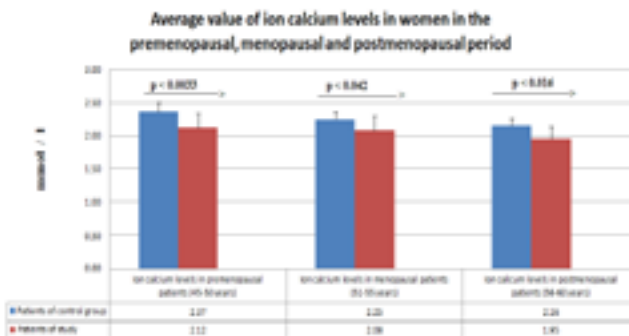
Graph.1. The average value of Vitamin D in women in different periods of premenopause, menopause and postmenopause.

The significance of Vitamin D is very high among different age groups in the premenopause, menopause, and postmenopause, compared to the control group of patients. For this reason in this period according on the results obtained during the transition period with $p < 0.99$ it is preferred that the patients should take Vitamin D supplements in certain doses.



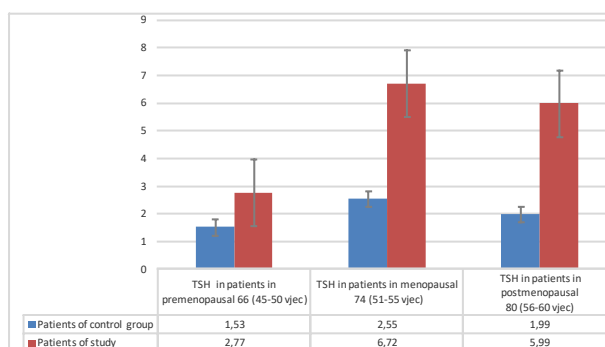
Graf.2. Average parathyroid hormone levels in women at different menopausal periods.

The significance of parathormone in different periods of menopause in women is progressively increasing and with a high significance compared with the study group and of control patients with $p < 0.11$.

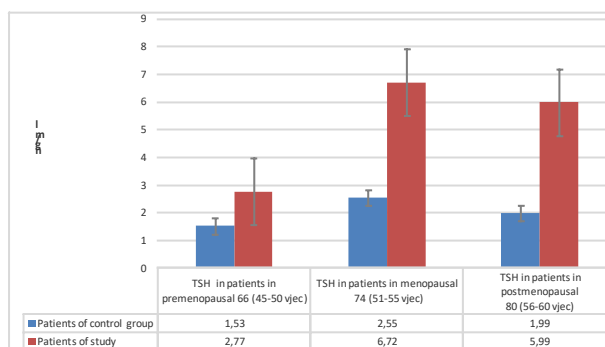


Graph.3 The level of calcium in women of different menopausal periods expresses a low significance in women especially in the period of menopause and postmenopause and that correlates with the increase of the level of parathormone compared to the group of control patients and $p < 0.026$.

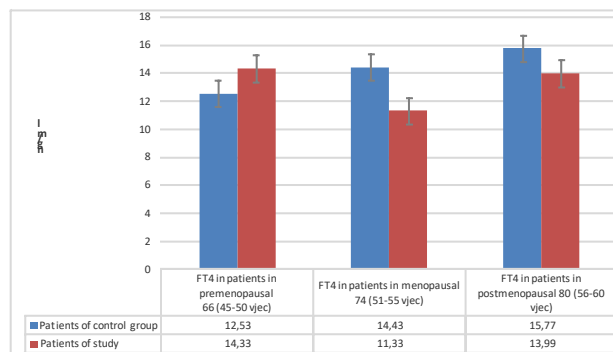
TSH Values in Premenopausal, Menopausal, and Postmenopausal Women.



Graf.4. TSH Values in Premenopausal, Menopausal, and Postmenopausal Women.



Thyrostimulating hormone shows a high significance in the second age group in menopause compared to the two periods of premenopause and postmenopause.



Graph.5 FT4 Values in Premenopausal, Menopausal, and Postmenopausal Women.

The FT4 hormone expresses a decreased significance of this parameter in the second age group compared to the first and third age groups.

CONCLUSION

Menopause is the most sensitive transition period in women which is followed with hormonal and osteoporosis changes, that is why healthy eating and the use of fortified food in this period also sun exposure for the synthesis of Vitamin D its necessary.

Menopause is the leading cause of health problems with osteoporosis in a study compared with those controlled but with a hormonal change of Vitamin D and parathormone. This is the increase of parathormone as a result of decreased level of Vitamin D and ions of Calcium.

The significance of the results obtained for vitamin D by the group of patients in the study and control patients for different periods of menopause in older women is in the menopausal period and the even higher significant difference is in the postmenopausal period.

The significance of the standard deviation between patients in the control group and patients in the study is significantly higher for Parathormone in the control groups patients compared with study group patients.

The result of our study highlights the fact that prevalence of hypothyroidism is high among menopausal and postmenopausal women both in North Macedonia then in premenopausal women.

The recommendations about the use of healthy and fortified food with Vitamin D and also Calcium ions would be primary for patients and the state in which we live so that we can avoid progressive bone changes and fractures or bone fragility.

In this period, it is very important to change the way of nutrition in terms of quality and quantity and the physical activity of women during the day to have a healthier life and this correlates with the data researched by many researchers in this direction.

REFERENCES

1. Dennerstein L,Dudley EC,Hopper JL,at al,December 2011-Annalise of Nutrition and Metabolism 59 (2-4); 84-95
2. Naseer Ahmad,Tessa M.at al,2002- Naseer Ahmad,Tessa M.Pollard and Nigel Unweindol:published January 2002 The optimal Tinning of Blood Collection during the menstrual Cycle for the Assessment of Endogenons Sex Hormones
3. Caitlin W.Hicks,BA,Ellen S.Rone Cleveland Clinic Journal of Medicine,2010 July;77;445-453
4. Gorczyca,A,Sjaard,L. Change in macronutrient, micro-nutrient and food group intake throught the menstrual cycle in healthy premenstrual woman.Eur.Journal of Nutrition,Published online 5th June,2015:Springer
5. Hadley&Levine 2006 Endocrionology,by Hadley, Mac and Levine Jan/Jan 1, 2009
6. Fassi J,Russo Picasso MF,Furci A,Soroche P,Jauregui R,Plantelech L,Seasonal variation in 25-hydroxyvita-min D young and elderly and population in Buenos Aires City Medicine (BAires 2003;63:215-20[PubMed]
7. Bandeira F, Luiz Griz, Patricia Dreyer, Catia Eufrazino, Cristina Bandeira, Eduardo Freese 2006- Vitamin D deficiency: A global perspective
8. WHO,2010- To quantify the effect of the new 2010 World Health Organization (WHO) semen analysis reference values on reclassifying previous semen analysis parameters and definition of patients with male factor infertility.Katie S.Murray,D.O,Andrew James,M.D,James B.McGeady M.D
9. Griffin at Ojeda 2004- Neuroendocrine activation is activation of both neuronal and endocrine pathways in situations when either internal or external factors act in a way that disturbs the body's homeostasis. Griffin, J. E., & Ojeda, S. R. (2004). Textbook of endocrine physiology. New York: Oxford University Press WHO,17 October 2022 Last reviewed by a Cleveland Clinic medical professional on 04/19/2020.
10. Kapil Kumar Sharma , Syed Salman Ali , Phool Chandra , Anurag Verma , Kamal Kishore , Najam Ali Khan , India-

Indian Journal of Drugs, 2016, 4(2), 42-56

11. Shirley Chan, Alyssa Gomes ,Rama Shankar Singh ,BMC Women's Health volume 20, Article number: 74 (2020)

АСОЦИЈАЦИЈА ПОМЕЃУ МОЗОЧНИ УДАРИ И КОВИД-19 ВО ТЕТОВСКИОТ РЕГИОН

Наим Скендери^{1,2}, Бети Зафорова-Ивановска¹, Арта Хисени Скендери²

¹Медицински факултет – УКИМ Скопје

²Факултет за медицински науки – УТ Тетово

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 265-271

АПСТРАКТ

Вовед и цел: Да се истражи асоцијацијата помеѓу КОВИД-19 и исходот на пациентите со мозочен удар, и да се опишат клиничките карактеристики и факторите на ризик за мозочен удар и КОВИД-19 кај пациентите во Тетовскиот регион.

Материјал и методи: Во оваа ретроспективна студија ги вклучивме сите хоспитализирани пациенти со мозочен удар, комплицирани со инфекцијата на КОВИД-19 или се пост-ковид пациенти во ЈЗУ Клиничка болница Тетово, од јануари 2020 до септември 2022 година. Потребните податоци беа изработени од административната база на податоци од ЈЗУ Центар за Јавно Здравје Тетово и ЈЗУ Клиничка Болница Тетово.

Резултати: Идентификувавме 458 пациенти со мозочен удар, од кои 30 тестирани со RT-PCR тест за SARS-CoV-2. 14 пациенти со акутен или субакутен мозочен удар биле потврдени со КОВИД-19, додека 16 пациенти биле негативни. Поради критериумите поставени на овој труд, исклучени се пациентите со мозочен удар кои не биле тестирани за КОВИД-19. Од КОВИД позитивните пациенти, 11 пациенти имале мозочен удар како пост-ковид компликација, 2 пациенти биле со претходен мозочен удар и 1 пациент со мозочен удар комплициран со инфекција на КОВИД-19. Пациентите со КОВИД-19 инфекција беа на просечна возраст од 72.2 ± 1.9 години, според половата структура 8 машки и 6 женски. Ишемични мозочни удари доминираа кај пациентите со и без КОВИД инфекција – 11(78.57%) наспроти 14(87.5%). Хипертензијата, дислипидемијата, дијабетесот и васкуларните заболувања - тромбофлебитис беа главните фактори на ризик за мозочен удар. Сите ковид позитивни и негативни пациенти имаа висок притисок. Во групата КОВИД позитивни потоа следеа пациенти со дислипидемија – 9(56.29%), во групата КОВИД негативни пациентите со дијабетес – 10(62.5%). Кај овие пациенти беа забележани високи нивоа на Д-димери и ЦРП. Кај КОВИД позитивните со високи вредности на Д-димери (10 [71.42%]) и ЦРП (11 [78.57%]), додека кај КОВИД негативните пациенти со високи вредности на Д-димери (13[81.25%]) и ЦРП (11[68.75%]). Критично болни биле 10(71.43%) КОВИД позитивни и 9(56.25%) КОВИД негативни пациенти. Од пациентите со мозочен удар со КОВИД-19 починале 3(21.43%), а преживеале 11(78.57%). Постоенето на два или повеќе васкуларни фактори на ризик, престојот во единицата за интензивна нега, високите нивоа на Д-димери и ЦРП беа клучни за критичната состојба на пациентите и значително ги зголемија шансите за смртен исход.

Заклучок: Поврзаноста помеѓу мозочниот удар и КОВИД-19 е веројатно мултифакторијална, вклучително и спојување на традиционалните васкуларни фактори на ризик, проинфламаторни и протромботични состојби. Нашите податоци сугерираат дека КОВИД-19 може да биде важен модификатор на почетокот, карактеристиките и исходот на акутниот ишемичен мозочен удар.

Клучни зборови: КОВИД-19, SARS-CoV-2, Мозочен удар, Цереброваскуларни заболувања

ВОВЕД И ЦЕЛ

КОВИД-19 претставува тежок акутен респираторен синдром, може да се манифестира на различни начини. Пријавен е широк опсег на симптоми од асимптоматска болест до оштетување на бубрезите, срцеви оштетувања и невролошки манифестации. Невролошките симптоми, вклучувајќи главоболка, вртоглавица, оштетување на кранијалните нерви, како што се аносмија, конфузија, цереброваскуларни заболувања и енцефалопатии, може да бидат првична презентација на КОВИД-19 или да се совпаднаат со респираторни симптоми.^{1,2,3} Невролошката инволвираност е забележана дури до 36% кај КОВИД-19 пациенти.^{4,5} Во тешки случаи, цереброваскуларните заболувања се меѓу најраспространетите коморбидитети и се претставени како независен фактор на ризик за лоша прогноза.^{6,7} Прелиминарните докази покажуваат дека тешката инфекција со КОВИД-19 може да предизвика исхемичен мозочен удар преку хиперкоагулативна состојба, ендотелијално оштетување и кардиогена емболија.^{8,9} Актуелно, пријавени се бројни случаи на пациенти со КОВИД-19 комплицирани со мозочен удар; некои пациенти имале симптоми на мозочен удар како почетна презентација. Меѓу различните манифестации на КОВИД-19, невролошките карактеристики се истакнати од бројни автори. Мозочниот удар е еден од вообичаените коморбидитети што е опишан. Исхемичен мозочен удар, интрацеребрална хеморагија и церебрална венска тромбоза сите се пријавени со променлива фреквенција. Сепак, не постои јасност дали КОВИД-19 е предизвикувач или само коегзистира или предизвикува појава на мозочен удар. Неопходно е да се соберат од објавените податоци, карактеристиките на мозочниот удар, како што се типот, сериозноста, основните васкуларни фактори на ризик, биохемиските и протромботските вредности и исходот. Синтетизирањето на овие информации ќе обезбеди појасен преглед и може да помогне да се разбере врската помеѓу мозочниот удар и КОВИД-19.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во оваа ретроспективна студија ги вклучивме сите хоспитализирани пациенти со мозочен удар, комплицирани со инфекцијата на КОВИД-19 или се пост-ковид пациенти во ЈЗУ Клиничка болница Тетово, од јануари 2020 до септември 2022 година. Потребните податоци беа изработени од административната база на податоци од ЈЗУ Центар за јавно здравје Тетово и

ЈЗУ Клиничка болница Тетово.

Статистичката анализа беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Податоците се прикажани со апсолутни и релативни броеви. За споредување на квалитативните податоци беше користен Fisher's exact test. Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Инклузиони критериуми

Во студијата беа вклучени пациенти со мозочни удари и тествани за КОВИД-19 со RT-PCR тест, хоспитализирани во Клиничката болница во Тетово. Како компликација или појава за време на КОВИД-19 инфекцијата е мозочен удар (акутен до субакутен мозочен удар). Направено е целосно набројување на сите пациенти кои ги исполнуваат овие критериуми.

Ексклузиони критериуми

Сите пациенти со мозочен удар кои не биле тествани за КОВИД-19 беа исклучени.

Карактеристики и проценка на исходот

Податоците беа анализирани за да се набљудуваат демографијата, типовите на мозочен удар, сериозноста на клиничкиот статус, васкуларните фактори на ризик, TOAST класификацијата на мозочни удари, биохемиски податоци и смртност. Ги споредивме клиничките слики и лабораториските вредности кај: (1) пациенти со КОВИД-19 и пост-ковид пациенти со мозочниот удар; (2) пациенти кои биле критично болни и оние кои не биле; и (3) преживевани и непреживевани. Беа анализирани и предвидувачите за смртност.

Патофизиологија и можни механизми на исхемичен мозочен удар кај КОВИД-19

Четири патофизиолошки механизми изгледа дека се поврзани со тромбоемболизам и мозочен удар кај пациенти дијагностицирани со КОВИД-19: (I) имуно-посредувана тромбоза и хиперкоагулопатија, (II) алтернативните патишта на ренин-ангиотензин систем (RAS), (III) кардио емболија и кардиопатија поврзана со КОВИД-19 и (IV) оштетување на невроваскуларната единица посредувана од SARS-CoV-2 (Слика 1).



Сл.1. Потенцијални механизми на исхемичен мозочен удар кај пациенти со КОВИД-19.

РЕЗУЛТАТИ

Во периодот 2020-2022 година регистрирани се 458 пациенти со мозочен удар, од кои 30 тестирани со RT-PCR тест за SARS-CoV-2, при што 14 пациенти со акутен или субакутен мозочен удар биле потврдени со КОВИД-19, а 16 пациенти биле негативни.(табела 1). Од ковид позитивните пациенти, 11 пациенти имале мозочен удар како пост-ковид компликација, 2 пациенти биле со претходен мозочен удар и 1 пациент со мозочен удар комплициран со инфекција на КОВИД-19.

Пациентите со КОВИД-19 инфекција беа на просечна возраст од 72.2 ± 1.9 години, според половата структура 8 машки и 6 женски.

Табела 1. Мозочни удари дистрибуирани по години и вкупен број на пациенти позитивни и негативни на КОВИД-19

Година	Мозочен удар	Мозочен удар Ковид-19 позитивни	Мозочен удар Ковид-19 негативни
2020	183 (39.96%)	8 (57.14%)	8 (50.00%)
2021	137 (29.91%)	3 (21.43%)	4 (25.00%)
2022	138 (30.13%)	3 (21.43%)	4 (25.00%)
Вкупно	458 (100%)	14 (100%)	16 (100%)

Во групата КОВИД-19 позитивни немаше пациенти на возраст од 40 до 60 години, повеќе од половина, односно 8(57.14%) беа на возраст од 60 до 69 години; во групата КОВИД-19 негативни 6(37.55) пациенти беа на возраст од 60 до 69 години, и исто толку на возраст од 80 до 89 години. Опишаните разлики во дистрибуцијата на КОВИД-19 позитивни и негативни пациенти со мозочен

удар не беа доволни за статистичка сигнификантност ($p=0.84$). (табела 2)

Табела2. Мозочни удари дистрибуирани по возрастни групи и вкупен број на пациенти позитивни на КОВИД-19

Возрасна група	Мозочен удар Ковид-19 позитивни	Мозочен удар Ковид-19 негативни
40-49	0 (0%)	1 (6.25%)
50-59	0 (0%)	1 (6.25%)
60-69	8 (57.14%)	6 (37.5%)
70-79	2 (14.29%)	2 (12.5%)
80-89	4 (28.57%)	6 (37.5%)
Вкупно	14 (100%)	16 (100%)

Fisher's exact test $p=0.84$

КОВИД инфекцијата не беше сигнификантно асоцирана со типот на мозочен удар ($p=0.64$). Исхемични мозочни удари доминираа кај пациентите со и без КОВИД инфекција-11(78.57%) наспроти 14(87.5%). Во табела 3 и табела 4 прикажана е возрастната дистрибуција на пациентите со мозочни удари кои биле КОВИД позитивни и негативни во зависност од типот на мозочен удар. Во групата на Ковид-19 позитивни пациенти, најчесто беа застапени пациенти од 60 до 69 години - 8(57,14%) од кои 7 со исхемичен, а 1 со хеморагичен тип на мозочен удар. Во групата на Ковид-19 негативни пациенти, најчесто пациентите беа на возраст од 60 до 69 години - 6(37,5%) од кои 4 со исхемичен, а 2 со хеморагичен мозочен удар, и пациенти на возраст од 80 до 89 години - 6(37,5%), сите со исхемичен тип на мозочен удар.

Табела 3. Дистрибуција на КОВИД-19 позитивни пациенти со мозочни удари по возрастни групи

Возрасна група	Мозочен удар Ковид-19 позитивни	Исхемични мозочни удари	Хеморагични мозочни удари
40-49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
50-59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
60-69	8 (57.14%)	7 (87.50%)	1 (12.50%)
70-79	2 (14.29%)	1 (50.00%)	1 (50.00%)
80-89	4 (28.57%)	3 (75.00%)	1 (25.00%)
Вкупно	14 (100%)	11 (78.57%)	3 (21.43%)

Табела 4. Дистрибуција на КОВИД-19 негативни пациенти со мозочни удари по возрастни групи

Возрасна група	Мозочен удар Ковид-19 негативни	Исхемични мозочни удари	Хеморагични мозочни удари
40-49	1 (6.25%)	1 (100%)	0 (0%)
50-59	1 (6.25%)	1 (100%)	0 (0%)
60-69	6 (37.5%)	4 (66.67%)	2 (33.33%)
70-79	2 (12.5%)	2 (100%)	0 (0%)
80-89	6 (37.5%)	6 (100%)	0 (0%)
Вкупно	16 (100%)	14 (87.50%)	2 (12.50%)

Хипертензијата, дислипидемијата, дијабетесот и васкуларните заболувања - тромбофлебитис беа главните фактори на ризик за мозочен удар. Сите КОВИД позитивни и негативни пациенти имаа висок притисок. Во групата КОВИД позитивни потоа следеа пациенти со дислипидемија - 9(56.29%), во групата

КОВИД негативни пациентите со дијабетес - 10(62.5%). Статистички несигнификантна беше зачестеноста на ризик факторите меѓу КОВИД позитивните и негативни пациенти со мозочен удар ($p=0.83$). (график 1, табела 5, табела 5а).

График 1. Ризик фактори кај КОВИД позитивни и КОВИД негативни пациенти



Табела 5. Ризик фактори кај пациенти со мозочен удар позитивни на КОВИД-19 дистрибуирани по возрастни групи

Возраст	Мозочен удар Ковид-19 позитивни	Хипертензија	Дијабетес	Дислипидемија	Тромбофлебитис
40-49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
50-59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
60-69	8 (57.14%)	8 (100%)	6 (75.00%)	5 (62.50%)	6 (75.00%)
70-79	2 (14.29%)	2 (100%)	1 (50.00%)	2 (100%)	1 (50.00%)
80-89	4 (28.57%)	4 (100%)	1 (25.00%)	2 (50.00%)	1 25.00%
Вкупно	14 (100%)	14 (100%)	8 (57.14%)	9 (64.29%)	8 (57.14%)

Табела 5а. Ризик фактори кај пациенти со мозочен удар негативни на КОВИД-19 дистрибуирани по возрастни групи

Возраст	Мозочен удар Ковид-19 негативни	Хипертензија	Дијабетес	Дислипидемија	Тромбофлебитис
40-49	1 (6.25%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
50-59	1 (6.25%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
60-69	6 (37.5%)	6 (100%)	4 (66.67%)	4 (66.67%)	2 (33.33%)
70-79	2 (12.5%)	2 (100%)	1 (50.00%)	1 (50.00%)	0 (0%)
80-89	6 (37.5%)	6 (100%)	3 (50.00%)	2 (33.33%)	3 (50.00%)
Вкупно	16 (100%)	16 (100%)	10 (62.50%)	9 (56.25%)	5 (31.25%)

Кај овие пациенти беа забележани високи нивоа на Д-димери и Ц-реактивен протеин. Зголемени вредности на Д-димери несигнификантно почесто имаа КОВИД негативните пациенти - 13(81.25%) наспроти 11(78.57%), $p=1.0$, додека зголемени вредности на Ц-реактивниот протеин несигнификантно почесто имаа КОВИД позитивните пациенти - 10(71.43%)

наспроти 11(68.75%), $p=0.1$. Во табела 6 и 6а прикажана е возрастната дистрибуција на Ковид-19 позитивни и негативни пациенти со зголемени вредности на Д-димери и Ц-реактивен протеин. Сите КОВИД позитивни пациенти на возраст од 70 до 89 години имаа зголемени вредности на Д-димери и ЦРП.

Табела 6. Лабораториски анализи кај пациенти со мозочен удар позитивни на КОВИД-19 дистрибуирани по возрастни групи

Возраст	Мозочен удар Ковид-19 позитивни	Д-димери	ЦРП
40-49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
50-59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
60-69	8 (57.14%)	5 (67.50%)	4 (50.00%)
70-79	2 (14.29%)	2 (100%)	2 (100%)
80-89	4 (28.57%)	4 (100%)	4 (100%)
Вкупно	14 (100%)	11 (78.57%)	10 (71.43%)

Табела 6а. Лабораториски анализи кај пациенти со мозочен удар негативни на КОВИД-19 дистрибуирани по возрастни групи

Возраст	Мозочен удар Ковид-19 негативни	Д-димери	ЦРП
40-49	1 (6.25%)	1 (100%)	1 (100%)
50-59	1 (6.25%)	1 (100%)	1 (100%)
60-69	6 (37.5%)	4 (66.67%)	3 (50.00%)
70-79	2 (12.5%)	2 (100%)	1 (50.00%)
80-89	6 (37.5%)	5 (83.33%)	5 (83.33%)
Вкупно	16 (100%)	13 (81.25%)	11 (68.75%)

Критично болни биле 10(71.43%) КОВИД позитивни и 9(56.25%) КОВИД негативни пациенти. Почестата застапеност на критично болни во групата КОВИД позитивни не се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0.47$). (слика 2 и слика 2а)

Слика 2. Состојба кај КОВИД позитивни со мозочен удар



Слика 2а. Состојба кај КОВИД негативни со мозочен удар



Починале 3(21.43%) пациенти со мозочен удар со КОВИД-19, од кои еден пациент на возраст од 69 години, 2 на возраст од 80 до 89 години. (табела 8). Постојењето на два или повеќе васкуларни фактори на ризик, престојот во единицата за интензивна нега, високите нивоа на Д-димери и ЦРП беа клучни за критичната состојба на пациентите и значително ги зголемија шансите за смртен исход.

Табела 8. Исход на пациенти со мозочен удар дистрибуирани по возрастни групи и вкупен број на пациенти позитивни на КОВИД-19

Возраст	Мозочен удар Ковид-19 позитивни	Починати	Преживевани
40-49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
50-59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
60-69	8 (57.14%)	1 (12.50%)	7 (87.50%)
70-79	2 (14.29%)	0 (0.00%)	2 (100%)
80-89	4 (28.57%)	2 (50.00%)	2 (50.00%)
Вкупно	14 (100%)	3 (21.43%)	11 (78.57%)

ДИСКУСИЈА

Оваа ретроспективна студија обезбедува споредба за пациенти со мозочни удари со и без КОВИД-19, но нејзиното главно ограничување е малиот број на пациенти кои имаат мозочен удар а кои не беа тестирани за КОВИД-19. Ишемичните мозочни удари комплицирани со КОВИД-19 инфекција имаат поголема веројатност да се појават кај пациенти со повисоки нивоа на Д-димери и ЦРП. Истото се потврдува и од претходните истражувања, кои сугерираат дека коагулопатијата е честа појава кај инфекцијата со SARS-CoV-2, дури до 55% од хоспитализираните пациенти¹⁰ со КОВИД-19 имаат високи лабораториски вредности вклучувајќи покачени Д-димери, продолжување на протромбинското време и тромбоцитопенија. Овие инфламаторни маркери можат да бидат во корелација со ризикот од критична болест, а лекарите низ пандемијата ги користеле овие лабораториски анализи за да ги раздвојуваат своите пациенти со ризик¹¹. Во оваа студија пациентите со КОВИД-19 кои имале мозочен удар биле повеќето постари луѓе над 60 години и со висока преваленција на хипертензија, дијабетес и други хронични состојби. Овие резултати се слични со други студии, во кои се прикажува дека просечната возраст на пациентите била 66 ± 17 , и дека 42% од пациентите биле со хипертензија, 33% со дијабетес и други хронични болести.¹² Асоцијацијата помеѓу КОВИД-19 и мозочниот удар бара понатамошно проучување, како и развојот на ефективна терапевтска или превентивна интервенција.

ЗАКЛУЧОК

Поврзаноста помеѓу мозочниот удар и КОВИД-19 е веројатно мултифакторијална, вклучително и спојување на традиционалните васкуларни фактори на ризик, проинфламаторни и протромботични состојби. Инфекцијата со SARS-CoV-2 индуцира

коагулопатија, ја нарушува ендотелната функција и промовира хиперкоагулативна состојба, затоа доминира исхемичниот мозочен удар. Нашите податоци сугерираат дека КОВИД-19 може да биде важен модификатор на почетокот, карактеристиките и исходот на акутниот исхемичен мозочен удар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. "SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System". *Stroke*. 51 (7) (2020), pp. 2002-2011.
2. Leadership ASC. "Temporary emergency guidance to US stroke centers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: on behalf of the american heart association/american stroke association stroke council leadership." *Stroke*. 51 (6) (2020), pp. 1910-1912.
3. M. Ghannam, Q. Alshaer, M. Al-Chalabi, L. Zakarna, J. Robertson, G. Manousakis. "Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic Review." *Journal of Neurology*. 267 (11) (2020), pp. 3135-3153.
4. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. "Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study." *Stroke and Vascular Neurology*. 5 (3) (2020), pp. 279-284.
5. L. Mao, H. Jin, M. Wang, et al. "Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China." *JAMA Neurology*. 77 (6) (2020), p. 683.
6. D. Wang, B.o. Hu, C. Hu, et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China." *JAMA*. 323 (11) (2020), p. 1061.
7. Chen R, Liang W, Jiang M, et al. "Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China." *Chest*. 158 (1) (2020), pp.97-105.
8. Jee-Eun Kim, Jae-Hyeok Heo, Hye-ok Kim, et al. "Neuro-

- logical complications during treatment of middle east respiratory syndrome.” *Journal of Clinical Neurology*. 13 (3) (2017), p. 227.
9. T. Umapathi, Ai Ching Kor, N. Venketasubramanian, et al. “Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS).” *Journal of Neurology*. 251 (10) (2004), pp. 1227-1231.
 10. Stephanie G. Lee, Michael Fralick and Michelle Sholzberg. “Coagulopathy associated with COVID-19.” *Canadian medical association journal*. 192 (21) (2020), p583.
 11. Cui, S.; Chen, S.; Li, X.; Liu, S.; Wang, F. “Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia”. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 18 (6) (2020), pp.1421-1424.
 12. Majidi, S.; Fifi, J.T.; Ladner, T.R.; Lara-Reyna, J.; Yaeger, K.A.; Yim, B.; Dangayach, N.; Oxley, T.J.; Shigematsu, T.; Kummer, B.R.; et al. “Emergent Large Vessel Occlusion Stroke during New York City’s COVID-19 Outbreak: Clinical Characteristics and Paraclinical Findings”. *Stroke*. 51 (9), pp. 2656-2663.

PREVALENCA E LUPUSIT ERITEMATOZ SISTEMIK NË KLINIKËN E REUMATOLOGJISË TË QENDRËS KLINIKE UNIVERSITARE TË KOSOVËS PËR VITIN 2022

Vernesa Kryeziu, Plarenta Shuleta, Fatlinda Berisha, Shend Kryeziu

Universiteti i Prishtinës, "Hasan Prishtina", Fakultetit te Mjekësisë- Prishtinë QKUK, Prishtinë

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 272-276

ABSTRAKTI

Hyrja: Lupusi Eritematoz Sistemik (LES), është sëmundje autoimune në të cilën sistemi imunitar i trupit sulmon gabimisht indet e shëndosha në shumë pjesë të tij. Simptomat ndryshojnë mes njerëzve dhe mund të jenë nga të lehta deri në të rënda.

Qellimi: Qellimi i këtij punimi është që të hulumtojë numrin e rastëve me LES në Klinikën e Reumatologjisë të Qendrës Klinike Universitare të Kosovës për vitin 2022, duke i krahasuar pacientët në bazë të gjinisë, moshës, vendbanimit si dhe shpeshësinë e shfaqjes së sëmundjes në bazë të muajve të vitit.

Materiali dhe metodat: Punimi është i tipit deskriptiv dhe retrospektiv. Materiali është marrë në Klinikë e Reumatologjisë të QKUK-së. Të dhënat janë nxjerrë nga protokoli i pacientëve që kanë qenë të spitalizuar gjatë vitit 2022. Gjithsej janë studiuar 54 pacientë, me moshë nga 18 deri në 75 vjeç. Të dhënat janë paraqitur me anë të tabelave dhe grafikonëve. Për përpunimin e të dhënave janë përdorur madhësitë mesatare.

Rezultatet: Nga 54 pacientët e hulumtur, 49 ose 90.74 % prej tyre ishin femra, ndërsa 5 ose 9.26 % prej tyre ishin meshkuj. Numri më i madh i të së sëmurëve me LES i takon grupmoshës 40- 49 vjeç me 13 ose 24.1 % të rastëve, ndërsa numri më i vogël i rastëve i takon grupmoshës nga 70- 79 vjeç me vetëm 1ose 1.85 % të rastëve. Sa i përket vendbanimeve, numri më i madh i rastëve me LES shfaqet në komunën e Prishtinës dhe Pejës me nga 9 ose 16.7 % të rastëve, ndërsa më pak raste kishte në komunat Deçan, Shtime, Viti, Suharekë, Rahovec, Skenderaj, Dragash, Klinë dhe Mitrovicë me vetëm nga 1 ose me 1.85% të rastëve. Sa u përket muajve të vitit, më së shumti raste me LES u paraqitën në muajin Prill me 8 ose 14.8% të rastëve, pasuar me muajt Janar dhe Shkurt me nga 7 ose 12.97% të rastëve, ndërsa më së paku raste kishte në muajt Gusht dhe Dhjetor me nga 2 ose 3.7% të rastëve.

Perfundimi: LES është sëmundje mjaftë e përhapur në tërë rruzullin tokësorë si edhe në vendin tonë. Më shpesh sëmurën femrat se sa meshkujt. Dominon moshja e re e të sëmurëve me LES. Sëmundja më shpesh shfaqet në muajt e ftohtë, ku një mekanizëm i tillë që lidhet me temperaturën, mbetet për tu studjuar më tej.

Fjalët kyçe: LES, autoimune, gjinia femër

HYRJE

Lupusi Eritematoz Sistemik (LES), është sëmundje autoimune në të cilën sistemi imunitar i trupit sulmon gabimisht indet e shëndosha në shumë pjesë të tij. Simptomat ndryshojnë mes njerëzve dhe mund të jenë nga të lehta deri në të rënda. Simptomat e zakonshme

përfshijnë dhimbje të nyjeve dhe të enjtura, ethe, dhimbje gjoksi, rënje të flokëve, ulçera në gojë, ënjtje të nyjeve limfatike, lodhje trupore dhe skuqje në lëkurë, që më karakteristike është në fytyrë. Sëmundja karakterizohet me periudha të përkeqësimit dhe përmirësimit ku simptomat janë më të pakta. Shkaku i sëmundjes është

ende i pa qartë.[1] Mendohet se përfshihen kombinimi i faktorëve gjenetikë dhe atyre mjedisorë.[2] Në binjakët njëvezorë, nëse njëri është i prekur, ka mundësi që 24% edhe tjetri të zhvillojë sëmundjen.[1] Hormonet seksuale femërore, rrezet e diellit, duhani, mungesa e vitaminës D dhe disa infeksione, gjithashtu besohet se rrisin rrezikun që një person të zhvillojë sëmundjen.[2] Mekanizmi i zhvillimit të sëmundjes përfshin një përgjigje imune nga autoantitruapat kundër indeve të njëjti person. Këto janë më së shpeshti antitruapa anti-bërthamorë dhe ky reaksion rezulton duke shkaktuar inflamacion. Shpesh vënja e diagnozes mund të jetë e vështirë dhe ajo bazohet në kombinimin të simptomave dhe testeve laboratorike. Ekzistojnë një sërë nën llojesh të tjera të lupusit eritematoz duke përfshirë lupus eritematoz diskoid, lupusin neonatal dhe lupusin eritematoz subakut të lëkurës.[1] Nuk ka mjekim definitiv për LES, por ka trajtime të cilat ngadalësojnë ecurinë e sëmundjes si dhe trajtime simptomatike.[3] Për trajtimin e sëmundjes përdorën barnat si AIJS, kortikosteroidet, imunosupresorët, antimalarikët dhe metotreksati.[1] Edhe pse kortikosteroidet janë mjaft efektive, përdorimi afatgjatë i tyre rezulton në shumë efekte anësore.[4] Mjekësia alternative nuk është treguar efektive në trajtimin e sëmundjes.[1] Jetëgjatësia e pacientëve me LES është më e ulët, por me trajtimin modern të saj, 80-90% e pacientëve mund të kenë jetëgjatësi normale.[5][6] LES rrit ndjeshëm rrezikun e sëmundjeve kardiovaskulare që është shkaku më i zakonshëm i vdekjes.[2] Derisa femrat me LES kanë shtatzëni me rrezik më të lartë, shumica prej tyre kalojnë me sukses.[1]

Numri i pacientëve me LES ndryshon midis vendeve dhe atë nga 20 në 70 për 100,000 banorë.[2] Femrat e moshës së riprodhimit preken rreth 9 herë më shpesh se meshkujt.[2] Përderisa sëmundja më së shpeshti fillon midis moshës 15 dhe 45 vjeç, megjithatë mund të preken të gjitha moshat.[1][7] Femrat me prejardhje afrikane, karaibe dhe kineze janë në rrezik më të lartë se ato me origjinë evropiane.[2][7] Të dhënat e sëmundjes në vendet në zhvillim janë ende të paqarta.[8] Lupus nga latinishtja do të thotë "ujk". Sëmundja u quajt kështu në shekullin e 13-të pasi skuqja mendohej se dukej si kafshimi i ujkut.[9]

QËLLIMI I PUNIMIT

Qëllimi i këtij punimi është që të hulumtojë dhe analizojë numrin e rastëve me LES në Klinikën e Reumatologjisë të Qendrës Klinike Universitare të Kosovës për vitin 2022, duke i krahasuar pacientët në bazë të gjinisë, moshës,

vendbanimit si dhe shpeshësinë e shfaqjes së sëmundjes në bazë të muajve të vitit.

MATERIALI DHE METODAT

Punimi është i tipit deskriptiv dhe retrospektiv. Materiali është marrë në Klinikë e Reumatologjisë të QKUK-së. Të dhënat janë nxjerrë nga protokoli i pacientëve që kanë qenë të spitalizuar në periudhën një vjeçare, respektivisht gjatë vitit 2022. Gjithsej janë studiuar 54 pacientë, me moshë nga 18 deri në 75 vjeç. Të dhënat janë paraqitur me anë të tabelave dhe grafikoneve. Për përpunimin e të dhënave janë përdorur madhësitë mesatare.

REZULTATET

Pas grumbullimit të të dhënave të pacientëve nga librat e protokolit në Klinikën e Reumatologjisë, analizës së tyre dhe përpunimit statistikorë, kemi fituar këto rezultate:

Tabela 1. Numri i pacientëve me LES sipas gjinisë

Gjinia	Numri	%
F	49	90.74
M	5	9.26
Gjithsej	54	100

Në tabelën e mësipërme shihet se nga 54 pacientët e hulumtur, 49 ose 90.74% prej tyre ishin femra, ndërsa 5 ose 9.26% prej tyre ishin meshkuj.

Grafikoni 1. Paraqitja grafike e pacientëve me LES sipas gjinisë

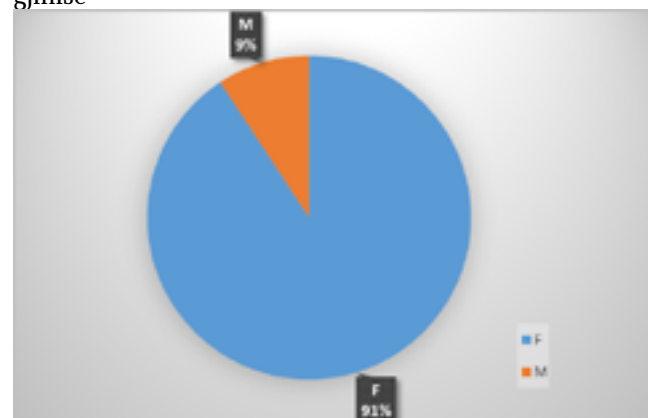


Tabela 2. Numri i pacientëve me LES sipas grupmoshës

Grupmosha	Numri	%
10 - 19	3	5.55
20 - 29	12	22.22
30 - 39	9	16.66
40 - 49	13	24.1
50 - 59	11	20.4
60 - 69	5	9.25
70 - 79	1	1.85
Gjithsej	54	100

Në tabelën e mësipërme shihet se numri më i madh i të sëmurëve me LES i takon grupmoshës 40- 49 vjeç me 13 ose 24.1% të rastëve, pasuar me grupmoshën 20- 29 vjeç me 12 ose 22.22% të rastëve. Numri më i vogël i rastëve i takon grupmoshës nga 70- 79 vjeç me vetëm 1ose 1.85% të rastëve.

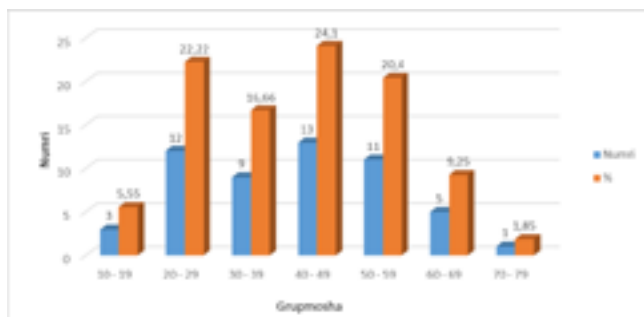


Tabela 3. Numri i pacientëve me LES sipas vendbanimit

Vendbanimi	Numri	%
Prishtine	9	16.7
Drenas	3	5.6
Ferizaj	5	9.25
Gjilan	6	11.1
Peje	9	16.7
Lipjan	3	5.6
Podujeve	4	7.4
Deçan	1	1.85
Shtime	1	1.85
Viti	1	1.85
Istog	2	3.7
Malisheve	3	5.6
Suhareke	1	1.85
Rahovec	1	1.85
Skenderaj	1	1.85
Dragash	1	1.85
Klinë	1	1.85

Mitrovicë	1	1.85
Kaçanik	1	1.85
Gjithsej	54	100

Në tabelën e mësipërme shihet se numri më i madh i rastëve me LES shfaqet në komunën e Prishtinës dhe Pejës me nga 9 ose 16.7% të rastëve, ndërsa më pak raste kishe në komunat Deçan, Shtime, Viti, Suharekë, Rahovec, Skenderaj, Dragash, Klinë dhe Mmitrovicë me vetëm nga 1 ose me 1.85% të rastëve.

Grafikoni 3. Paraqitja grafike e pacientëve me LES sipas vendbanimit

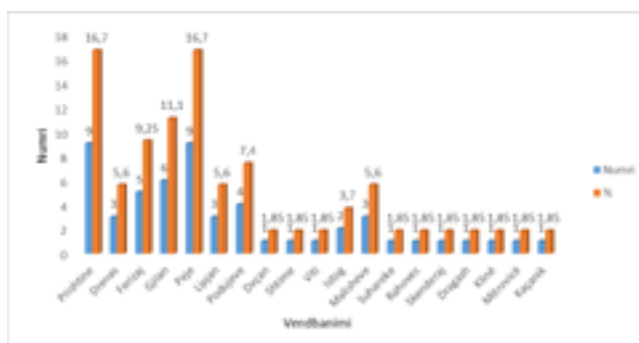
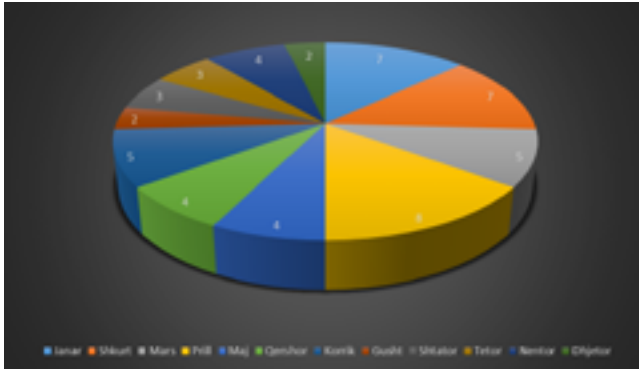


Tabela 4. Numri i pacientëve me LES sipas muajve të vitit

Muaji	Numri	%
Janar	7	12.97
Shkurt	7	12.97
Mars	5	9.25
Prill	8	14.8
Maj	4	7.4
Qershori	4	7.4
Korrik	5	9.25
Gusht	2	3.7
Shtator	3	5.56
Tetor	3	5.56
Nentor	4	7.4
Dhjetor	2	3.7
Gjithsej	54	100

Në tabelën e mësipërme shihet se më së shumti raste me LES u paraqitën në muajin Prill me 8 ose 14.8% të rastëve, pasuar me muajt Janar dhe Shkurt me nga 7 ose 12.97% të rastëve, ndërsa më së paku raste kishte në muajt Gusht dhe Dhjetor me nga 2 ose 3.7% të rastëve.

Grafikoni 4. Paraqitja grafike e pacientëve me LES sipas muajve të vitit



DISKUTIMI

Të dhënat në nivel global tregojnë se LES është mjaft i përhapur. Tek femrat, prekja më e shpeshtë është ndërmjet moshës 45 dhe 64 vjeç. Më pak preken popullata në Islandë dhe Japoni. Përhapja më e lartë është në SHBA dhe Francë. Megjithatë, nuk ka prova të mjaftueshme për të konkluduar pse LES është më pak i zakonshëm në disa vende në krahasim me tjerat. Mund të jetë ndryshueshmëria mjedisore në këto vende. Për shembull, vende të ndryshme marrin nivele të ndryshme të dritës së diellit dhe ekspozimit ndaj rrezeve ultra vjollce të cilat ndikojnë në shenjat lëkurore të lupusit. Disa studime supozojnë se ekziston një lidhje gjenetike midis racës dhe lupusit, e cila ndikon në prevalencën e sëmundjes. Nëse kjo është e vërtetë, përbërja racore e vendeve ndikon në sëmundje dhe do të bëjë që incidenca në një vend të ndryshojë, me ndryshimin e përbërjes racore. Për të kuptuar nëse kjo është e vërtetë, vendet me popullsi kryesisht homogjene dhe racore të qëndrueshme, duhet të studiohen për të kuptuar më mirë incidencën. Shkalla e përhapjes së LES ndryshon midis vendeve, përkatësisë etnike dhe seksit.[7]

Ndërsa shfaqja dhe zhvillimi i sëmundjes mund të tregojë pabarazi midis gjinive, statusi socio-ekonomik gjithashtu luan një rol të madh. Gratë me LES dhe me status më të ulët socio-ekonomik është treguar se kanë rezultate më të larta të depresionit, indeks më të lartë të masës trupore dhe akses më të kufizuar në kujdesin mjekësor sesa gratë me status më të lartë socio-ekonomik me këtë sëmundje. LES, si shumë sëmundje autoimune, prek femrat më shpesh sesa meshkujt, me një raport prej rreth 9 me 1.[5, 7] Kromozomi X mbart gjene të lidhura me sistemin imunologjik, të cilat mund të ndryshojnë dhe të kontribuojnë në shfaqjen e LES. Kromozomi

Y nuk ka mutacione të identifikuara të lidhura me sëmundje autoimune.[10] Mekanizmat hormonalë mund të shpjegojnë rritjen e incidencës së LES tek femrat. Fillimi i sëmundjes mund t'i atribuohet hidroksilimit të ngritur të estrogenit dhe uljes abnormale të niveleve të androgjeneve tek femrat. Përderisa femrat kanë më shumë recidiva të sëmundjes sesa meshkujt, intensiteti i këtyre recidivave është i njëjtë për të dy gjinitë.[11] Përveç mekanizmave hormonalë, ndikimet gjenetike specifike të gjetura në kromozomin X, mund të kontribuojnë gjithashtu në zhvillimin e LES. Studimet tregojnë se kromozomi X mund të përcaktojë nivelet e hormoneve seksuale. Një studim ka treguar një lidhje midis sindromës Klinefelter dhe LES. Meshkujt XXY me LES, kanë një zhvendosje jonormale X-Y që rezulton në trefishimin e pjesës së rajonit të gjenit PAR1.[12]

Në punimin tone, dominon gjinia femër e pacientëve të prekur me LES me mbi 90%, në raport mbi 9 me 1 krahasuar me meshkujt. Në shumë punime të bëra në mbarë botën, është vërtetuar tanimë një gjë e tillë. Autori Wasef në punimin e tij, erdhi në përfundimin se LES është shumë më i përhapur te femrat në krahasim me meshkujt si pasojë e metabolizmit të hormoneve seksuale femërore. [13]

Sa i përket moshës, në pacientët tanë dominon mosha e re, ku grupmosha më e atakuar është ajo prej 40-49 vjeç, pasuar nga grupmosha 20-29 vjeç. Mbi moshën 60 vjeç, i patëm vetëm 6 raste që flet se LES te moshat e shtyera është mjaftë i rrallë. Këto të dhëna përputhën edhe me literaturën.

Rhys dhe Ali në punimin e tyre të botuar në vitin 2022 konkluduan se LES më shpesh shfaqet te femrat e reja ku piku i paraqitjes është grupmosha 20-30 vjeçe. [14]

Më së shumti të sëmurë me LES në punimin tone u regjistruan në muajt e ftohtë, gjegjësisht në 4 muajt e pare të vitit. Edhe Hua Li Sheng me bashkëpunëtorë, në punimin e tyre konkluduan një gjë të tillë ku më së shumti raste me LES regjistruan në muajt e dimrit. [15]

Në shumë studime, është vërtetuar se rrezet e diellit, sidomos ato ultra vjollce, ndikojnë negativisht në sëmundjen LES. Rastet më të shumta me këtë sëmundje, siq tham më lartë, u regjistruan në muajt e ftohtë të vitit, njëjtë sikur se edhe te punimi i Li Shengut me autorë. Një mekanizëm i tillë i lidhjes së temperaturave të ftohta me LES, ende nuk është i njohur dhe mbetet për tu studiuar.

PËRFUNDIMI

Pas analizës dhe përpunimit të të dhënave si dhe krahasimit me literaturën dhe autorët tjerë, erdhëm në përfundimin se:

LES është sëmundje mjaftë e përhapur në tërë rruzullin tokësorë si edhe në vendin tonë.

Më shpesh sëmurën femrat se sa meshkujt.

Dominon mosha e re e të sëmurëve me LES.

Sëmundja më shpesh shfaqet në muajt e ftohtë, ku një mekanizëm i tillë që lidhet me temperaturën, mbetet për tu studiuar më tej.

LITERATURA

1. "Handout on Health: Systemic Lupus Erythematosus". www.niams.nih.gov. February 2015. Archived from the original on 17 June 2016. Retrieved 12 June 2016.
2. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D (November 2014). "Systemic lupus erythematosus". *Lancet*. 384 (9957): 1878–1888. CiteSeerX 10.1.1.1008.5428. doi:10.1016/s0140-6736(14)60128-8. PMID 24881804. S2CID 28905456.
3. "Five lupus patients enter long-lasting remission after immunotherapy". *New Atlas*. 2022-09-15. Retrieved 2022-09-17
4. Davis LS, Reimold AM (April 2017). "Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus". *Rheumatology*. 56 (suppl_1): i100–i113. doi:10.1093/rheumatology/kew417. PMC 5850311. PMID 28375452.
5. Murphy G, Isenberg D (December 2013). "Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus". *Rheumatology*. 52 (12): 2108–2115. doi:10.1093/rheumatology/ket160. PMID 23641038.
6. "Prognosis and life expectancy | Lupus Foundation of America". www.lupus.org. Retrieved 2022-11-16
7. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS (2006). "Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden". *Lupus*. 15 (5): 308–318. doi:10.1191/0961203306lu2305xx. PMID 16761508. S2CID 6465663
8. Tiffin N, Adeyemo A, Okpechi I (January 2013). "A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus". *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 8:2. doi:10.1186/1750-1172-8-2. PMC 3551738. PMID 23289717
9. Chabner DE (2013). *The Language of Medicine*. Elsevier Health Sciences. p. 610. ISBN 978-1455728466.
10. Tsokos GC (December 2011). "Systemic lupus erythematosus". *The New England Journal of Medicine*. 365 (22): 2110–2121. CiteSeerX 10.1.1.1008.5428. doi:10.1056/NEJMra1100359. PMID 22129255.
11. Yacoub Wasef SZ (August 2004). "Gender differences in systemic lupus erythematosus". *Gender Medicine*. 1 (1): 12–17. doi:10.1016/S1550-8579(04)80006-8. PMID 16115579
12. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y (June 2007). "Gender and autoimmunity". *Autoimmunity Reviews*. 6 (6): 366–372. doi:10.1016/j.autrev.2006.10.001. PMID 17537382
13. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systemic lupus erythematosus. 2004 Aug;1(1):12-7. doi: 10.1016/s1550-8579(04)80006-8.
14. Rhys Thomas, Ali S Jawad. Systemic lupus erythematosus: rarer in men than women but more severe. 14 September 2022. <https://doi.org/10.1002/tre.876>
15. Hua-Li Zhang, Shi-Chao Xu, De-Shen Tang, Dong Liang, and Hua-Feng* Liu. Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlation with meteorological factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011 Jun; 66(6): 1009–1013.

ХОРОИДАЛЕН МЕЛАНОМ – MELANOMA MALIGNUM CHOROIDEAE

Ѓошевска Даштевска E^{1,2}, Петрушевска A^{1,2}, Трпевска Шекеринов H^{1,2},

¹Универзитетска Клиника за очни болести, Скопје

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

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 277-285

АПСТРАКТ

Хороидалниот меланом е најчест тип на интраокуларен тумор со просечна годишна инциденца од 5-10 случаи/1.000.000 индивидуи и се јавува кај лица на просечна возраст од 60 години. Хороидалниот меланом има голем број поврзани фактори на ризик како што се возраста, полот, генетската или фенотипската предиспозиција, работната средина и дерматолошките состојби. Главно се засегнати постарите лица, а постарата возраст е исто така поврзана и со полоша прогноза. Кај млади индивидуи е поврзан и со вродени меланоцитни синдроми (окуларна меланоза и синдром на диспластичен невус). Пациентите со хороидален меланом може да манифестираат безболна загуба на видот и се откриваат при рутински офталмолошки преглед. Третманот на примарниот хороидален меланом со радиотерапија, енуклеација или други модалитети постигнува локална контрола кај повеќе од 90% од пациентите, иако 40% или повеќе на крајот развиваат далечни метастази, најчесто во црниот дроб.

ВОВЕД

Хороидалниот меланом е најчест тип на интраокуларен тумор со просечна годишна инциденца од 5-10 случаи/1.000.000 индивидуи. Меѓу сите видови на малигни тумори на окото, 85% се примарни тумори од овој тип и се јавуваат кај лица на просечна возраст од 60 години. (1)

Но, и покрај ова, најчестите тумори кои го зафаќаат окото се всушност метастази на други видови на карциноми, главно карцином на белите дробови кај мажите и карцином на дојка кај жените. (2)

Увеалните меланоми се главно лоцирани во хороидеата 85-90%, потоа во цилијарното тело (6%) и ирисот (4%). Хороидалниот меланом има различни клинички карактеристики кои ја олеснуваат неговата диференцијација од другите пигментирани и непигментирани лезии на хороидеата. (3)

Џејмс Вардроп (1782-1869), млад шкотски хирург и

офталмолог во Единбург, е заслужен за опишување на увеалниот меланом во 1809 година, како ентитет во „Observations on Fungus Haematodes or Soft Cancer“. (4)

Главна карактеристика на хороидалниот меланом е тоа што тој различно влијае на популациите во различни географски региони. За разлика од кожниот меланом, со инциденца која нагло се зголемила во последните 30 години, инциденцата на хороидалниот меланом останала стабилна во истиот период. На пример, во Европа, бројките се движат од 2 случаи на милион годишно во Шпанија, Италија и Португалија, до 9 случаи на милион во Норвешка, Данска или Шведска. Спротивно на тоа, Азија и Африка се помалку погодени. На пример, Кореја покажува инциденца од 0,6 случаи/1.000.000, а Африка 0,2 случаи/1.000.000. Во моментот, светскиот регион со најголем број случаи е Австралија со 11 случаи/милион годишно. (5,6,7)

Хороидалниот меланом има голем број поврзани фактори на ризик како што се возраста, полот,

генетската или фенотипската предиспозиција, работната средина и дерматолошките состојби. Главно се засегнати постарите лица, а постарата возраст е исто така поврзана и со полоша прогноза. Просечната возраст на дијагностицирањето исто така варира во зависност од географската локација. Во Азија, има тенденција да се јави кај помладите индивидуи (45-55 години), додека во Европа или во САД, обично се манифестира на возраст од околу 60 години. Кај млади индивидуи е поврзан и со вродени меланоцитни синдроми (окуларна меланоза и синдром на диспластичен невус). (8,9)

Полот како фактор на ризик е поврзан со возраста. На пример, кај индивидуи на возраст <60 години, не постои јасна предиспозиција за кој било пол и односот на заболените жени и мажи е 1:1. (10)

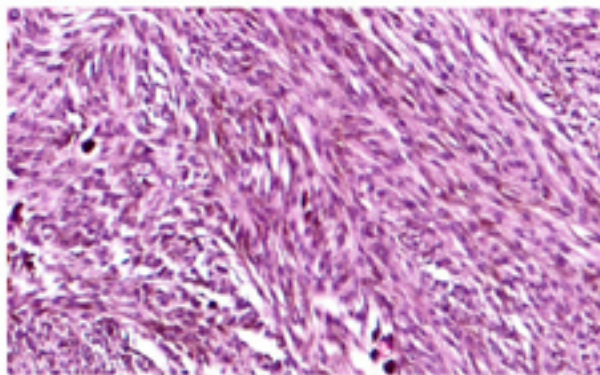
Забележителен фактор на ризик за хороидален меланом е работната средина. И професионалните готвачи и заварувачи покажуваат до 2 пати поголем ризик од развој на хороидален меланом. (11)

Класификација

Во 1931 година Календер ја предложил првата класификација на хороидалниот меланом идентификувајќи шест типа на меланом врз основа на нивниот клеточен состав и вклучувал: (1) Вретенести клетки тип А, (2) вретенести клетки тип Б, (3) фасцикуларни клетки, (4) мешани клетки, (5) епителоидни и (6) некроза. (12)

Во моментот, класификацијата на Американскиот Заеднички комитет за карцином (AJCC) препознава три типа на клетки:

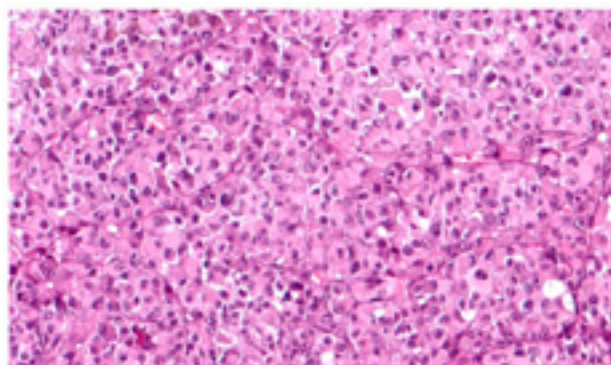
(1) вретенести клетки (обично составена од мешавина на вретенести А и вретенести Б клетки) (Слика 1);



Слика 1. Хороидален меланом, составен од мешавина на вретенести тип А и Б клетки (боено со хематоксилин

и еозин; оригинално зголемување 200×).

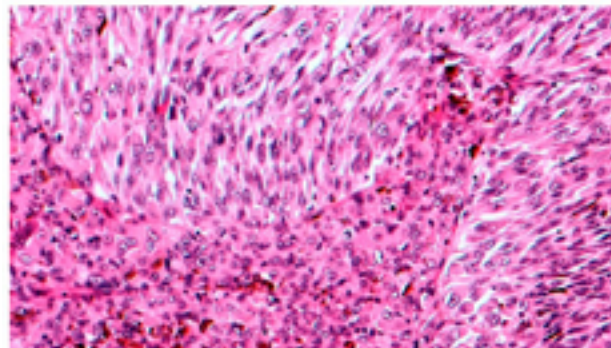
Извор: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/22/8081/htm>



(2) епителоидни клетки (Слика 2); и

Слика 2. Епителоиден клеточен тип, слабо пигментиран, хороидален меланом, составен од полигонални клетки со изобилство, еозинофилна цитоплазма, различни клеточни граници и големи видливи јадра (хематоксилин и еозин; оригинално зголемување 200×).

Извор: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/22/8081/htm>

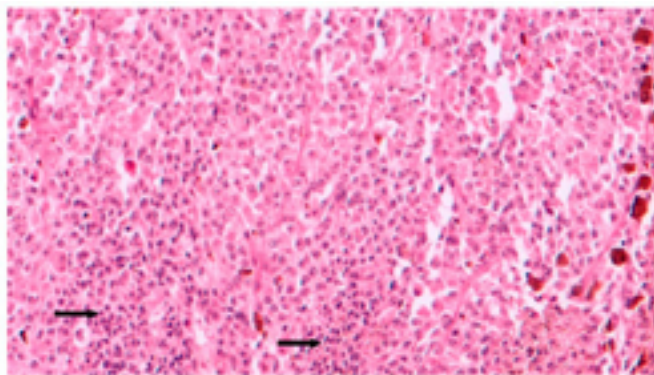


(3) мешан тип на клетки (Слика 3).

Слика 3. Мешан клеточен тип на хороидален меланом, составен и од епителоидни и од вретенести клетки (хематоксилин и еозин; оригинално зголемување 200×)

Извор: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/22/8081/htm>

Пигментацијата на хороидалниот меланом обично варира од силно пигментирани до амеланотични случаи. Лимфоцитната инфилтрација кај овој меланом не е толку честа како кај кожниот меланом и пријавени се два типа на инфилтрација, кластер или дифузна. (Слика 4).

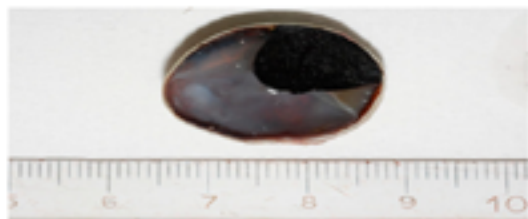


Слика 4. Средно зголемување кое покажува хороидален меланом од типот на епителоидни клетки со ретки хронични лимфоцитни инфилтрати (стрелки) измешани во неопластични клетки (хематоксилин и еозин; оригинално зголемување 100×).

Извор: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/22/8081/htm>

ПАТОХИСТОЛОШКА ГРАДБА

Грубо, еноклеарното око покажува присуство на пигментирана маса во облик на купола или печурка која излегува во задниот сегмент (Слика 5). Во некои случаи може да се идентификуваат хеморагии, знаци на екстрасклерална инвазија и секундарна аблација на ретината.



Слика 5. Хороидалниот меланом се појавува на исечениот дел како пигментирана маса во облик на купола која излегува во задниот сегмент на окото.

Извор: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/22/8081/htm>

ГЕНЕТСКИ ПРОФИЛ

BRCA1 поврзан протеин-1 (BAP1) е ген лоциран на хромозомот 3 кој кодира за убиквитин каробкситерминална хидролаза вклучена во ремоделирање на хроматин и контрола на клеточниот циклус. Инактивиращките мутации на овој ген, кои влијаат на каталитичкиот домен на ензимот или мутациите со промена на рамката/не-сензорот што резултираат со нефункционален протеин, се пронајдени кај околу

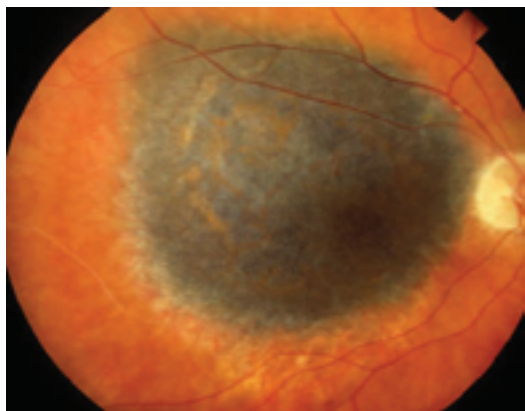
80% од метастазирачките хороидални меланоми. Според литературата, губењето на BAP1 промовира метастази на ХМ бидејќи исто така е вклучено во трансдотелната миграција на неопластични клетки. (15,16)

Копманс и сор. откриле дека статусот на мутација на BAP1 е силно поврзан со имунохистохемиската експресија на BAP1 протеинот; соодветно, отсуството на нуклеарна имунохистохемиска експресија на BAP1 претставува лесно препознатлив сурогат за присуството на BAP1 мутации. (17)

КЛИНИЧКА СЛИКА

Пациентите со хороидален меланом може да манифестираат безболна загуба на видот или, повремено, воспаление и болка од комплициран тумор. Сепак, многу пациенти немаат симптоми, а меланомите се откриваат при рутински офталмолошки преглед. Малите хороидални меланоми обично имаат форма на нодуларна, купола форма и добро опкружена маса под ретиналниот пигментен епител. Како што растат, тие можат да развијат понеправилни конфигурации (на пр., билобуларни, мултилобуларни или форми на печурки). Хороидалните меланоми може да имаат променлива боја, која се движи од амеланотично до темно пигментирана. (17)

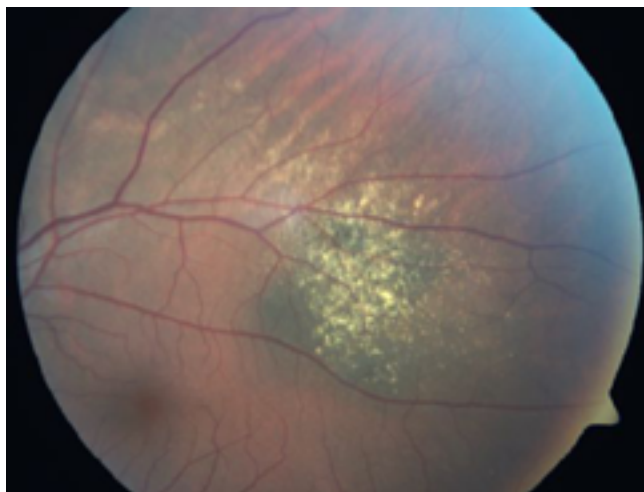
Некои тумори се делумно пигментирани. Ако туморот е светло обоен, неговата абнормална васкуларизација обично може да се види офталмоскопски. Портокаловите промени т.е. липофусцин во пигментниот епител традиционално се сметаат за силно индикативни за малигнитет. Понекогаш, хороидалниот меланом може да остане неоткриен под голема ексудативна аблација на ретината, субретинална хеморагија или крвавење во стаклестото тело. Ретки презентации на напреден хороидален меланом се болно слепо око со катаракта и проптоза од туморско транссклерално проширување на орбитата. (17)



Слика 6. Хориодален меланом

Извор: <https://www.aaopt.org/image/choroidal-melanoma-4> Accessed June 28, 2019.

Предните хориодални меланоми може да покажат сентинелни садови (проширени еписклерални крвни садови видливи преку конјунктивата) кои го хранат метаболички активниот тумор. Транссклералниот раст на предниот хориодален меланом (главно преку емисарните вени) може да се појави при прегледот како мала субконјунктивална област на абнормална хиперпигментација. Хориодалните меланоми обично се манифестираат како покачена купола во форма на сиво-кафеава лезија на хориоидеата со неправилни рабови кои не се остро разграничени. Поретко, меланомот може да биде амеланотичен. Кога меланомот ќе ја пробие мембраната на Bruch, тој добива класична конфигурација во облик на печурка; ова се случува кај околу 20% од случаите. (18)

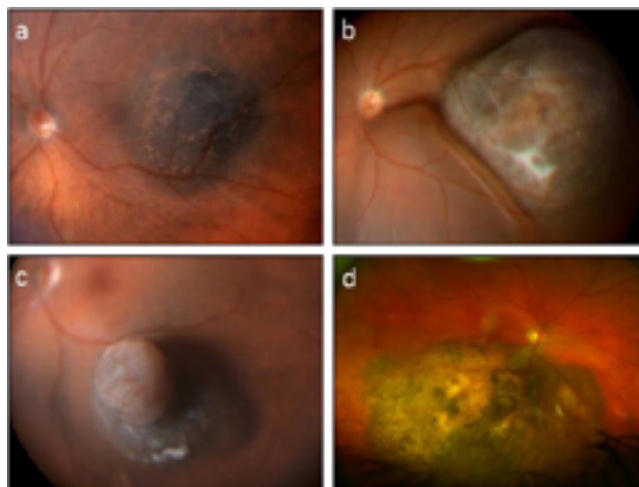


Слика 7. Диференцијално дијагностички приказ на хориодален невус кај 48 годишна пациентка.

Извор: <https://retinagallery.com/displayimage.php?pid=3207>

ДИЈАГНОЗА

Фундус фотографија - Сериските фотографии од фундусот се критични во дијагностицирањето и следењето на хориодалните невуси и меланомот. (Слика 8)



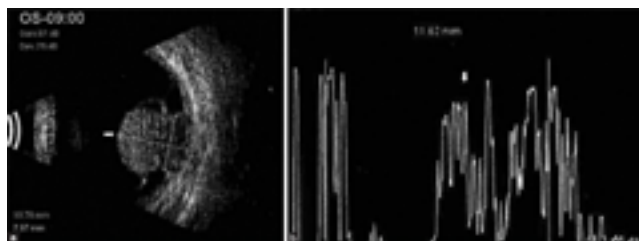
Слика 8. Фундус фотографии на хориодални меланоми кои покажуваат: (а) мал тумор со прекриен пигмент на липофусцин; (б) голем тумор во облик на купола со серозна аблација на ретината; (с) амеланотичен меланом; и (д) дифузен меланом.

Извор: https://www.researchgate.net/figure/Fundus-photographs-of-choroidal-melanomas-showing-a-a-small-tumour-with-overlying_fig1_255987700

Ултрасонографија

Ова е примарниот дијагностички тест кој ја потврдува дијагнозата на меланом. Ултразвукот, исто така, е корисен за одредување на големината, на пример дебелина (апикална висина) и базална димензија, екстраокуларна екстензија (како што се склералните нодули) и документирање на растот за време на следењето на сомнителен невус/мал меланом. (18)

Стандардизиран А-скен: Хориодалните меланоми класично покажуваат средна до ниска внатрешна рефлективност (88%).



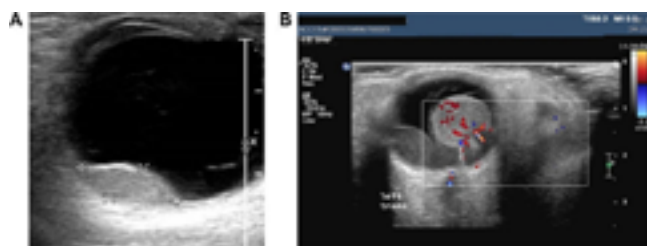
Слика 9: (а) Б-скен ултразвук кој покажува голема

масовна лезија во форма на печурка (стрелка) забележана назално со субретинална течност забележана околу туморската лезија. (б) А-скен ултразвук на истата лезија што покажува внатрешно средна рефлективност (стрелка) во областа на лезијата

Извор: https://www.ooonline.org/viewimage.asp?img=OmanJOphtalmol_2012_5_1_3_94718_u1.jpg

Колор доплер ултразвук

Хороидалните меланоми покажуваат пулсирачки проток на крв во основата на туморот. (Слика 10)



Слика 10. (А) Карактеристичен хомоген изглед на хороидалниот меланом на ултразвучни скенови; (Б) примена на Доплер техника која прикажува и овозможува проучување на неоваскуларизацијата на туморот.

Извор: https://www.researchgate.net/figure/A-Characteristic-homogeneous-appearance-of-choroidal-melanoma-on-ultrasound-scans-B_fig2_319247021

Флуоресцеин и индоцијанинска зелена ангиографија (ICGA – Indocyanine green angiography)

Хипофлуоресценција: Поради блокирање на хороидалниот проток на крв од пигментацијата својствена за туморот.

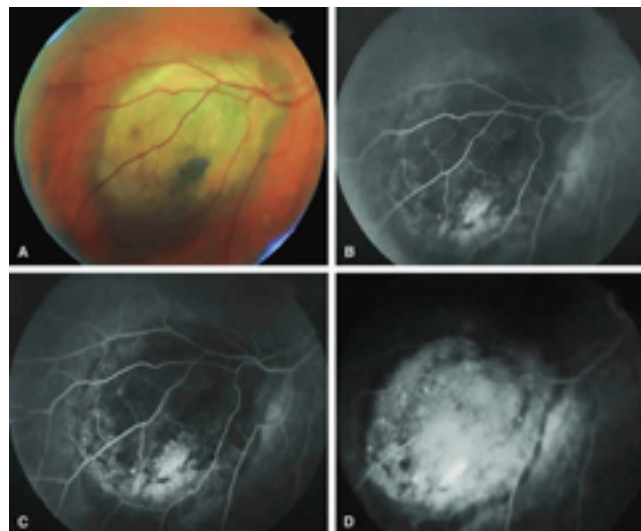
Хиперфлуоресценција: Мали хиперфлуоресцентни точки може да се видат поради таложее на липофусцин на ниво на RPE.

Циркулација: Шема на „двојна циркулација“ која се состои од внатрешна циркулација во лезијата и нормална васкуларност на прекриената ретина. Оваа карактеристика е поочигледна во ICGA

Неоваскуларизација: не е типична за меланом и неговото присуство сугерира дека треба да се бара друга дијагноза. (Слика 11)

Ако ICG ангиографија се изведува на сличен тумор (Слика. 12), туморската маса генерално изгледа поинтензивно хипофлуоресцентна во текот на ангиографијата и нејзините внатрешни крвни

садови изгледаат појасно видливи отколку на флуоресцеинската ангиографија. ИЦГ полека се акумулира во екстрацелуларниот простор на туморот, така што туморот обично изгледа благо хиперфлуоресцентен, барем делумно, во доцните фази.

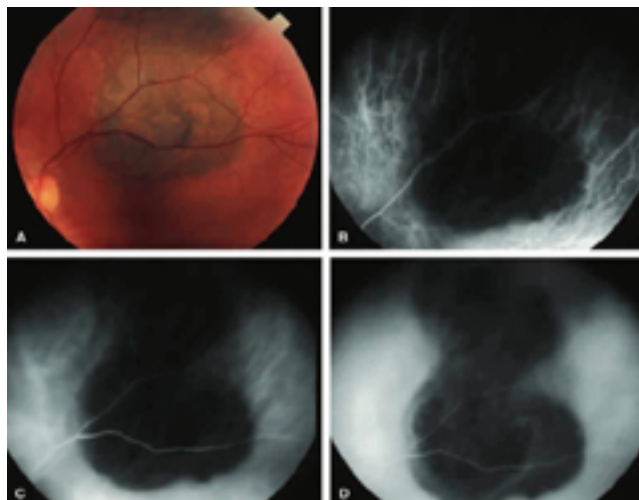


Слика 11. Класична ангиографија на типичен меланотичен хороидален меланом без инвазивни карактеристики.

А. Нодуларен сиво-кафеав хороидален тумор со линеарни грутки од портокаловиот липофусцин пигмент и централна белузлава промена на бојата на прекриениот ретинален пигментен епител.

В-Д. Флуоресцинска ангиографија.

В. Рамка на венска фаза која покажува блага хипофлуоресценција на поголемиот дел од туморот, но со лошо дефиниран хиперфлуоресцентен фокус во близина на долната маргина. С. Подоцнежна рамка на венска фаза која покажува перзистентна генерализирана хипофлуоресценција на масата, зголемена замаглена и точкаста хиперфлуоресценција во близина на инфериорните и темпоралните рабови на лезијата и блокада на хороидална флуоресценција од масата на липофусцински пигмент. Д. Рамка во доцна фаза која покажува дифузна

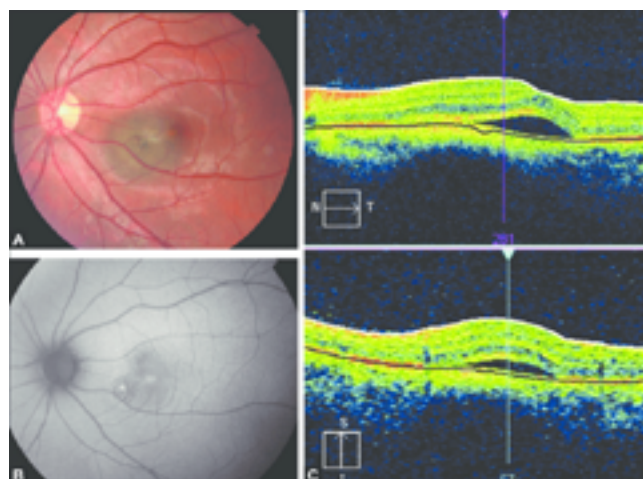


Слика 12. ICG ангиографија на меланотичен хороидален меланом. А. Лошо дефинирана меланотична хороидална маса со истакнати портокалови пигментни купчиња на липофусцин на неговата површина. В-D (ICG) ангиограм на лезија. В. Рамка во рана фаза која покажува генерализирана хипофлуоресценција на масата, но со хороидални крвни садови со голем калибар што минуваат низ неа. С. Рамка од подоцнежна фаза која покажува перзистентна хипофлуоресценција и подобра дефиниција на хороидална лезија. Некои хороидални крвни садови сè уште се видливи низ масата. Пигментните купчиња на липофусцин создаваат ограничена блокада на хороидална флуоресценција. D. Рамка од доцна фаза која покажува перзистентна хипофлуоресценциска блокада на поголемиот дел од масата, но одредена заматена хиперфлуоресценција на маргиналните аспекти на лезијата.

<https://entokey.com/fluorescence-angiography-of-choroidal-and-retinal-tumors/>

Стандарден спектрален домен OCT (SD-OCT)

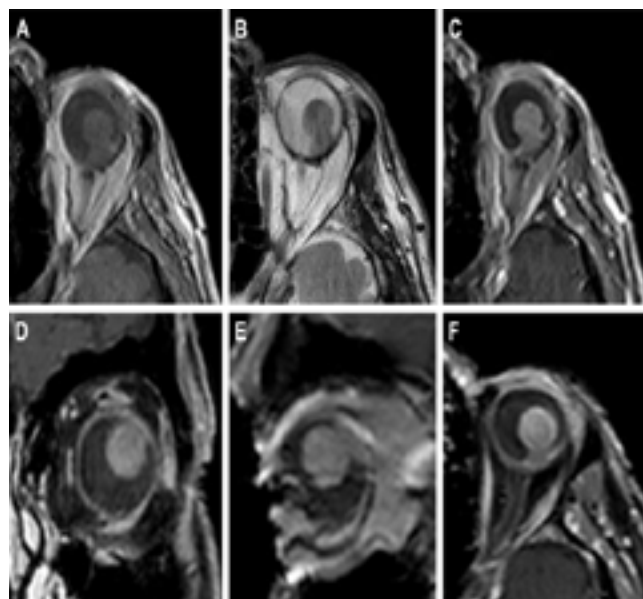
Стандардниот спектрален домен OCT е корисен за визуелизирање на промените во невросензорната ретина и ретиналниот пигментен епител (RPE) (Слика 13)



Слика 13. (А) Мал хороидален меланом (В) со суптилен портокалов пигмент на автофлуоресценција (С) и субретинална течност на оптичка кохерентна томографија.

Извор: https://www.researchgate.net/figure/A-Small-choroidal-melanoma-B-with-subtle-orange-pigment-on-autofluorescence-C-and_fig3_46282033

МНР може да се користи повремено за да помогне во поставувањето на дијагнозата и да се бара екстрабуларно проширување. (Слика 14)



Слика 14. Карактеристичен изглед на хороидален меланом на Мри.

(А) сигнал со висок интензитет на T1-пондерирани слики, во споредба со стаклестото тело; (В) сигнал со низок интензитет на T2-пондерирани слики; (С) артериско подобрување на T1-пондерирани слики, по интравенска болус администрација на парамагнетно

контрастно средство; (D) изглед на коронална рамнина; (E) сагитална рамнина на T1-пондерирани слики, по интравенска болус администрација на парамагнетно контрастно средство; (F) T1-пондерирана секвенца користејќи техника за супресија на масно ткиво, по интравенска болус администрација на парамагнетно контрастно средство.

Извор: https://www.researchgate.net/figure/Characteristic-appearance-of-choroidal-melanoma-on-Mri-Notes-A-high-intensity-signal_fig3_319247021

Биопсија

Како најинвазивна метода за дијагностицирање на овој меланом но воедно и најточна се користи аспирационата биопсија со тенка игла и тоа за цитолошки и генетски анализи кои би ни помогнале да се даде конечната дијагноза. Контроверзноста во врска со безбедноста на аспирационата биопсија со тенка игла сè уште постои кај многу офталмолози поради ризикот од расевка на малигни клетки. Постојат неколку техники за изведување на тенкоиглена биопсија: транссклерална биопсија и трансквитреална биопсија (биопсија со и без витреком). (19)

ТЕРАПИЈА

Достапни се неколку начини на третман за хороидалните меланоми. Повеќе фактори се земаат предвид кога се одлучува за изворот на начинот на лекување, како што се видната острина на заболеното око, видната острина на здравото око, големината на туморот, возраста и општото здравје на пациентот, другите окуларни структури и присуството на метастази. Следењето може да биде прифатливо за хороидалните меланоми каде дијагнозата не е добро воспоставена. Конкретно, туморите со висина помала од 2-2,5 mm и дијаметар од 10 mm може да се набљудуваат додека не се документира растот. Обично се неопходни фундус фотографија и секвенцијална ултрасонографија за прецизно мерење на димензиите на туморот. (20,21)

Изборот на третман на хороидален меланом останува контроверзен во многу аспекти. Иако еноклеацијата била третман на избор во минатото, се чини дека пристапите кои го штедат видот може да понудат слични степени на окуларна и метастатична контрола на овој тумор.

Брахитерапијата со плочки е широко прифатена

алтернатива за средните задни увеални меланоми (< 10 mm во висина и < 20 mm во дијаметар).

Надворешното зрачење со помош на наелектризирани честички, било протони или јони на хелиум, е често користен алтернативен метод за третман на средни/ големи хороидални меланоми (<10 mm во висина и <15 mm во дијаметар), иако истото се користи за поголеми тумори.

Транспупиларна термотерапија се користи за мали тумори (околу 3 mm) особено ако се пигментирани и сместени близу фовеата или папилата и може да се користи дополнително во комбинација со брахитерапијата. (21)

Стереотактичка радиохирургија е понов метод кој се изведува со гама нож во една сеанса на таргетируаниот дел од ткивото. Овој тераписки модалитет е алтернатива на зрачењето со тешки честички или еноклеацијата. Се применува во лечење на големи тумори со очувана видна функција. (21)

Еноклеацијата е класичен пристап кон хороидалните меланоми и е префериран третман за големи (базален дијаметар >15 mm и висина >10 mm) и комплицирани тумори, кои ја компромитираат визуелната функција и за кои другите терапии имаат тенденција да не се ефективни. Орбиталната егзентерација е радикален третман резервиран за случаи со широко распространето орбитално проширување.

Кога ќе се најдат далечни метастази за време на почетокот, третманот на самиот интраокуларен меланом станува палијативен.

Од 2011 година, станаа достапни повеќе нови системски терапии за метастатски меланом на кожата (стадиум IV). Тие вклучуваат инхибитори на имунолошкиот систем и таргет терапија, кои доведоа до трајни одговори и одредено подобрување на целокупното преживување и подобрувањето на квалитетот на животот. (22,23)

ЗАКЛУЧОК

Хороидалниот меланом е најчестиот примарен малигнен интраокуларен тумор кај возрасната популација и вториот најчест тип на примарен малигнен меланом во телото. Меланомите кои се појавуваат во увеалниот тракт на окото се ретка форма на болеста со биологија и клинички фенотип различен од дермалните малигни меланоми.

Третманот на примарниот хороидален меланом со радиотерапија, енуклеација или други модалитети постигнува локална контрола кај повеќе од 90% од пациентите, иако 40% или повеќе на крајот развиваат далечни метастази, најчесто во црниот дроб.

Низа семинални студии во текот на изминатите две децении идентификуваа високо распространети онкогени геномски аберации кои го иницираат овој тумор и имунолошки карактеристики кои го карактеризираат истиот.

Во поново време молекуларниот биоинжинеринг го подобри менаџирањето со ова малигну заболување, и затоа потребни се опсежни истражувања, посебно од офталмолозите и генетичарите за да се продолжи дополнителното разјаснување на механизмите, клиничката слика и потенцијалните терапевтски модалитети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreoli MT, Mieler WF and Leiderman YI: Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 99:1550–1553. 2015.
2. Maheshwari A and Finger PT: Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev.* 37:677–690. 2018.
3. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1881-5.
4. Albert DM (1997): The ocular melanoma story. LIII Edward Jackson Memorial Lecture: part II. *Am J Ophthalmol* 123: 729–741.
5. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM and Paci E; EURO CARE Working Group: Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 114:2309–2315. 2007.
6. Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H and Park KH: Nationwide incidence of ocular melanoma in South Korea by using the national cancer registry database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56:4719–4724. 2015.
7. Singh N, Seregard S and Singh AD: Uveal melanoma: Epidemiologic aspects. *Clin Ophthalmic Oncol.* 53–69. 2019
8. Nichols EE, Richmond A and Daniels AB: Disparities in uveal melanoma: Patient characteristics. *Semin Ophthalmol.* 31:296–303. 2016.
9. Nayman T, Bostan C, Logan P and Burnier MN Jr: Uveal melanoma risk factors: A systematic review of Meta-analyses. *Curr Eye Res.* 42:1085–1093. 2017.
10. Kaliki S, Shields CL and Shields JA: Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 63:93–102. 2015.
11. Mallet JD, Gendron SP, Drigeard Desgarnier MC and Rochette PJ: Implication of ultraviolet light in the etiology of uveal melanoma: A review. *Photochem Photobiol.* 90:15–21. 2014.
12. Callender, G.R. Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1931, 131, 131–142.
13. Harbour, J.W.; Onken, M.D.; Roberson, E.D.; Duan, S.; Cao, L.; Worley, L.A.; Council, M.L.; Matatall, K.A.; Helms, C.; Bowcock, A.M. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010, 330, 1410–1413.
14. Onken, M.D.; Li, J.; Cooper, J.A. Uveal melanoma cells utilize a novel route for transendothelial migration. *PLoS ONE* 2014, 9, e115472.
15. Koopmans, A.E.; Verdijk, R.M.; Brouwer, R.W.; van den Bosch, T.P.; van den Berg, M.M.; Vaarwater, J.; Kockx, C.E.; Paridaens, D.; Naus, N.C.; Nellist, M.; et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod. Pathol.* 2014, 27, 1321–1330.
16. https://eyewiki.aao.org/Clinical_Evaluation_of_Choroidal_Melanoma
17. Bowling, B. (2015). *Kanski's clinical ophthalmology* (8th ed.). W B Saunders.
18. <https://www.retinalphysician.com/issues/2017/july-august-2017/update-on-the-role-of-biopsy-in-choroidal-melanoma>
19. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, Esmali B, Grimm EA, Wargo JA, Woodman SE and Patel SP: Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer.* 122:2299–2312. 2016.
20. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, Pilla L, Ridolfi R, Santinami M, Testori A, Simeone E, Guidoboni M, Maurichi A, Orgiano L, Spadola G, Del Vecchio M, Danielli R, Calabrò L, Annesi D, Giannarelli D, Maccalli C, Fonsatti E, Parmiani G, Maio M. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):798-803.
21. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, Esmali B, Grimm EA, Wargo JA, Wood-

- man SE and Patel SP: Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*. 122:2299-2312. 2016.
22. Damato BE, Dukes J, Goodall H, Carvajal RD. Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 11;11(7):971.

CASE REPORT: PATIENT WITH CLIPPERS SYNDROME

Elizabeta Hroneska¹, Alexandra Stojanoska Trajcheska¹, Tatjana Boshkova², Joshkun Kerala²

¹General Hospital- Prilep

²University Clinic for Neurology, Department of Demyelinating Diseases - Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 286-289

ABSTRACT

Aim, results and conclusions: The aim of this case report is to improve our understanding of CLIPPERS syndrome, to confirm or reject the working diagnosis, as well as to guide the further treatment of the patient. CLIPPERS syndrome is a newly described entity, characterized by chronic lymphocytic inflammation with peripontine enhancement, responsive to corticosteroids. There are still no diagnostic criteria for this syndrome. The diagnosis is made based on the clinical presentation, MRI features and exclusion of differential diagnoses. In our case report, the patient was suspected of the existence of this syndrome and clinical, paraclinical and imaging studies were performed in order to further differentiate the condition.

Key words: CLIPPERS syndrome, diagnosis, differential diagnosis.

INTRODUCTION

CLIPPERS Syndrome Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids is a newly described syndrome (in 2010), characterized by clinical symptoms and typical radiological (MRI) features.

PURPOSE

The purpose of this case report is to improve our understanding of CLIPPERS syndrome, confirm or reject the working diagnosis, and provide guidance for further treatment of the patient.

CASE DESCRIPTION

An 18-year-old female student, a student, with initial symptomatology in December 2021, presented with tingling in the right limbs, loss of consciousness lasting ten seconds, as well as reduced sensation on the left half of the face, blurred vision, double images especially when looking to the left, followed by nausea and vomiting, unstable walking, unclear and changed speech. During the first neurological examination, the following were noted: dysarthria, diplopia, bilateral horizontal nystagmus, paresthesias, ataxia, Babinski - indifferent response on the right. EEG and brain MRI were indicated. On the EEG - pathological finding: sharp slow waves are

occasionally registered in the left - frontal - temporal and central region. Brain MRI: At the level of the pons central to the right and towards the cerebellar peduncle on the left, a cloudy hypersignal change is observed in T2, clearly hypersignal in FLAIR. The dimensions of the lesion are 22 x 13 mm. The change is suspicious for Rhombencephalitis, ADEM (postvaccinal), less likely osmotic demyelination. Dif.dg. Glioma of the pons. Hospitalized in a private hospital and treated with pulse doses of corticosteroid therapy (Amp.methylprednisolone a 500 mg) for five days. Patient was then referred to UC for neurology for further investigation, where she was admitted in January 2022. On admission, normal vital parameters. Covid 19 status - no previous Covid-infection - vaccinated with two doses of Pfizer, second dose two weeks before the initial symptomatology. Neurological status on admission: Horizontal nystagmus bilaterally, MTR - with more lively reflex responses and expanded reflexogenic zone. Babinski on the right with an indifferent response, on the left - mute foot.

During the hospitalization, several diagnostic investigations were carried out: serological analyzes for infectious agents (EBV and VZV IgM IgG positive). Findings from cytochemical analysis of cerebrospinal fluid with mild pleocytosis, electrophoregram - with normal findings. A microbiological analysis of cerebrospinal fluid was performed with normal findings. Genetic tests for thrombophilia with findings of heterozygosity F13, F7, FGB, MTHFR, PAI 1 and homozygosity for the MTRR gene. First control after hospitalization March 2022 - Improvement of the somato-neurological condition is monitored. Control MRI of the brain is indicated, with a finding: A hypersignal lesion on T2 and FLAIR is observed at the level of the pons and central, more to the left with extension to the cerebellar peduncle on the left, which is why spectroscopy was performed, a finding mostly indicating an inflammatory process in a chronic phase with an active component is still present at the level of the cerebellar peduncle on the left. Second control (after hospitalization) August 2022: Patient reported that one month ago, during her stay in Egypt, she had tingling and weakness in her left arm, slight difficulties in speaking, nausea and vomiting on one occasion - for a duration of 4-5 days, which spontaneously subsided.

Neurological status - normal. Indicated control MRI of the brain with a finding: of a demyelinating lesion at the level of the central pons and to the left of the cerebellar peduncle, in resolution, i.e. they do not show activity, they

are also reduced with peripheral remyelination, without edema, but a new lesion is observed, which is localized on the right, also at the level of the pons, mainly anterior to the border with the mesencephalon, to central and more distal and peripherally lateral to the pons, with cytotoxic edema, restriction of diffusion in contrast to the previous lesions on the left which are without restriction at present, indicating an active and a new demyelinating lesion. Spectroscopically, the new lesion again indicates inflammatory changes, but a metabolic etiology of the changes or a hereditary genetic etiology is not excluded.

Considering the clinical presentation and course, the radiological features as well as the good response to corticosteroid therapy, CLIPPERS syndrome was suspected as a working diagnosis. Diagnostic tests in our case are aimed at excluding or confirming the diseases that are differentially diagnostically considered. The control EEG-am has normal findings. Of note is the absence of antibodies for autoimmune encephalitis. The presence of anti-recoverin was detected from the investigated antibodies for paraneoplastic syndrome. The finding of rheumatological-immunological tests showed HLA B51. Serological virological studies: VZV IGG +2.78, EBV IGG +4.23, MORBILLI IGG +2.05. Serological tests for parasitosis - negative. In order to further differentiate the condition, the following tests were performed on an outpatient basis: quantiferon test - negative, immunological tests for vasculitis - negative, antibodies to B2 glycoprotein and cardiolipin - within normal limits. Serological tests for infectious and parasitic agents - negative. HLA typing - negative. X-ray of lungs - with regular findings, thyroid, immune status within reference limits. Vitamin B12 and Vitamin D3 within reference limits.

December 2022: Comparative MR review with MR from 08/12/2022 The previously described change at the level of the pons central to the left cerebellar peduncle and superior to the mesencephalon in the right circumference is followed by an irregular zone of hypersignal on T2 and FLER. Comparatively hyposignal changes are in reduction. However, a discrete extension of the irregular conflated hypersignal zones is also seen towards the right cerebellar peduncle, which is a larger extension compared to the previous MR examination. In this zone, a discrete diffusion restriction is noticed, that is, a new active zone. In the rest of the section, the withdrawal of the cytotoxic edema is observed on the ADC map, and still discrete activity. Changes of a demyelinating nature are not sent

cerebrally. The shown part of the medulla spinalis in the cervicothoracic segment with a normal findings.

A hematologist was consulted to rule out lymphoma-suspection excludet. An ophthalmologist was consulted to rule out uveitis and/or iritis -suspection excludet. PET scan findings- pending. Results of serological tests for Aspergillus and Cryptococcus pending.

DISCUSSION

CLIPPERS Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to corticosteroid therapy. Clippers syndrome was first described in 2010 by Pittock and colleagues as a distinct form of brainstem encephalitis with central involvement of the pons, characterized by predominant T-cell pathology, and responsive to immunosuppression with corticosteroid therapy. Characteristic of the syndrome is the combination of clinical symptoms from the brain stem and a typical MR appearance. Clinical characteristics of clippers - Subacute development of symptoms, with relapsing remitting course! Symptoms and signs of brainstem, cranial nerve and/or cerebellar dysfunction: ataxia, dysarthria, dysphagia, diplopia, nystagmus, altered facial sensitivity, facial nerve palsy, vertigo, hyper/hypoacusis, tinnitus, hoarse voice, tongue weakness, hiccups, nausea.

Symptoms/signs from long tracts, and/or spinal cord: monoparesis, hemiparesis, paraparesis, tetraparesis, spasticity, altered/lost sensation of extremities, neurogenic bladder. Cognitive dysfunction: cognitive deficit, disinhibition signs. Other symptoms: pseudobulbar effect, tremors, headaches, abnormal fatigue

Characteristic of MR in clippers- MRI findings in clippers show a very striking and characteristic pattern of lesions and a high degree of similarity between affected individuals. Due to the typical radiological characteristics, MRI is easily recognizable and is a basic criterion of clippers. Punctiform and linear gadolinium-enhancing lesions in the pons with or without spread to the cerebellar peduncles and cerebellum are typical. Lesions may extend into adjacent CNS structures, caudal to the medulla oblongata or cervicothoracic spinal cord rostral to the mesencephalon and may even involve supratentorial regions such as the thalamus, internal capsule, basal ganglia, and cerebral white matter. The changes are without mass effect, without or with minimal vasogenic edema. Digital subtraction angiography shows

no specific abnormalities, especially changes seen in vasculitis. The changes are reduced with corticosteroid therapy. In the later course of the disease, cerebral, cerebellar atrophy and atrophy of the medulla spinalis can be observed.

Differential diagnoses: Predominantly inflammatory diseases: autoimmune encephalitis which can be seropositive (eg anti NMDA, anti AMPA, anti GABA B, anti VGKC and anti GAD) and seronegative, Bickerstaff brainstem encephalitis, CNS vasculitis which can be primary or secondary in systemic diseases of the CNS (SLE, RA), infections and malignancy, ADEM, MS, NMO, Neuro - Behcet, Neurosarcoidosis, Sjogren's syndrome, SLE with CNS involvement. Infections: Primary CNS infections: Listeria rhombencephalitis, Tuberculous rhombencephalitis. Paraneoplastic syndrome: Paraneoplastic encephalitis/rhombencephalitis. Neoplastic syndrome: CNS histiocytosis CNS lymphoma CNS glioma. Relatively few patients with CLIPPERS have been reported so far and it is difficult to recommend therapeutic procedures.

With the use of GCS, patients usually show rapid and significant clinical improvement within a few days, although in many cases this may be incomplete. Chronic corticosteroid therapy is considered necessary, and attempts to reduce the daily dose from 10-20 mg almost inevitably leads to neurological relapse. Because chronic corticosteroid therapy is limited by side effects, corticosteroid sparing agents are commonly used. However, it is worth noting that immunosuppressive agents, given as monotherapy, cannot maintain remission: azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, rituximab, were used. Methotrexate and rituximab monotherapy have been described as effective in only a few patients. A case of a patient on Cladribine monotherapy has been reported and remained in remission for 33 months.

CONCLUSION

CLIPPERS Syndrom is a relatively new entity, for which there are still no diagnostic criteria. The neuropathological findings in CLIPPERS described to date are typical, but not specific. Further studies are needed to further differentiate this syndrome.

Conflict of interest: We declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders A Dudesek et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 2014
2. CLIPPERS Aniello Iovino et al., *Practical Neurology*, 2021
3. 143 Is it 'CLIPPERS'? Is it CNS Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)? Amitav Parida et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022
4. A. Dudesek, F. Rimmele, S. Tesar, S. Kolbaske, P. S. Rommer, R. Benecke and U. K. Zett Department of Neurology, Neuroimmunology Branch, University of Rostock, Rostock, Germany, and Department of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
5. Pesaresi I, Sabato M, Desideri I, Puglioli M, Moretti P, Cosottini M. 3.0T MR investigation of CLIPPERS: role of susceptibility weighted and perfusion weighted imaging. *Magn Reson Imaging* 2013; 31:1640-2

INFLAMMATORY BREAST CANCER WITH BRAIN METASTASES – CASE REPORT

Kristina Efremovska Donevska, Antonio Gligorievski, Zlatica Jovanovska, Kristina Todosieva Serafimova, Sonja Tasich

PHI UC for surgical diseases Ss. Naum Ohridski Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 290-293

ABSTRACT

Inflammatory breast cancer sometimes metastasizes (spreads) to the brain. (1) This condition is commonly referred to as “secondary breast cancer in the brain”. (2)

Brain metastases in breast cancer patients have a poor prognosis, with average survival ranging from 2 to 25,3 months despite the treatment (3) They are a major cause of mortality, associated with progressive neurological deficits resulting in reduced quality of life. Researchers found that people diagnosed HER2-positive or triple-negative inflammatory breast cancer in stage IV, have major risk of brain metastases, than people with other subtypes of inflammatory breast cancer. (3,9)

Generally, women with inflammatory breast cancer present at younger age are more likely to have metastatic disease in diagnosis and have shorter survival than women with non-inflammatory breast cancer. (10)

INTRODUCTION

Inflammatory breast cancer (IBC) or so-called mastitis cancer is a rare and aggressive form of invasive breast cancer that constitutes 1-5% of all cases of breast cancer. (4,5,7)

It is characterized by rapid progression, local and distant metastasis, younger age of onset and lower overall survival compared to other types of breast cancers. Because the symptoms of this cancer can also be explained by infections or other inflammatory problems, patients are often not immediately diagnosed. By the time a patient shows these symptoms, the cancer has already spread to the lymph nodes, and therefore many patients are

diagnosed when their disease has metastasized distantly, in our case in CNS.

CASE REPORT

A female patient age 33 was admitted in out ambulance due to reddened and enlarged left breast. The patient had two deliveries, the last one 15 months ago. Nine months after delivery she noticed induration and asymmetry of breasts, which she informed the gynecologist and the breastfeeding was stopped and she was prescribed Bromergon pills, and after two months she was prescribed antibiotic therapy, which did not have any effect.

She denies family anamnesis.

In physical examination, her left breast was edematous, red, warm, and enlarged throughout, without a well-defined mass.

The ultrasound examination of the breasts showed normal finding on the right breast and the left breast with edema of the subcutaneous fat tissue with thickened skin - image 1, without visible signs of a pathological substrate. In the left axilla, a pathologically enlarged conglomerate of lymph nodes with a diameter of up to 31 mm - image 2. BIRADS 4.

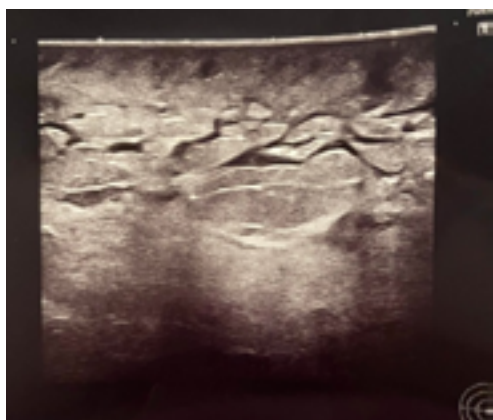


Image 1. Edema in subcutaneous fat tissue

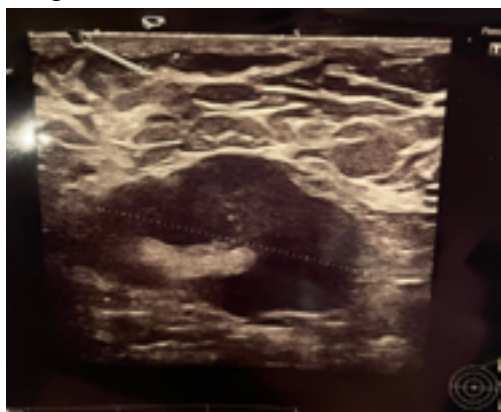


Image 2. Pathologically enlarged lymph node

Core biopsy of bundle lymph nodes was made in the left axilla where the histopathological findings indicated invasive carcinoma in axillary lymph glands, and performed additional immunohistochemical analysis showed findings of hormone independent lesion, with a proliferative index of about 20%, without mutation of p53 I HER2/NEU status 3+.

The patient was sent to the Oncology clinic to start neoadjuvant chemotherapy, and after the completion of therapy, an elective left-sided mastectomy was recommended.

Mamographic findings after chemotherapy showed, mastopathic glandular parenchyma of both breasts ACR 4, right-without focal pathological lesions, left-thickened skin with diffuse pleomorphic calcifications-image 3. Calcificates are visible in the lymph nodes in the left axilla.

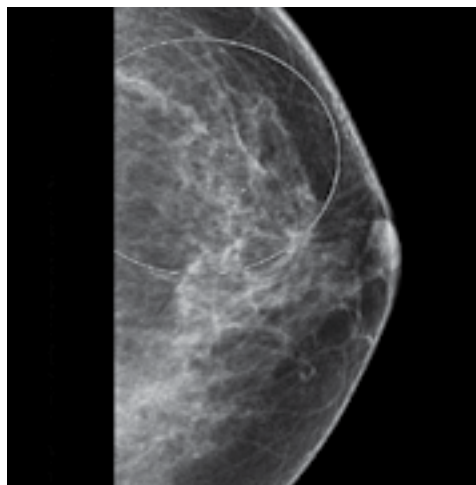


Image 3. Diffuse pleomorphic calcifications

A left-sided radical mastectomy was performed, after receiving 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy, where on the delivered post-operative material, histopathologically, a clear tumor formation was not found on the macroscopic findings, but an extensive whitish colored zone with a tough consistency was identified. Microscopic findings of sections from the mastopathic breast tissue showed that it was an intermediately differentiated G2 cribriform type of ductal carcinoma in situ, stage 0.

According to the results of immunohistochemical analysis, the primary malignant tumor in the breast is hormone receptor negative for both receptors (ER-; PgR-), with proliferative activity (Ki67+++), positive protein product P53 and positive herceptin test HER2/NEU+++.

The patient continues with chemotherapy.

5 months after the left-sided radical mastectomy, the patient's symptoms started with headache, vomiting and a series of epileptic seizures. Recommended by a neurologist, a native CT scan of the brain was performed and a series after i.v given contrast.

KT findings: Bilateral temporal, right occipital and left cerebellar round ring changes are observed, with peripheral accumulation of contrast, the largest is right occipital with a diameter of 21mm, all in addition to secondary deposits. Expressed surrounding gyral edema.

Brainstem normally displayed. Ventricular system and subarachnoid spaces free.

Due to the diagnosed secondary metastatic changes in the brain, from the diagnosed and operated cancer of the left breast, the patient was hospitalized at UKRO for implementation of palliative radiation treatment with a total tumor dose of 30 Gy/10Fr, with prescribed symptomatic and anti-edematous therapy.

DISCUSSION

Here, we presented rare case of inflammatory breast cancer in a young female patient with brain metastases, initially misdiagnoses due to its similar presentation of several benign breast pathologies such as mastitis (5,7), which resulted in delayed treatment.

Inflammatory breast cancer is aggressive and poorly understood disease with symptoms that differ from other types of breast cancer. Studies show that inflammatory breast cancer in women under 40 has a more aggressive profile than in older patients. At the time of diagnosis, most women have lymph node metastases, and approximately one-third will have distant metastases.

People diagnosed with inflammatory breast cancer - unusual and aggressive type of breast cancer - have a high risk of the cancer spreading to the brain within five years of diagnosis, according to a study by the Dana-Farber Cancer Institute, Boston. (6,8)

In this study, researchers wanted to see how many people diagnosed with inflammatory breast cancer developed brain metastases.

The study included 531 person diagnosed with inflammatory breast cancer between 1 of January 1997 and 31 of December 2019, treated at the Dana-Farber Cancer Institute.

372 persons (70%) were diagnosed with the disease in stage III

159 (30%) were diagnosed with stage IV of the disease; five of these people had brain metastasis during diagnosis, besides other metastasis

Half of the people were older than 51 year, and the other half were younger

Overall, 124 people (23%) developed brain metastases during the study. This number includes the five people who had brain metastasis during diagnosis. Of these 124 people, the brain was the first site of cancer spread in 49

of them - 9% of all 531 people in the study.

During the observation, 258 people (49%) in the study died, including 103 of 124 people with brain metastasis. Half of the people survived more than 0,6 years after they were diagnosed brain metastasis, and half survived after shorter periods of time.

“The relatively high instances of brain metastases observed in the studied population, highlights a necessity for future research into the potential role of preventive brain imaging in high-risk patients” according to Laura E.G. Voren. It also emphasizes the need to obtain brain imaging in patients with inflammatory breast cancer who present with neurological symptoms given the high instances of brain metastases in this population”. (6,8)

It is conceivable that there is also a whole group of people who have brain metastases who are potentially asymptomatic and have not undergone brain screening.

Just because the cancer has spread to the brain doesn't mean there are no alternatives. First we need to establish that the patient has this condition and only after can we consider the available options for further treatment.

Consequently, the question arises, should we adopt routine brain MRIs in patients with inflammatory breast cancer for early detection of brain metastases, and whether this will make a difference in their survival and quality of life? (6,10)

Rapid recognition of clinical symptoms and identification of warning signs are vital to the diagnosis and appropriate treatment for a patient with IBC.

Therefore, the introduction of brain MRI screening in patients with inflammatory breast cancer, for early detection of brain metastases, before neurological symptoms develop, leads to improvements in both survival and quality of life. (6,11,8)

Inflammatory breast cancer still remains a challenge in terms of diagnosis and treatment.

REFERENCES

1. <https://moffitt.org/cancers/brain-tumor/brain-metastases/breast/>
2. <https://breastcancer.org/information-support/facing-breast-cancer/secondary-metastatic-breast-cancer/secondary-breast-cancer-in-brain>
3. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/00469580211055636>

4. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/inflammatory-breast-cancer.html>
5. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17925-inflammatory-breast-cancer>
6. <https://www.breastcancer.org/research-news/people-with-inflammatory-breast-cancer-have-high-risk-of-cancer-spreading-to-brain#>.
7. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/inflammatory-breast-cancer.html>
8. <https://www.dana-farber.org/>
9. <https://www.lbbc.org/about-breast-cancer/types-breast-cancer/metastatic-breast-cancer/brain-metastases>
10. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34442?af=R>
11. <https://www.diagnosticimaging.com/view/could-brain-mri-screening-be-beneficial-for-patients-with-inflammatory-breast-cancer->

DIAGNOSTIC CHALLENGE IN DISTINGUISHING BENIGN FROM RARE MALIGNANT UTERINE PATHOLOGY – A CASE REPORT OF A MYXOID LEIOMYOSARCOMA

Goran Dimitrov¹, Valentina Tofiloska¹, Elena Dzikova¹, Josif Gjoreski¹, Aleksandra Biljan²

¹University Clinic of Obstetrics and Gynecology - Skopje

²General hospital – Ohrid

Corresponding author: Aleksandra Biljan

Email: aleksandrabiljan@gmail.com

University Clinic of Obstetrics and Gynecology – Skopje

Mother Teresa Street 17, 1000 Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 294-296

ABSTRACT

Leiomyosarcomas are rare aggressive soft tissue tumors, which account for 1 to 2% of all uterine malignancies. Due to their infrequency, as well as the difficulty to distinguish them from leiomyomas, the diagnosis is often made postoperatively.

We report a case of a 38-year-old patient who was treated at the University Clinic for Obstetrics and Gynecology – Skopje for an enlarging uterine fibroid, for which she had undergone a myomectomy. The histopathology report showed that it was a case of a myxoid leiomyosarcoma, FIGO Stage IB, involving margins. She was admitted for a reoperation which consisted of a total hysterectomy, bilateral adnexectomy, selective lymphadenectomy and staging. The final postoperative clinical stage was FIGO IB.

Leiomyosarcomas are generally less responsive to chemotherapy or radiation, most often have a poor prognosis and a high risk of recurrence. Surgery is the most significant treatment modality. The prognosis primarily depends on the FIGO stage, as the most important independent variable associated with survival.

Keywords: leiomyosarcoma, sarcoma, rare, uterus, uterine malignancy

INTRODUCTION

Uterine sarcomas account for approximately 3% of all uterine tumors and less than 1% of malignant tumors of the female genital tract. The most common types of uterine sarcomas are leiomyosarcomas (LMS), malignant mixed mesodermal sarcomas (myxoid leiomyosarcomas – MLMS), and endometrial stromal sarcomas. Myxoid

leiomyosarcoma (MLMS) is a rare uterine tumour, developed from the smooth muscles of the uterus. Uterine MLMS was first described in 1982 by King et al. Fewer than 90 cases of uterine MLMS have been reported so far. The annual incidence of MLMS is 0.64/100 000 women.¹ Due to their infrequency, as well as the difficulty to distinguish them from leiomyomas, the diagnosis is often made postoperatively.

AIM

The aim of the paper is to report a case of a rare uterine malignancy - myxoid leiomyosarcoma, and to emphasize the diagnostic challenge in distinguishing benign from rare malignant uterine pathology.

CASE DESCRIPTION

We report a case of a 38-year-old patient (G2, P2) who presented with an enlarging uterine fibroid, which had increased in size over three months. The patient reported no symptoms, and the fibroid was first discovered during a routine gynecological examination. The patient's medical history was unremarkable.

On pelvic examination a firm, nontender mass with a diameter of approximately 6cm, was palpated on the anterior wall of the uterus. Speculum examination showed a regular cervix and vagina. Ultrasound revealed a uterus with anteroposterior diameter of 56mm, endometrium with a diameter of 6mm. On the fundus, a fibroid was present with dimensions of 59x58mm. Ovaries were normal. There was no free fluid in the pouch of Douglas. Laboratory tests were in referent ranges. The patient had a normal PAP smear. MRI showed a mass on the left lateral wall of the uterus, which resembled an intramural leiomyoma. The mass measured 62x52mm. It was a well-defined soft tissue mass with mixed structure and zones of necrosis and calcifications.

After a preoperative preparation, the patient underwent a myomectomy. Surgery was uneventful and the intraoperative finding was not suspicious of malignancy.

However, the histopathology report showed that it was a case of a myxoid leiomyosarcoma, FIGO Stage IB, involving margins. Macroscopically, the mass was whitish with firm consistency and myxoid zones. It weighed 49grams and had dimensions of 6x5x4cm. Microscopic analyses showed a large amount of intercellular myxoid tissue, spindle-shaped cells with high grade atypia, a mitotic index of 5-10/10 HPFs, and wide areas of tumor necrosis.

The patient was admitted for a reoperation which consisted of a total hysterectomy, bilateral adnexectomy, selective lymphadenectomy and staging. The histopathology report showed a residual myxoid leiomyosarcoma of the uterus and the final postoperative clinical stage was FIGO IB.

The patient was then referred to the University Clinic of Oncology where she received four courses of adjuvant therapy with doxorubicin.

DISCUSSION

Myxoid leiomyosarcoma usually affects women in the postmenopausal period and has an aggressive character with an unfavourable evolution and prognosis. The clinical symptoms can include increased uterine size, abdominal pain, pelvic tumour, vaginal bleeding, or abdominal pressure. The more common benign leiomyomas present with the same symptoms and therefore imaging is crucial to distinguish between these two entities. Imaging investigations include pelvic ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography (PET)-CT. Ultrasound and CT do not have the soft tissue discrimination to aid the diagnosis, so therefore MRI is the best imaging modality for assessment of distinguishing features of leiomyomas from uterine sarcomas.²

It is important to distinguish these two entities preoperatively because benign leiomyomas can be treated by minimally invasive procedures, such as uterine artery embolization or limited surgical resections, while as sarcomas necessitate more radical surgical treatment. Overcalling of leiomyomas as malignant entities will mean extensive surgery with uterine loss which may otherwise have been treated with less extensive surgery or a non-surgical approach. Conversely, under calling a potential sarcoma results in delayed diagnosis and inappropriate management with potentially devastating consequences due to the aggressive nature of these lesions to metastasize, and therefore loss of the opportunity for intervention at the time of uterine limited disease.³

Solely the histopathological examination establishes the diagnosis. MLMS is characterized grossly by a gelatinous cut surface and circumscribed border, microscopically by a large amount of myxomatous stroma and a low mitotic count, and clinically by highly malignant behavior despite a low mitotic index.¹ The combined evaluation makes the diagnosis of uterine LMS of three factors: tumor cell necrosis (TCN), the number of cell divisions evaluated on 10 high-power fields (HPFs) and the presence of cellular atypia (cell pleomorphism). MLMS causes irregular myometrial invasion with or without lymphovascular invasion. Cell mitosis is rare, and cytology may be unclear due to pleomorphism. The minimum number of mitotic divisions (MDs) to diagnose MLMS varies between 0-4/10 HPFs.

Some studies have shown a poor prognosis of MLMS, while other have suggested that MLMS is less aggressive

than conventional uterine LMS. The standard treatment for LMS is total abdominal hysterectomy with bilateral adnexectomy, with tissue referral for histopathological examination. Post-interventional overall survival rates vary between 17% and 65%. Aggressive post-interventional adjuvant therapy should be performed with careful selection of patients as it determines significant side effects without a definite benefit in terms of survival rate.^{4,5}

CONCLUSION

Myxoid leiomyosarcoma (M-LMS) of the uterus is extremely rare and its diagnosis is challenging. Leiomyosarcomas are aggressive tumors, generally less responsive to chemotherapy or radiation and most often have a poor prognosis. They have a high risk of recurrence, and patients must be examined routinely after the treatment. Surgery is the most significant treatment modality. The prognosis primarily depends on the FIGO stage, as the most important independent variable associated with survival.

Conflict of interest

The author and co-authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Istrate-Ofițeru AM, Zorilă GL, Ruican D, et al. Uterine myxoid leiomyosarcoma - a rare malignant tumor: the role of complex morphopathological assay. Review and case presentation. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(4):883-896.
2. Tanabe A, Maeda T, Nakata, Y, Yoshida S. Myxoid Leiomyosarcoma of the Uterus: A Case Report With Magnetic Resonance Imaging Findings. *Journal Of Clinical Gynecology And Obstetrics.* 2021;10(1):18-21.
3. Smith J, Zawaideh JP, Sahin H, Freeman S, Bolton H, Addley HC. Differentiating uterine sarcoma from leiomyoma: BET1T2ER Check!. *Br J Radiol.* 2021;94(1125):20201332.
4. Dunphy L, Sheridan G. Uterine leiomyosarcoma: a rare clinical entity. *BMJ Case Rep.* 2021;14(8):e244233.
5. Vellanki VS, Rao M, Sunkavalli CB, Chinamotu RN, Kaja S. A rare case of uterine leiomyosarcoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:222.

INKONTINENCA ANALE - PERSHKRIM RASTI

Ilmi Reçi

O.SH.P-Spitali i përgjithshëm-Strugë

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 297-299

ABSTRAKTI

Inkontinenca anale, ose fekale është çrregullim i sfinkterit anal dhe manifestohet me pamundësinë e kontrollimit të feçeve të individit. Është si rezultat i hupjes së ndishmëris, apo senzibilitetit në mukozën e anorektumit dhe në këtë mënyrë vjen të mos aktivizimi i sfinkterit anal dhe manifestohet me inkontinencë. Kjo formë paraqitet te dëmtimet e nervave pelvike që e nervojnë aparatit sfinkterial. Kemi dhe grupin e dytë që sjellin dëmtime mekanike të sfinkterit anal, ato janë, ndërhyrjet kirurgjikale në anorektum dhe manipulimet gjinekologjike gjatë lindjes, gjatë epiziotemis ndërhyrjet me forceps si dhe lindje spontane të vështira që sjellin dëmtimin e diafragmës së baçinit me atë edhe dëmtimin e sfinkterit. Është çrregullim i bezdisshëm për pacientin i cili mund të mbaron me colostom siç do të referojmë rastin më poshtë. Varësisht nga shkalla dhe lloji i dëmtimit të sfinkterit anal procedura e shërimit është komplekse e cila shkon me trajtim fizioterapeutik, intervent kirurgjikal, implanteve siç është silikoni dhe kollagjeni, dhe së fundit mund të vij deri te implantimi i sfinkterit artificial.

HYRJE

Sfinkteret anale janë muskuj rrethor që mbështjellin kanalit anal, aty merr pjesë sfinkteri anal i mbrendshëm i cili ka inervim autonom vegetativ, sfinkteri anal i jashtëm i cili është më kompetent për kontinencen anale dhe bashk me muskulin puborektal kanë inervim motorik apo të kontrolluar. Në elemente ndihmëse llogaritet edhe mukoza anale me inervim senzibil, sa që ka të dhëna senoduset hemoroidale marrin pjesë deri në 10% të kontinencës anale dhe jo rastesisht në operimet jo adekuate të noduseve hemoroidale mund të kemi inkontinenc anale (kjo është me rëndësi për tu cekur sepse interventet në hemoroide janë shumë të shpeshta).

Interventet kirurgjikale në anorektum, fissurotomi te fisurat anale, fistulotomi te fistulat perianale sidomos te fistulat suprasfinkteriale dhe transsfinkteriale më së shpeshti sjellin inkontinenc anale dhe shkon deri në 6.1% të rastëve, ndërsa më të shpeshta janë te fistulotomitë në formë patkoj dhe shkojnë deri në 10.1%. Në përgjithësi inkontinencët anale të shkaktuara nga interventet kirurgjikale dhe gjinekologjike shkojnë deri në 60% të rastëve. Inkontinenca anale kemi edhe te sëmundjet siç janë: diabeti mellitus, sklerosa multiplex demencat, tumorët anorektale, inzulltet cerebrale, dëmtimet të medullës spinale, e të tjera.

PËRSHKRIM RASTI

Pacientja D.M., vjeç 42, gjat lindjes , pëson dëmtim të shkallës së katërt të sfinkterit anal, shkalla e katërt paraqet dëmtim të murit të vaginës, dëmtim i sfinkterit anal të brendshëm, sfinkterit anal të jashtëm dhe muskullit puborectal. Lindja bëhet në qytet tjetër periferik dhe në pamundësi që të zgjidhet rasti e sëmuara dërgohet në qendër tjetër kirurgjikale terciere. Aty intervenohet dhe bëhet colostomi unipolare preventive (përshkrimi i fletë lëshimit të pacientes) dhe nuk bëhet plastika e sfinkterit të dëmtuar. Pas katër vitesh e sëmura paraqitet në ambulancën e repartit të kirurgjisë në Strugë, ku i mirret anamneza, bëhet tushe rektal dhe egzaminim objektiv, shihet rezonanca magnetike e baçinit të cilën para një viti e kishte realizuar në Republikën Greke ku konstatohet dëmtim i sfinkterit anal në projeksinin komparues të orës 11:00 (Shih fig. 1).



Fig 1

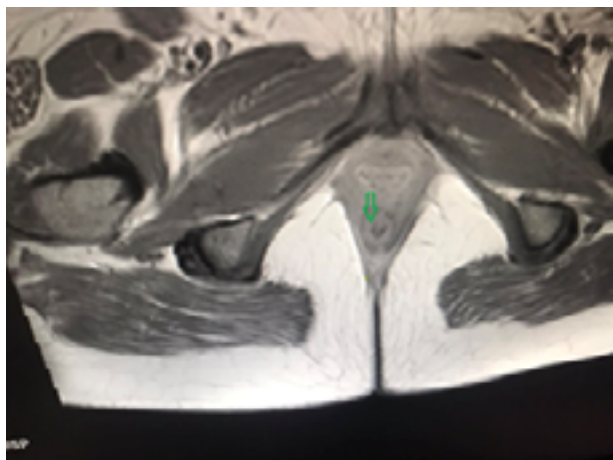


Fig 2

Duke pasur parasysh vjetërsinë e dëmtimit, mbi katër vite dhe colostomen preventive të sëmuara, iu propozua që interveni të bëhet në dy akte, së pari të bëhet plastika

e sfinkterit anal dhe vaginës dhe në aktin e dytë të bëhet decolostoma, apo mbyllja e colostomës. Në datën 30.01.2023 bëhet plastika e sfinkterit anal, bëhet prerje gjysmërrethore mes anusit dhe vaginës, preparohet muri i dëmtuar i vaginës nga diafragma e baçinit, respektivisht nga sfinkteri anal dhe muskulli puborektal, diferencohen buzët e sfinkterit të dëmtuar dhe pasi pjesërisht skeletizohen bëhet qepja e tij në formën “Free edge suture”, duke pasur kujdes mos tensionimin e tepërt të sfinkterit. Gjithashtu bëhet edhe forcimi i pjesës së pasme të diafragmës respektivisht muskullit puborektal dhe fasies rekto vaginale i cili gjithashtu ishte i relaksuar. Bëhet rekonstrukcioni i murit të poshtëm të vaginës, hemostazë korekte dhe mbyllja e plagës. Plastika u realizua me material të absorbueshëm. E sëmura del nga spitali ditën 08.02.2023. Jipet rekomandimi për kontroll pas një jave ku nuk shihet infeksion i plagës post operative dhe ky është parameter i rëndësishëm për rezultatin e interventet, gjithashtu nuk vërehet edhe fistullë rektovaginale. Pas një muaj bëhet rezonancë magnetike të regjionit perianal ku vërehet sfinkteri normal në kontinuitet (shih fig.2), që nënkupton plastik e suksesshme e sfinkterit anal. Gjithashtu realizohet edhe manometria e sfinkterit që rezulton në kufi të normës (vlera normale e manometris së sfinkterit anal është 60 cm H₂O). Këto parametra dhanë mundësinë e realizimit të interventit të dytë, respektivisht të mbylljes së colostomës, e cila u realizua në datën 05.06.2023 dhe në ditën e tretë post operative e sëmura pati defekimin e pare i cili rezultoi I kontrollueshëm, respektivisht kontinent, me intervent të suksesshëm të sfinkterit anal. Trajtimi post operator u bë me dy antibiotik, e sëmura ditën e gjashtë post operative e lëshoj spitalin në gjendje të mirë me rekomandim për rikontroll ditën e tretë.

DISKUTIMI

Përafërsisht 10% deri në 15% e popullatës vuajnë nga çrregullimet e kontinencës anale. Dhe sidomos te moshat e vjetra, është prezent te të dy gjinitë raporti gra-burra është 2:1. Prevalenca e inkontinencës anale gjatë lindjes varon gjatë gjashtë javëve të para, te primiparet është 4%, te multiparet shkon deri në 39%. Shumë me rëndësi është diagnoza e saktë dhe në kohë e inkontinencës, trajtimet janë individuale varësisht nga lloji dhe shkalla e dëmtimit. Trajtimet fizikale më të rezistueshëm dhe me më pak rezultat janë te rastet e abandonuara. Gjithashtu edhe trajtimet kirurgjikale në sfinkteret anale në shkallën e tretë dhe të katërt, brenda gjashtë muajve

të parë nga dëmtimi, rezultatët shkojnë në 60% deri 90%, ndërsa nëse bëhet ndërhyrja mbas 5 deri 10 viteve rezultati bjen në 50% deri 40%. Diagnoza e inkontinencës bëhet me anamnezëm, tushe rectal, anaskopi, ultra zë transanal, manometria e kanalit anal. Kemi procedurën e elektro myografisë dhe rezonancën magnetike me kontrast. Ekziston klasifikimi i inkontinencës anale CCIS-Cleveland Clinic Incontinence Score. Te shkallet e lehta të dëmtimit preferohet terapi fizikale për forcimit e muskujve të baçinit-Kegel, stimulim me impulse elektrike të sfinkterit anal, she shkalla e tret dhe e katërt trajtohen me teknikat kirurgjikale.

KONKLuzion

Inkontinencia anale si patollogji është më e shpeshtë se sa është diagnostikuar, është prezent më së shumti në moshat e vjetra deri në 2.2% ndërsa te pacientët që jetojnë nëpër azile pleqësh është prezent deri në 45%. Inkontinencat anale më parë kanë qenë shumë stresante dhe më shumë traumatike për pacientët sepse rezultatët mbas trajtimeve fizikale dhe interventeve kirurgjikale kanë qenë më pak rezultative, tani ka më shumë mirëkuptim sepse ka novitete në trajtimin e tyre dhe rezultatët janë më të mira. Ka tendenca që të organizohen punime shkencore për të shkëmbyer njohuri të ndërsjellt nga ana e proktologëve apo kirurgëve anorektal, fizioterapeutëve, motrave medicinale dhe personelit ndihmës mjeksor, sepse trajtimi më adekuat dhe rezultatet më të mira janë të ndërlidhura mes tyre.

BIBLIOGRAFI

1. William E. Whitehead PH.D . Arnold Wald M.D. Nancy J. Norton BS.Treatment option for fecal incontinence
2. A.Villot, X.Diffieux. G. Demolin, A-L.Rivain Management of postpartum anal icontinence, systemic review
3. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM Anal-sphincter disruption during vaginal delivery.
4. Abramowitz L, Subhami I, Ganansia R Are sphincter defects the cause of anal incontinence after vaginal delivery?
5. Robert D. Madoff, M.D., J. Graham Williams , M.Ch. and Philip F. Caushaj, M.D. Fecal Incontinence

УЛОГАТА НА ТРАБЕКУЛЕКТОМИЈАТА ВО ПОДОБРУВАЊЕ НА КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ НА ПАЦИЕНТ СО ГЛАУКОМ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Ирина Богданова^{1,2}, Мухамедин Рушити^{1,3}

¹Универзитетска Клиника за Очни Болести - Скопје

²Универзитет Св. Кирил и Методиј - Скопје

³Клиничка болница - Тетово

Medicus 2023, Vol. 28 (2): 300-303

АПСТРАКТ

Глаукомот е сложена невропатска болест која води до неповратни промени кои директно го оштетуваат видот. Во светот има над 65 милиони луѓе дијагностицирани со различни видови на глауком. Двете главни поделби на глауком се примарен глауком, кој може да биде со отворен и затворен агол, и секундарен глауком предизвикан од други состојби. Друг тип на глауком неодамна откриен е оној со нормална напнатост или нормотензивен глауком.

Третманот на глауком може да биде преку капки и таблети, кој вклучува конзервативен третман, ласерски третмани и хируршки третмани.

Во нашата студија ги документиравме и анализиравме податоците на пациентот што ги земавме за проучување, исто така правевме истражувања од различни бази на податоци кои сведочат за влијанието на хируршкиот третман на глауком преку трабекулектомија во намалување на интраокуларниот притисок и подобрување на животот на овие пациенти..

На 56-годишен машки пациент пред 2 години му беше дијагностициран глауком со отворен агол и се лекуваше конзервативно, но без успех во намалувањето и стабилизирањето на интраокуларниот притисок. Од прегледите добиени се анамнеза, видна острина, тонус, гониоскопија, ОКТ.

По интервенцијата кај пациентот успешно се постигна да се намали притисокот на 17,3 mmHg на десното око со елиминирање на локалната терапија.

Клучни зборови: глауком, интраокуларен притисок, ОКТ, трабекулектомија.

ВОВЕД

Глаукомот е невропатска очна болест која предизвикува оштетување

прогресивен на оптичкиот нерв до точка каде што му овозможува на окото да транспортира визуелни информации до мозокот. Обично, глаукомот нема симптоми во раните фази, но ако глауком доколку се открие навреме и се третира со адекватен третман,

напредокот на болеста може да се забави неговата прогресија.

Повеќето случаи се предизвикани од зголемување на притисокот во окото кога течноста не е во можност тече правилно односно да се издренира, каде што се зголемува притисокот во внатрешноста на окото, оштетувајќи го оптичкиот нерв. Нормалниот очен притисок е од 10,2 mmHg до 21 mmHg. (1,4,8,9)

Видови на глауком: 1. Примарниот глауком со отворен агол е доживотна состојба која сочинува најмалку 90% од сите случаи на глауком. Тоа се случува постепено, каде што окоото не ја дренира очната водичка како што треба. Како резултат на тоа, очниот притисок се зголемува и почнува да го оштетува оптичкиот нерв. Оваа форма е безболно и не предизвикува промени во видот за почеток, се развива бавно и понекогаш без забележливо губење на видот многу години.

- Глаукомот со отворен агол е хронична, прогресивна и неповратна мултифакторијална оптичка невропатија која се карактеризира со отворен агол на предната комора, промени на главата на оптичкиот нерв, прогресивно губење на периферниот вид, проследено со губење на централното видно поле.

Ако глаукомот со отворен агол не се дијагностицира и лекува, може да предизвика постепено но сигурно губење на видот. Некои луѓе имаат оптички нерв кој е чувствителен на нормален очен притисок, што значи дека нивниот ризик од развој на глауком е поголем. (8)

2. Глауком со затворен агол, оваа форма се јавува кога иридокорнеалниот агол е многу тесен или затворен со кора, се намалува дренажата на очната течност. Главните симптоми на глауком со затворен агол се; заматен вид, осип, главоболка, гадење итн.

- Глауком со нормална тензија, познат и како глауком со ниска тензија, е форма на глауком во која се јавува оштетување на оптичкиот нерв иако очниот притисок не е висок. Постои и форма на секундарен глауком кој е предизвикан од сосема друга болест, како што се воспаленија, инфекции, разни физички трауми и разни операции на очите. Фактори на ризик за развој на глауком се:

Промена на главата на оптичкиот нерв, покачен интраокуларен притисок, возраст над 40 години, потврдена семејна историја, африканско или шпанско население, рефрактивни аномалии на окоото како миопија или хиперметропија, траума на очите, рожници кои се тенки во центарот, истенчување на ганглиските нервни влакна, дијабетес и други системски заболувања. Дијагностичките методи за откривање на глауком се: анамнеза, тонометрија, офталмоскопија, преглед на очното дно - форма и боја на оптичкиот нерв. (8,9)

- Периметрија, систематско мерење на видното поле и е суштинска компонента за одредување на степенот и прогресијата на глаукомот.

- Гониоскопија, преглед на аголот на окоото каде што ирисот се среќава со рожницата.

- Пахиметрија, офталмолошки тест кој ја мери дебелината на рожницата.

- ОКТ Оптичка кохерентна томографија.

Оштетувањето од глауком е трајно - не може да се врати. Но, лекови и операција помогне да се запре понатамошното оштетување. За третман на глауком, постојат голем број на терапевтски методи, секогаш почнувајќи од конзервативната или локалната метода со капки како што се: Бета-блокатори (Тимолол 0,5%), инхибитори на ензимот на карбонска анхидраза (Ацетозоламид), алфа2 агонисти (Бримонидин), аналози на простагландин (латанопрост), општи форми на диуретик таблети (ацетозоламид) и за акутни форми на глауком се користи Манитол. (4) Ласерските третмани се уште еден терапевтски метод за глауком. Постојат два главни типа на ласерски третман на глауком.

- Трабекулопластика за пациенти со глауком со отворен агол. Офталмологот го користи ласерот

така што аголот на одводнување работи подобро.

- Иридотомија за пациенти со глауком со затворен агол. Офталмологот го користи ласерот за тоа

создадете дупка во ирисот што помага течноста да се исцеди во аголот на одводнување.

Што се однесува до хируршкиот третман, како основа сè уште се користи класичната трабекулектомија.

Трабекулектомијата вклучува создавање на фистула која ги поврзува предната комора и субконјунктивалниот простор. Ова обезбедува алтернативен метод за филтрирање на очната водичка кога природната трабекуларна патека и мрежа за одлив е блокирана или помалку функционална. Целта е да се создаде вистинска количина на проток без да се предизвика префилтрација. Успехот на оваа техника се потпира на континуираната проодност на фистулата и континуираната способност на филтерскиот воден меур создаден од конјунктивата да апсорбира вода. Може да се изведува под локална или општа анестезија. Индикации за трабекулектомија се: недоволно намалување на интраокуларниот притисок со капки или со конзервативен третман, многу висок интраокуларен притисок, контраиндикации за ласерски третмани итн.

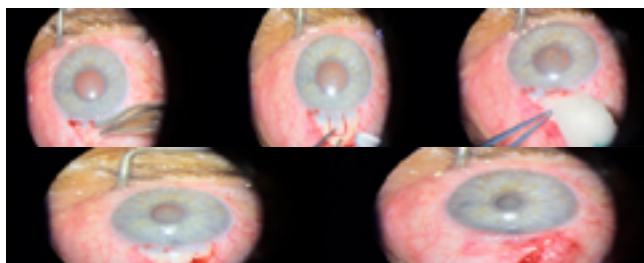
Контраиндикации за изведување трабекулектомија се системски заболувања кои не дозволуваат хируршка интервенција, разни инфекции на конјунктивата и очните капаци, лоша прогноза за враќање на видот како што е атрофија на оптичкиот нерв и сл.(2,3).

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Како материјал и методи, користени се неколку студии и материјали од медицината базирана на докази кои сведочат за влијанието на трабекулектомијата во подобрувањето на квалитетот на животот на пациентите со глауком и податоците на еден од нашите пациенти за време на конзервативниот третман и за време на хируршката интервенција што се спроведуваше на Универзитетската Клиника за Очни болести во Скопје.

РЕЗУЛТАТИ

На 56-годишен машки пациент пред 2 години му било дијагностициран глауком со отворен агол и бил лекуван со локални конзервативни форми на лекови, но безуспешно, со што беше постигната целосна декомпензација на болеста на десното око и воспоставени индикација за хируршка интервенција. Притисокот на десното око беше 24,4 mmHg, а на левото 17,3 mmHg по употреба на три вида капки во двете очи. Видот беше во десното око 0,1 s.c и левото 0,2 s.c. Гониоскопскиот преглед е направен со помош на ОСТ-на предниот сегмент и прегледот на оптичките нерви со помош на ОСТ-оптичка кохерентна томографија, при што е забележано забележливо разредување на RNFL и зголемување на чашката на дискот 0,7-0,8 кај двете очи. Периметрија не е направена поради итна индикација за хируршки третман. По хируршкиот третман преку класична трабекулектомија со поставување на 5-флуороурацил во конјунктивалното филтрирање, интраокуларниот притисок беше намален на 17,3 mmHg во првата контрола и локалната терапија против глауком беше прекината.



Слика бр.1 Трабекулеткомија - чекори и методи на

изведување

ДИСКУСИЈА

Глаукомот е причина број 1 за иреверзибилно губење на видот во светот, вклучувајќи над 65 милиони луѓе во светот, глобално познат и како тивок крадец на видот.

Хируршкиот третман на глауком следи по неуспехот на другите конзервативни третмани и изборот на пациенти кои треба да се подложат на оваа интервенција мора да се направи со голема прецизност бидејќи неуспехот или неуспехот да се намали интраокуларниот притисок може да биде во висок процент. Според студијата на Универзитетот Скане во Шведска, хируршкиот третман со трабекулектомија има позитивно влијание врз подобрувањето на квалитетот на животот на пациентите со глауком. Друга студија спроведена во Оман во 2008 година сведочи за умерен ефект врз регулацијата на интраокуларниот притисок кај пациенти со глауком со отворен агол (2,3,7)

ЗАКЛУЧОК

Раното дијагностицирање на глауком сè уште останува голем предизвик дури и за најразвиените здравствени системи бидејќи тоа е тип на болест која не дава видливи знаци, па затоа систематските проверки се клучни за рано откривање на оваа болест. Соодветниот третман би овозможил да се забави или запре напредокот на болеста и да се намалат последиците кои носат промени од глаукомот. Покрај конзервативните третмани, кои секогаш се прв и најлесен избор, хируршкиот третман со трабекулектомија значително го подобрува квалитетот на животот. Во случаите на адекватна филтрација на конјунктивалната матица, доаѓа до целосно намалување на употребата на други конзервативни терапии.

Референци

1. <https://glaucoma.org/wp-content/uploads/2021/09/ug-booklet-09-14-22a.pdf>
2. The role of trabeculectomy in enhancing glaucoma patient's quality of life Ibrahim H. Binibrahim and Anders K. Bergström - Oman J Ophthalmol. 2017 Sep-Dec; 10(3): 150-154.
2. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Oph-

- thalmol. 2004;122:477-85. [PubMed] [Google Scholar]
3. Gupta N, Weinreb RN. New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997;8:38-41. [PubMed] [Google Scholar]
 4. Outcome of Trabeculectomy Surgery in Primary Open Angle Glaucoma- Jagdish Bhatia *Oman Med J*. 2008 Apr; 23(2): 86-89.
 5. Jerndal T, Lundström M. 330 trabeculectomies-a follow-up study through 1/2-3 years. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977. Feb;55(1):52-62 10.1111/j.1755-3768.1977.tb06094.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 6. D'Ermo F, Bonomi L, Doro D. A critical analysis of the long-term results of trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1979. Nov;88(5):829-835 [PubMed] [Google Scholar]
 7. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/out-reach-resources/glaucoma-resources>

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 revijale, 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 punimin 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 kyçe: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat vrojtuese dhe analitike, pastaj, rezultatet/gjetjet përfundimtare (të dhënat dhe rëndësia e tyre statistikore, nëse është e mundur), dhe konkluzionet kryesore. Vini theksin mbi aspektet e reja dhe të rëndësishme të studimit apo vrojtimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyçe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshtatshëm në MeSH për disa terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

III. Faqja e tretë dhe të tjerat – teksti i plotë i artikullit: Teksti i plotë i artikujve hulumtues ose vrojtues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

1. Hyrja: Krijoni një kontekst apo prapavijë (truallë) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës – duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

2. Metodat & Materialet: Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar që është përdorur është e njohur, atëherë nuk është e nevojshme të jepet përshkrim komplet i saj. Mund t'i referoheni punimit në të cilin së pari herë është përshkruar dhe të

Additional Information for Authors

I. First page - front page: It should contain: (a) title of paper, a short, but informative; (b) the first name, initials of middle name and last name of each author; (c) the institution; (d) the name of the department that is attributable to the scientific work; (e) the name and address of the author with whom to correspond about the manuscript (f) source/support in the form of grants, equipment, drugs, or all.

II. Second page - abstract and keywords: The abstract should be written with a maximum of 150 words for unstructured abstracts and 250 words for structured abstracts (containing parts: objective(s) of study or research, basic procedures, such as selection of subjects or laboratory animals, observational and analytical methods, then, the main findings/results (data and their statistical significance, if possible), and the main conclusions. Emphasize the new and important aspects of the study or observation.

Below the abstract identify and write the keywords: 35 words or short phrases that will assist in indexing the paper and publication of the abstract.

Use terms from the list of Index Medicus for Medical Sub-Headings (MeSH); if there is no appropriate MeSH term for some newly introduced terms, we can use the given terms.

III. Third and further pages – full text of the article: The full text of research or observational articles should normally be, but not necessarily, divided into sections with the following headings: introduction, material and methods, results and discussion.

1. Introduction: Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). To do this you must complete a literature review – searching for, finding and reading relevant papers, which must be referenced in your manuscript. Explain your hypotheses and the plan to test them, and describe your aims. Clearly state what you expect to find and the reasoning that led you to the hypotheses that you have made. The research objective is often more sharply focused when stated as a question. Do not include data or conclusions from the work being reported.

2. Methods & Material: This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written. All information obtained during the study belongs in the Results section.

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.

Give sufficient details of the methods, apparatus and materials (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures to allow others to understand and reproduce your results.

If a particular method used is well known then there is no need to give a complete description. You can reference the paper in

përmendni ndonjë modifikim/ndryshim që keni bërë. Jepni arsytet për përdorimin e tyre dhe vlerësoni kufizimet e tyre. Në fund, përshkruani se si i keni analizuar të dhënat tuaja, duke përfshirë metodat statistikore dhe pakon programore që keni përdorur.

Autorët e dorëshkrimeve të rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

2. a) Statistikat: Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përmbledhni shkurtimisht 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 (sinjifikant 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

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

Interval - CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Beni pershkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë mendon për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

3. Tabelat: Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

4. Diskutimi: Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

5. Referencimi: Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin "Vancouver", referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

Një punim mund të ketë më së shumti një autor dhe 4 koautor. Koautori i fundit duhet të jetë mentori ose koautori më i afërt me punimin. Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.

Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

4. Discussion: This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

5. Referencing: The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

One article can have one author and 4 co-author. Last co-author is the mentor of the article or closest co-author of the paper." The authors' names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.

References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:

Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. Pediatrica, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papublikuara” dhe “komunikime personale”. Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë “në shtyp”.

6. Mirënjohjet: Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

7. Format i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografitë e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografitë e tyre nuk duhet të jenë të identifikuara, 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).

