UDK 37

ISSN 2545 – 4439
ISSN 1857 - 923X

# INTERNATIONAL JOURNAL

Institute of Knowledge Management

# KNOWLEDGE

Scientific Papers
Vol. 55.4

MEDICAL SCIENCES AND HEALTH

KIJ Vol. 55 No. 4 pp. 497 - 848 Skopje, 2022

KNOWLEDGE

# INTERNATIONAL JOURNAL

# SCIENTIFIC PAPERS
# VOL. 55.4

*December, 2022*

**INSTITUTE OF KNOWLEDGE MANAGEMENT**
**SKOPJE**

# KNOWLEDGE

## International Journal Scientific Papers Vol. 55.4

**ADVISORY BOARD**

Vlado Kambovski PhD, Robert Dimitrovski PhD, Siniša Zarić PhD, Maria Kavdanska PhD, Mirjana Borota – Popovska PhD, Veselin Videv PhD, Ivo Zupanovic, PhD, Savo Ashtalkoski PhD, Zivota Radosavljević PhD, Laste Spasovski PhD, Mersad Mujevic PhD, Milka Zdravkovska PhD, Drago Cvijanovic PhD, Predrag Trajković PhD, Lazar Stosic PhD, Krasimira Staneva PhD, Nebojsha Pavlović PhD, Daniela Todorova PhD, Baki Koleci PhD, Lisen Bashkurti PhD, Zoran Srzentić PhD, Itska Derijan PhD, Sinisa Opic PhD, Marija Kostic PhD

**Print:** GRAFOPROM – Bitola

**Editor:** IKM – Skopje

**Editor in chief**
Robert Dimitrovski, PhD

**KNOWLEDGE - International Journal Scientific Papers Vol. 55.4**

**ISSN 1857-923X (for e-version)**
**ISSN 2545 – 4439 (for printed version)**

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**President:** Academic Prof. Vlado Kambovski PhD, Skopje (N. Macedonia)

**Vice presidents:**
Prof. Robert Dimitrovski PhD, Institute of Knowledge Management, Skopje (N. Macedonia)
Prof. Sinisa Zaric, PhD, Faculty of Economics, University of Belgrade, Belgrade (Serbia)
Prof. Mersad Mujevic PhD, Public Procurement Administration of Montenegro (Montenegro)
Prof. Tihomir Domazet PhD, President of the Croatian Institute for Finance and Accounting, Zagreb (Croatia)

**Members:**

- Prof. Azra Adjajlic – Dedovic PhD, Faculty of criminology and security, Sarajevo (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Aleksandar Korablev PhD, Faculty of economy and management, Saint Petrsburg State Forest Technical University, Saint Petrsburg (Russian Federation)
- Prof. Anita Trajkovska PhD, Rochester University (USA)
- Prof. Aziz Pollozhani PhD, Rector, University Mother Teresa, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Anka Trajkovska-Petkoska PhD, UKLO, Faculty of technology and technical sciences, Bitola (N. Macedonia)
- Prof. Aneta Mijoska PhD, Faculty of Dentistry, University "St. Cyril and Methodius", Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Alisabri Sabani PhD, Faculty of criminology and security, Sarajevo (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Artan Nimani PhD, Rector, University of Gjakova "Fehmi Agani" (Kosovo)
- Prof. Ahmad Zakeri PhD, University of Wolverhampton, (United Kingdom)
- Prof. Ana Dzumalieva PhD, South-West University "Neofit Rilski", Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Ali Hajro, PhD, Military Academy "Mihailo Apostolski", Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Branko Sotirov PhD, University of Rousse, Rousse (Bulgaria)
- Prof. Branko Boshkovic, PhD, College of Sports and Health, Belgrade (Serbia)
- Prof. Branimir Kampl PhD, Institute SANO, Zagreb (Croatia)
- Prof. Baki Koleci PhD, University Hadzi Zeka, Peya (Kosovo)
- Prof. Branislav Simonovic PhD, Faculty of Law, Kragujevac (Serbia)
  Prof. Bistra Angelovska, Faculty of Medicine, University "Goce Delcev", Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Cezar Birzea, PhD, National School for Political and Administrative Studies, Bucharest (Romania)
- Prof. Cvetko Andreevski, Faculty of Tourism, UKLO, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Drago Cvijanovic, PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Dusan Ristic, PhD Emeritus, College of professional studies in Management and Business Communication, Novi Sad (Serbia)
- Prof. Darijo Jerkovic PhD, Faculty of Business Economy, University "Vitez", (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Daniela Todorova PhD, "Todor Kableshkov" University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Dragan Kokovic PhD, University of Novi Sad, Novi Sad (Serbia)
- Prof. Dragan Marinkovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)
- Prof. Itska Mihaylova Derijan PhD, University Neofit Rilski, Faculty of pedagogy, Blagoevgrad (Bulgaria)

- Prof. Dzulijana Tomovska, PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Evgenia Penkova-Pantaleeva PhD, UNWE -Sofia (Bulgaria)
- Prof. Fadil Millaku, PhD, University "Hadzi Zeka", Peja (Kosovo)
- Prof. Fatos Ukaj, University "Hasan Prishtina", Prishtina (Kosovo)
- Prof. Georgi Georgiev PhD, National Military University "Vasil Levski", Veliko Trnovo (Bulgaria)
- Prof. Halit Shabani, PhD, University "Hadzi Zeka", Peja (Kosovo)
- Prof. Halima Sofradzija, PhD, University of Sarajevo, Saraevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Haris Halilovic, Faculty of criminology and security, University of Sarajevo, Saraevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Helmut Shramke PhD, former Head of the University of Vienna Reform Group (Austria)
- Prof. Hristina Georgieva Yancheva, PhD, Agricultural University, Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Hristo Beloev PhD, Bulgarian Academy of Science, Rector of the University of Rousse (Bulgaria)
- Prof. Hristina Milcheva, Medical college, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Izet Zeqiri, PhD, Academic, SEEU, Tetovo (N.Macedonia)
- Prof. Ivan Marchevski, PhD, D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Ibrahim Obhodjas PhD, Faculty of Business Economy, University "Vitez", (Bosnia & Herzegovina)
- Doc. Igor Stubelj, PhD, PhD, Faculty of Management, Primorska University, Koper (Slovenia)
- Prof. Ivo Zupanovic, PhD, Faculty of Business and Tourism, Budva (Montenegro)
- Prof. Ivan Blazhevski, PhD, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Isa Spahiu PhD, AAB University, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Ivana Jelik PhD, University of Podgorica, Faculty of Law, Podgorica (Montenegro)
- Prof. Islam Hasani PhD, Kingston University (Bahrein)
- Prof. Jamila Jaganjac PhD, Faculty of Business Economy, University "Vitez", (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Jova Ateljevic PhD, Faculty of Economy, University of Banja Luka, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Jonko Kunchev PhD, University „Cernorizec Hrabar" - Varna (Bulgaria)
- Prof Karl Schopf, PhD, Akademie fur wissenschaftliche forchung und studium, Wien (Austria)
- Prof. Katerina Belichovska, PhD, Faculty of Agricultural Sciences, UKIM, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Krasimir Petkov, PhD, National Sports Academy "Vassil Levski", Sofia (Bulgaria)
- Prof. Kamal Al-Nakib PhD, College of Business Administration Department, Kingdom University (Bahrain)
- Prof. Kiril Lisichkov, Faculty of Technology and Metallurgy, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Krasimira Staneva PhD, University of Forestry, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Lidija Tozi PhD, Faculty of Pharmacy, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Laste Spasovski PhD, Vocational and educational centre, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Larisa Velic, PhD, Faculty of Law, University of Zenica, Zenica ( Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Łukasz Tomczyk PhD, Pedagogical University of Cracow (Poland)
- Prof. Lujza Grueva, PhD, Faculty of Medical Sciences, UKIM, Skopje (N.Macedonia)

- Prof. Lazar Stosic, PhD, Association for development of science, engineering and education, Vranje (Serbia)
- Prof. Lulzim Zeneli PhD, University of Gjakova "Fehmi Agani" (Kosovo)
- Prof. Lisen Bashkurti PhD, Global Vice President of Sun Moon University (Albania)
- Prof. Lence Mircevska PhD, High Medicine School, Bitola, (N.Macedonia)
- Prof. Ljupce Kocovski PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Marusya Lyubcheva PhD, University "Prof. Asen Zlatarov", Member of the European Parliament, Burgas (Bulgaria)
- Prof. Marija Magdinceva – Shopova PhD, Faculty of tourism and business logistics, University "Goce Delchev", Shtip (N. Macedonia)
- Prof. Maria Kavdanska PhD, Faculty of Pedagogy, South-West University Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Vaska Stancheva-Popkostadinova, PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Mirjana Borota-Popovska, PhD, Centre for Management and Human Resource Development, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Mihail Garevski, PhD, Institute of Earthquake Engineering and Engineering Seismology, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Misho Hristovski PhD, Faculty of Veterinary Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Mitko Kotovchevski, PhD, Faculty of Philosophy, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Milan Radosavljevic PhD, Dean, Faculty of strategic and operational management, Union University, Belgrade (Serbia)
- Prof. Marija Topuzovska-Latkovikj, PhD, Centre for Management and Human Resource Development, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Marija Knezevic PhD, Academic, Banja Luka, (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Margarita Bogdanova PhD, D.A.Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Mahmut Chelik PhD, Faculty of Philology, University "Goce Delchev", Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Mihajlo Petrovski, PhD, Faculty of Medical Sciences, University "Goce Delchev", Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Marija Mandaric PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Marina Simin PhD, College of professional studies in Management and Business Communication, Sremski Karlovci (Serbia)
- Prof. Miladin Kalinic, College of professional studies in Management and Business Communication, Sremski Karlovci (Serbia)
  Prof. Marijan Tanushevski PhD, Macedonian Scientific Society, Bitola (N. Macedonia)
- Prof. Mitre Stojanovski PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Miodrag Smelcerovic PhD, High Technological and Artistic Vocational School, Leskovac (Serbia)
- Prof. Nadka Kostadinova, Faculty of Economics, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Natalija Kirejenko PhD, Faculty For economic and Business, Institute of Entrepreneurial Activity, Minsk (Belarus)
- Prof. Nenad Taneski PhD, Military Academy "Mihailo Apostolski", Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Nevenka Tatkovic PhD, Juraj Dobrila University of Pula, Pula (Croatia)
- Prof. Nedzad Korajlic PhD, Faculty of criminal justice and security, University of Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Nikola Sabev, PhD, Angel Kanchev University of Ruse, Ruse (Bulgaria)

- Prof. Nonka Mateva PhD, Medical University, Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Nikolay Georgiev PhD, "Todor Kableshkov" University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Nishad M. Navaz PhD, Kingdom University (India)
- Prof. Nano Ruzhin PhD , Faculty of Law, AUE-FON University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Oliver Dimitrijevic PhD, High medicine school for professional studies "Hipokrat", Bujanovac (Serbia)
- Prof. Paul Sergius Koku, PhD, Florida State University, Florida (USA)
- Prof. Primoz Dolenc, PhD, Faculty of Management, Primorska University, Koper (Slovenia)
- Prof. Petar Kolev PhD, "Todor Kableshkov" University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Pere Tumbas PhD, Faculty of Economics, University of Novi Sad, Subotica (Serbia)
- Prof. Rade Ratkovic PhD, Faculty of Business and Tourism, Budva (Montenegro)
- Prof. Rositsa Chobanova PhD, University of Telecommunications and Posts, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Rossana Piccolo PhD, Università degli studi della Campania - Luigi Vanvitelli (Italy)
- Prof. Rumen Valcovski PhD, Imunolab Sofia (Bulgaria)
- Prof. Rumen Stefanov PhD, Faculty of public health, Medical University of Plovdiv (Bulgaria)
  Prof. Rumen Tomov PhD, University of Forestry, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Sasho Korunoski PhD, UKLO, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Snezhana Lazarevic, PhD, College of Sports and Health, Belgrade (Serbia)
- Prof. Vasil Markov PhD, Faculty of Arts, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Stojna Ristevska PhD, High Medicine School, Bitola, (N. Macedonia)
- Prof. Suzana Pavlovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)
- Prof. Sandra Zivanovic, PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Shyqeri Kabashi, College "Biznesi", Prishtina (Kosovo)
- Prof. Temelko Risteski PhD, Faculty of Law, AUE-FON University, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Todor Krystevich, D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Todorka Atanasova, Faculty of Economics, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Tzako Pantaleev PhD, NBUniversity , Sofia (Bulgaria)
- Prof. Vojislav Babic PhD, Institute of Sociology, University of Belgrade (Serbia)
- Prof. Volodymyr Denysyuk, PhD, Dobrov Center for Scientific and Technologogical Potential and History studies at the National Academy of Sciences of Ukraine (Ukraine)
- Prof. Valentina Staneva PhD, "Todor Kableshkov" University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Venus Del Rosario PhD, Arab Open University (Philippines)
- Prof. Vjollca Dibra PhD, University of Gjakova "Fehmi Agani" (Kosovo)
- Prof. Yuri Doroshenko PhD, Dean, Faculty of Economics and Management, Belgorod (Russian Federation)
- Prof. Zlatko Pejkovski, PhD, Faculty of Agricultural Sciences, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Zivota Radosavljevik PhD, Faculty FORCUP, Union University, Belgrade (Serbia)
- Prof. Zorka Jugovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)

## REVIEW PROCEDURE AND REVIEW BOARD

Each paper is reviewed by the editor and, if it is judged suitable for this publication, it is then sent to two referees for double blind peer review.

The editorial review board is consisted of 67 members, full professors in the fields 1) Natural and mathematical sciences, 2) Technical and technological sciences, 3) Medical sciences and Health, 4) Biotechnical sciences, 5) Social sciences, and 6) Humanities from all the Balkan countries and the region.

**CONTENTS**

ASSOCIATION OF THE TREATMENT WITH 5 ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS WITH THE PSYCHOLOGICAL WELL-BEING OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA . 515
Maja Sofronievska Glavinov ..... 515
IMPACT OF SYMPTOM SEVERITY SCORE AND TYPE OF TREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ..... 521
Maja Sofronievska Glavinov ..... 521
Jovan Ivcev ..... 521
Ivica Stojanoski ..... 521
EARLY ERCP FOR SHORTER HOSPITALIZATION IN ACUTE BILIARY PANCREATITIS -CASE REPORT ..... 527
Aleksandra Toneva Nikolova ..... 527
Aleksandra Jordanova ..... 527
Sasho Mihailov ..... 527
TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA -CASE REPORT ..... 533
Ljenche Gjorgjieva Stojanov ..... 533
Valentina Risteska Cvetkoska ..... 533
QT PROLONGATION AND VENTRICULAR ARRHYTHMIA IN METHADONE USER PRESENTING WITH SEVERE HYPOKALEMIA ..... 539
Irina Kotlar Velkova ..... 539
Mario Jovanoski ..... 539
Ivica Bojovski ..... 539
Elena Grueva Nastevska ..... 539
Hajber Taravari ..... 539
Ana Celikic ..... 539
Marjan Boshev ..... 539
ASSESSMENT OF NEURO-MUSCULAR ACTIVITY DURING A SUBMAXIMAL LOAD ERGOMETRICAL TEST ..... 545
Daniela Petkovska ..... 545
IMPLEMENTING THE BRODY SCORING SYSTEM IN THE EVALUATION OF SEVERITY OF PULMONARY CHANGES IN CYSTIC FIBROSIS ON HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY ..... 551
Sonja Nikolova ..... 551
PULMONARY FUNCTION EXAMINATION IN PATIENTS AFTER SEVERE COVID-19 PNEUMONIA ..... 557
Plamena Stoimenova ..... 557
Stoilka Mandadzhieva ..... 557
Blagoi Marinov ..... 557
PRIMARY HEALTH CARE IN BULGARIA - REVIEW ..... 563
Teodora Dimcheva ..... 563
KNOWLEDGE OF ANALYTICAL PRINCIPLES IN LABORATORY HEMATOLOGY AND THEIR RELATION TO THE MOST COMMON ERRORS IN THE PRE-ANALYTICAL STAGE ..... 571
Ivelina Dobreva ..... 571
Pavlina Teneva ..... 571
THYROID VOLUME IN HEALTHY PREGNANT WOMEN FROM PLOVDIV REGION ..... 575
Boyan Delev ..... 575
Tanya Deneva ..... 575
Boyan Nonchev ..... 575
Presiyana Nyagolova ..... 575

Maria Miteva ..... 575
HEALTH CARE FOR THE ELDERLY AND OLD PEOPLE DURING THE COVID PANDEMIC ... 581
Petya Krumova ..... 581
Anushka Uzunova ..... 581
PATHOGENESIS AS A MAIN FACTOR IN THE PRESENTATION AND INTERPRETATION OF THE ROENTGENOGRAM OF COVID 19 POSITIVE PATIENTS ..... 587
Dragana Mogilevska Gruevska ..... 587
Gordana Panova ..... 587
EFFECT OF TOPIRAMATE TREATMENT ON PASSIVE COGNITIVE FUNCTIONS AND LOCOMOTOR ACTIVITY IN A MODEL OF DRUG-INDUCED AMNESIA ..... 593
Michaela Shishmanova-Doseva ..... 593
EFFECT OF LAMOTRIGINE TREATMENT ON ACTIVE AVOIDANCE PERFORMANCE IN A MODEL OF DIAZEPAM-INDUCED AMNESIA ..... 599
Michaela Shishmanova-Doseva ..... 599
INCIDENCE OF TUMOURS IN THE MAXILLOFACIAL REGION ..... 605
Ivan Gerdzhikov ..... 605
PROSTHETIC APPROACH OF DENTAL EROSION IN PATIENT WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE - CASE REPORT ..... 613
Natasha Stavreva ..... 613
Natasha Tosheska Spasova ..... 613
TRAUMATIC DENTAL INJURIES IN THE PRIMARY DENTITION ..... 617
Sanja Nashkova ..... 617
ADULT ORTHODONTICS ..... 623
Natasha Toseska-Spasova ..... 623
Natasha Stavreva ..... 623
Biljana Dzipunova ..... 623
TYPES OF CLASSIFICATIONS OF MAXILLARY DEFECTS ..... 629
Ivan Gerdzhikov ..... 629
CORRELATION OF THE POST-PANDEMIC PERIOD IN RELATION TO THE INCIDENCE OF MACULAR DEGENERATION ..... 637
Strahil Gazepov ..... 637
Rozita Evnusheva ..... 637
Tanja Pecanova ..... 637
Emilija Simeonova Srebranova ..... 637
DESCRIPTIVE STUDY OF NON-PROLIFERATIVE CORRELATED WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY IN CLINICAL HOSPITAL SHTIP ..... 643
Strahil Gazepov ..... 643
Doruntina Selimi Ademi ..... 643
Eleonora Grozdanova ..... 643
Biljana Gjorgieva ..... 643
Toni Shekerinov ..... 643
PROLONGED WORK IN KINDERGARTEN AND THE RISK OF HEARING PROBLEMS ..... 649
Anna Andreeva ..... 649
STUDY OF THE DURATION OF NIGHT AND AFTERNOON SLEEP IN PRE-SCHOOL AGE CHILDREN ..... 657
Vanya Pavlova ..... 657
Ruska Paskaleva ..... 657
Violeta Ivanova ..... 657
IMPACT OF RESPIRATORY GYMNASTICS ON POST-COVID PATIENTS ..... 665
Lence Nikolovska ..... 665

KINESITHERAPY AFTER SURGERY TREATMENT OF ANCLE FRACTURES ..... 671
Steliyana Valeva ..... 671
Nazife Bekir ..... 671
PROPRIOCEPTIVE TRAINING IN THE COMPLEX FUNCTIONAL RECOVERY AFTER LATERAL ANKLE SPRAIN ..... 677
Lyubomira Sazdova ..... 677
THE POSSIBILITIES OF IMPACT OF PHYSIOTHERAPY IN PATIENTS WITH POST-COVID SYMPTOMS. (RE)START FOR MIND AND BODY ..... 683
Kristiyan Stoychev ..... 683
Frosina Petroska ..... 683
APPLICATION OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN KINESITHERAPY IN RECOVERY OF TRAUMATIC INJURIES OF THE KNEE JOINT ..... 687
Nora Taneva-Georgieva ..... 687
Ruska Paskaleva ..... 687
EFFECT OF REHABILITATION AFTER VERTEBROPLASTY OF SPINE AT TH11, L2 LEVEL - A CLINICAL CASE REPORT ..... 693
Violeta Ivanova ..... 693
Ruska Paskaleva ..... 693
Vanya Pavlova ..... 693
RECOVERY OF POST COVID-19 SURVIVORS WITH THE METHODS OF SANATORIAL AND SPA TREATMENT ..... 699
Mariyana Petrova ..... 699
Krasimira Takucheva ..... 699
Katya Mollova ..... 699
IMPACT OF THE COVID 19 PANDEMIC ON THE NUMBER OF VISITORS IN KATLANOVSKA SPA ..... 705
Evgenija Markovska ..... 705
EVALUATION OF THE PROGNOSTIC ROLE AND CLINICAL RELEVANCE OF LABORATORY BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19 ..... 711
Desislava Arabadzhiyska ..... 711
Tanya Deneva ..... 711
SIGNIFICANCE OF PRE-ANALYTICAL PHASE IN PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSTIC PROCESS – THE ROLE OF LABORATORY TECHNICIAN IN QUALITY ASSURANCE ..... 717
Krasimira Dinkova ..... 717
IMPLEMENTATION OF CHROMATOGRAPHY DATA SYSTEM IN A QUALITY CONTROL LABORATORY IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY ..... 723
Nikola Simonovski ..... 723
Biljana Gjorgjeska ..... 723
NEW ANTIMICROBIALS IN THE CURRENT PIPELINE ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA ..... 729
Rozalina Yordanova ..... 729
Plamena Gateva ..... 729
Nevena Nedeva ..... 729
NUTRITIONAL HABITS AND PHYSICAL ACTIVITY OF STUDENTS IN A PRIMARY SCHOOL IN KONJIC ..... 733
Nejra Ćibo ..... 733
Hana Omerović ..... 733
Ema Pindžo ..... 733
Zarema Obradović ..... 733

EFFECTS OF PROTEIN SUPPLEMENTS ON LIVER ENZYMES LEVELS IN ATHLETES..... 743
Lejla Čano Dedić..... 743
Arzija Pašalić..... 743
Sabina Šegalo..... 743
Nafija Serdarević..... 743
Amna Vefić..... 743
EVALUATION OF TOPICAL PREPARATIONS OF MELOXICAM-A REVIEW..... 749
Elena Drakalska Sersemova..... 749
Bistra Angelovska..... 749
FORMULATION OF DIAZEPAM SUPPOSITORIES WITH HYDROPHILIC AND LIPOPHILIC BASES..... 755
Dijana Miceva..... 755
Bistra Angelovska..... 755
CATALASE ACTIVITY IN RAT BLOOD SERUM UNDER THE IMPACT OF IONIZED WATER SUPPLEMENTED WITH GLUTATHIONE AND VITAMIN C DURING HYPERTHERMIC STRESS..... 759
Majlinda Ademi..... 759
CORELATION BETWEEN COLAGEN INDUCED ARTHRITIS AND RF IN WHITE LABORATORY RAT..... 765
Mire Spasov..... 765
COMPARATIVE STUDY OF LACOSAMIDE, LAMOTRIGINE AND TOPIRAMATE TREATMENT ON PASSIVE LEARNING AND MEMORY IN NAÏVE RATS..... 771
Michaela Shishmanova-Doseva..... 771
MODELING A MASS SERVICE SYSTEM FOR COVID-19 VACCINES..... 777
Petya Stoyanova..... 777
PROPOSAL FOR THE CREATION OF CLINICAL-LABORATORY CONSTELLATIONS FOR COVID-19..... 783
Ivelina Dobreva..... 783
DIFFERENCES IN PERCEPTED STRESS AMONG HEALTHCARE WORKERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC (IN RELATION TO THE WORKPLACE)..... 789
Hana Omerović..... 789
Nejra Ćibo..... 789
Ema Gojak Pindžo..... 789
Zarema Obradović..... 789
Đemil Omerović..... 789
Edina Tanović..... 789
Vedina Čordalija..... 789
Emina Rovčanin..... 789
ANALYSIS OF SOFTWARE SOLUTIONS FOR THE MANIPULATION AND PROCESSING OF IMAGING NEUROLOGICAL NUCLEAR MEDICINE STUDIES..... 799
Aleksandra Kerleta- Hadziahmetovic..... 799
Miran Hadžiahmetovic..... 799
Marko Tvrtković..... 799
Selma Agić- Bilalagić..... 799
Šejla Cerić..... 799
Amila Bašić..... 799
Ajla Arnautović- Halimić..... 799
Sadžida Begović- Hadžimuratović..... 799
Amela Begić..... 799

DOCUMENTATION AS AN INTEGRAL PART OF QUALITY ASSURANCE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY ..... 807
Nikola Simonovski ..... 807
Biljana Gjorgjeska ..... 807
INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS AND MISLEADING ADVERTISING OF DRUGS AND COSMETIC PRODUCTS IN THE REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA ..... 813
Biljana Nestorovska-Gjoshevska ..... 813
Marija Glavash-Dodov ..... 813
Aleksandra Grozdanova ..... 813
Zoran Sterjev ..... 813
Katerina Anchevska-Netkovska ..... 813
THE ORGANIZATION OF THE WORK PROCESS AS A PART OF THE MANAGER PHARMACIST'S FUNCTIONS ..... 817
Michaela Shishmanova-Doseva ..... 817
Maria Semerdjieva ..... 817
INEQUALITIES IN IVD MARKET IN EU COUNTRIES ..... 823
Boyan Ignatov ..... 823
IMPACT OF ONLINE-BASED TRAINING ON PHYSICAL AND MENTAL HEALTH ..... 831
Anushka Uzunova ..... 831
Petya Krumova ..... 831
Ana Nikolova ..... 831
EDUCATIONAL EFFICACY AND SELF-EFFICACY USING CLINICAL SIMULATIONS IN MEDICAL EDUCATION ..... 837
Mariana Bacheva ..... 837
Rosica Doynovska ..... 837
NEEDS ANALYSIS OF FIRST YEAR MEDICAL BACHELORS' OPINIONS OF ESP COURSE DESIGN ..... 845
Ivaylo Dagnev ..... 845

# ASSOCIATION OF THE TREATMENT WITH 5 ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS WITH THE PSYCHOLOGICAL WELL-BEING OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

**Maja Sofronievska Glavinov**
University Clinic for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski", Skopje, North Macedonia,
maja.sofronievska@ugd.edu.mk

**Abstract:** Benign prostatic hyperplasia is defined as a disorder, which has different ways of treatment depending on the symptomatology, the response to drug therapy, and the occurrence of complications. Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia involves the use of mainly two groups of drugs: alpha 1 blockers and 5 alpha-reductase inhibitors (5ARIs). Side effects commonly occur during treatment with 5ARIs such as erectile dysfunction, decreased libido, and deterioration of psychological well-being. This paper aims to determine the association between DHEAS deficiency and the occurrence of side effects of 5ARI therapy that relate to the psychological well-being of patients with BPH. The analysis included 250 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), of whom 130 were treated with an alpha 1 blocker, while 120 patients were treated with a combination of tamsulosin and 5ARIs. The evaluation was conducted through questionnaires: IPSS (International Prostate Scoring System) to quantify BPH symptoms and PhQ-9 questionnaire for self-evaluation of depressive symptoms. The results showed that impaired psychological well-being occurred in 26 patients (22.5%) in the study group after 6- and 12-month therapy, which was statistically significant in this group ($p<0.05$). In these patients, there were also initially reduced serum values of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ($p<0.05$). In this analysis, we concluded that the occurrence of impaired psychological well-being in patients treated with 5ARIs correlates with initially lower serum values of DHEAS before the start of therapy, which should be taken into account when using these medications.
**Keywords:** benign prostatic hyperplasia, side effects, psychological well-being

## 1. INTRODUCTION

Comparative knowledge and definition of benign prostatic hyperplasia is a disorder of the division of stem cells in the prostate where the "sleeping" stem cells are awakened and cells capable of division are created, increasing their number, and thus causing an increase in the volume of the prostate. When proliferating cells mature through the process of terminal differentiation, they have a limited lifespan before programmed cell death occurs (Bushman, 2009). Alpha-adrenergic blockers and 5α-reductase inhibitors and their combination are the "gold standard" in the medical treatment of BPH (EAU Guidelines, 2022). Inhibition of 5α-reductase results in almost complete and consistent suppression of the conversion of serum testosterone and dihydrotestosterone and more than 85% of men treated, results in a reduction of the serum level of more than 90% within 4 weeks (Roehborn et al ., 2010).

The view of the nature of BPH has recently broadened to include comorbidities and treatment effects. From the moment of starting the therapy with dutasteride, research is directed toward the occurrence of side effects which confirmed that the negative effects of the drugs used for the treatment of BPH and surgical procedures are risk factors for the development of erectile dysfunction and depressive state. (Roehrborn et al., 2002, McConnell et al., 2003).

The mood disturbance induced by 5ARIs may be attributed to their inhibitory effect on androgen and steroid 5α-reduction in the brain. Since dutasteride is a potent dual inhibitor, it also has inhibitory effects on the brain-predominant 5ARI type 1 (Harris, 1992). Mechanisms of occurrence of these mood disorders that depend on neurosteroid interactions and synthesis have been elucidated and well-known through the biosynthesis and conversion of steroids mediated by 5 alpha reductases. Neurosteroids can be formed from their parent steroid hormones directly in the brain or synthesized in peripheral tissues (Reddy, 2010). Although steroid precursors of neurosteroids are mainly synthesized in the gonads, adrenal gland, and fetoplacental unit their conversion occurs in peripheral tissues such as reproductive endocrine tissues, liver, and skin which are rich in both types of 5 alpha-reductase required for their conversion. (Do Rego et al., 2009). Steroid precursors also readily enter the brain, so precursor bases synthesized in the periphery are readily available for the local biosynthesis of neurosteroids. Five alpha-reductase activity has been identified in both neurons and glial cells in the brain (Melcangi et al., 2013).

The lack of neurosteroids has a key role in the occurrence of depression. Animal studies have shown that fluoxetine, a selective serotonin inhibitor and widely used antidepressant, increases allopregnanolone levels in the brain (Uzunova et al., 1996). Testosterone in the brain is transformed into estradiol by the enzyme aromatase and into dihydrotestosterone (DHT) by 5α-reductase, after which it binds to androgen receptors. The complete absence of an

association between circulating estradiol and mood outcomes does not rule out the hypothesis that testosterone's influence on mood is mediated by estradiol aromatization (McEwen, 1981). The sulfurized neurosteroids pregnenolone sulfate (PS) and DHEAS, as well as DHEA, have clear antidepressant effects (Reddy et al., 1998).
Dehydroepiandrosterone and its precursor DHEAS have been widely investigated as novel antidepressants. Their importance as neurosteroids is all the greater because their synthesis and further action in brain tissue do not depend on the activity of 5α-reductase (Wolkowitz et al., 1999).
This paper aims to determine the association between DHEAS deficiency and the occurrence of side effects of 5ARI therapy that relate to the psychological well-being of patients with BPH.

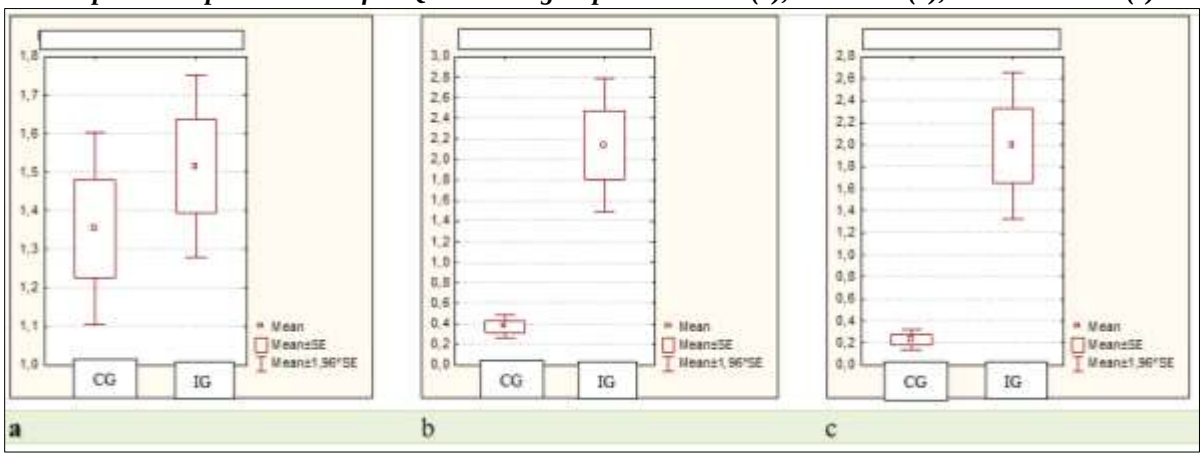
## 2. MATERIAL AND METHODS

In this prospective study, we evaluated the adverse effects of the 5-ARIs (dutasteride) in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia (BPH) by following the ethical standards of the Helsinki Declaration revised in Seoul in 2008. Patients included in this study signed a written informed consent to participate and the study was approved by the ethics committee at the institution where it was conducted.
A total of 250 patients met the inclusion criteria of the study, age from 40 to 70 years, prostate volume more than 40ml, total PSA serum levels less than 4ng/ml and first visit to a urologist due to different degrees of lower urinary tract symptoms (LUTS). Quantification of LUTS was done with the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire. Exclusion criteria were dementia, deafness, medical history of mental disorders, vascular disease, myocardial infarction, diabetes mellitus, and prostate cancer Patients were randomized into two groups depending on the BPH therapy they were prescribed in a control group(CG) of patients treated with alpha tamsulosin (n=130/250) and an investigated group (IG) that were treated with a combination of tamsulosin and dutasteride (n=120/250).
At the beginning of the study, all patients included had normal psychological status without signs of depression, measured by the PhQ-9 self-evaluation questionnaire. The PHQ-9 (Patient health questionnaire-9) questionnaire is a standardized and validated self-assessment tool that consists of nine short and simple questions that are built on the criteria for depression identified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Determination of mood disorder in all patients was done at the beginning of the study and two control points after 6 and 12 months of continuous drug treatment. All patients who had mood swings and clinically significant mood swings were excluded at the start of the study.

## 3. RESULTS

The obtained values from the studied parameters were entered into the database of the program Statistics 7 and processed with it. Evaluation of the obtained data provided insight into the impact of BPH therapy on the mental state of patients. The depression self-assessment questionnaire (PHQ-9) presented non-significantly different sums between the two groups of patients before therapy (p=0.17) (graph 1a) and significantly different after 6 months (p=0.011) (graph 1b) and after 12 months of therapy (p=0.046) (graph 1c), as a result of significantly higher scores for the questionnaire obtained in patients on dual therapy.

***Graph 1. Box presentation of PhQ-9 in both groups at 0-month (a), 6th month (b), and 12th month (c)***



The mean PHQ-9 score was 2.14 ± 3.6 in the investigated group of patients treated with combination therapy, 0.38 ± 0.7 in the group treated only with an alpha1 blocker after 6 months from the start of therapy, and 1.99 ± 3.7 and 0.23 ± 0.5, consistently in the group of patients treated with monotherapy and combination therapy (table 1).

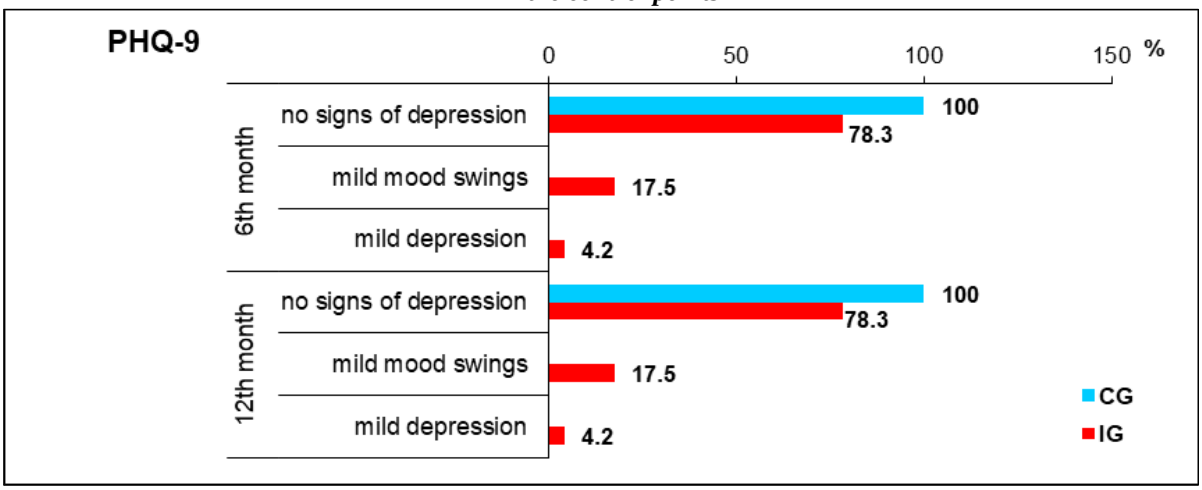
***Table 1. Comparative analysis of the control group (CG) and investigated group (IG) to PHQ-9 score (Z - Mann-Whitney)***

| Group | PHQ-9 (mean ± SD) | PHQ-9 median (IQR) | p value |
|---|---|---|---|
| **0 - month** | | | |
| **CG** | 1.35 ± 1.4 | 1 (0 – 3) | Z=1.38 p=0.17 ns |
| **IG** | 1.52 ± 1.3 | 1 (0 – 2.5) | |
| **6th month** | | | |
| **CG** | 0.38 ± 0.7 | 0 (0 – 1) | Z=2.52 p=0.011 sig |
| **IG** | 2.14 ± 3.6 | 0 (0 – 1) | |
| **12th month** | | | |
| **CG** | 0.23 ± 0.5 | 0 | Z=1.82 p=0.046sig |
| **IG** | 1.99 ± 3.7 | 0 (0 – 1) | |

From the analysis, it is evident that after 6 and 12 months of therapy for BPH 26 patients treated with combination therapy expressed mood disorders of varying degrees. This indicates that the type of drug therapy significantly affects the mood disorder of patients.

According to the results, during the treatment period, depressive symptoms were not registered in any patient from CG, while in IG 21 (17.5%) patients manifested weak mood deviations, and 5 (4.2%) patients had mild depression (graph 2).

***Graph 2. Percentage presentation of patients with different degrees of mood disorder in two patients groups in the control points***




Regarding patients` age, mood disorders were most common in patients aged between 51 and 60 years (77.78%), in one patient under the age of 51 (3.7%), and 5 (18.52%) patients aged between 61 and 70 years (table 2).

***Table.2 Number of patients with MD concerning the age of the patients***

| **Age** | **MD n (%)** |
|---|---|
| 45-50 | 1 (3.7) |
| 51-60 | 21 (77.78) |
| 61-70 | 5 (18.52) |
| (mean+/-SD) (min-max) | (61.52+/-5.2) (49-69) |

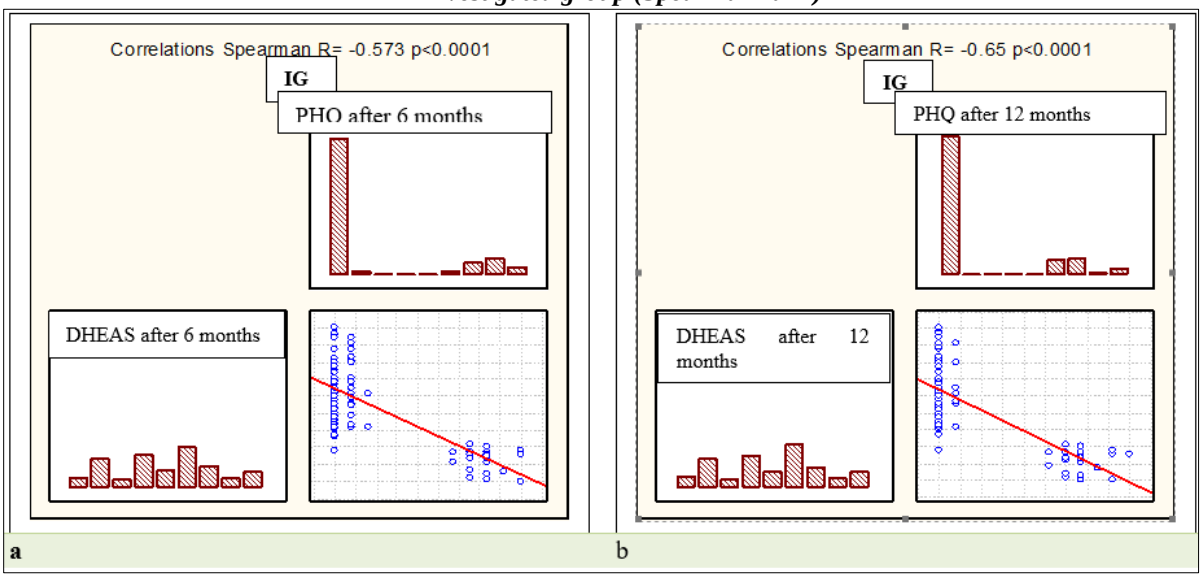
The correlation between the PHQ-9 scale and serum DHEAS level after 6 and after 12 months of therapy in CG (p=0.86 and p=0.82 respectively did not show significance. The correlation between the PHQ-9 scale and the serum level of DHEAS showed significance (p<0.0001) in the group treated with combination therapy, which is shown in table 3.

***Table 3. Correlation between PHQ-9 and serum DHEAS values in both groups at both control points***

| DHEAS & PHQ-9 | CG | | IG | |
|---|---|---|---|---|
| | **Spearman R** | **p-level** | **Spearman R** | **p-level** |
| 6th month | 0.016 | 0.86 ns | -0.573 | 0.000 sig |
| 12th month | 0.019 | 0.82 ns | -0.649 | 0.000 sig |

In the investigated group that was treated with combination therapy, the correlation was significant at both time points (p<0.0001), with Spearman's coefficient values of R = -0.573 and R = -0.649, respectively after 6 and 12 months from the start of therapy, which indicate a negative, indirect correlation (graph 3).

***Graph 3. Negative, the indirect correlation between PHQ-9 and DHEAS after 6 (a) and 12 (b) months in the investigated group (Spearman rank)***




As the serum DHEAS level decreased, the PhQ-9 sum increased and vice versa. Patients treated with combination therapy for BPH that has had initially lower serum DHEAS values had a worse PHQ-9 depression questionnaire score and vice versa.

## 4. DISCUSSION

Based on the results of the PHQ-9 questionnaire, patients from the control group had no symptoms of depression or disturbance of psychological well-being during the entire follow-up period after the beginning of therapy.

Disturbance of psychological well-being was registered in 26 patients from the study group, of which 21 (77.8%) had a mild mood disorder, and 5 (18.5%) had mild depression after 6 and 12 months of medical therapy for BPH. All 26 patients who at the beginning of the research were in a completely normal psychological state, after the medical treatment with 5ARI showed a certain degree of disturbed mood and depression. At the same time, these patients showed significantly lower initial values of DHEAS. Patients on combination medical therapy for BPH with lower serum DHEAS values (below 80 μg/dL) exhibited varying degrees of depression.

The results of this analysis pointed towards finding that patients who have low serum DHEAS values and are susceptible to the action of dutasteride (5ARIs) are more prone to deterioration of their psychological well-being than patients treated with tamsulosin alone.

Serum DHEAS levels decrease with aging and reference values are adjusted to the age. However, in some individuals, this drop in the level of DHEAS is greater than expected and could precipitate conditions related to its deficiency. Dehydroepiandrosterone sulfate is the only steroid in the human body on which 5α-reductases do not influence the processes of bioconversion. In conditions where 5α-reductases are inhibited by 5ARIs due to the treatment of BPH, the biosynthesis of these neurosteroids in the brain remains impaired. On the other hand, DHEAS is been proven to have direct antidepressant and cognitive properties and is also known as a neurosteroid that can increase feelings of well-being and is useful in ameliorating atypical depressive disorders (Stárka et al., 2015).

The impaired bioconversion of steroids due to the inhibition of 5α - reductase on the one hand and the low serum values of DHEAS, as a direct neurosteroid, contributes to the manifestation of depressive symptoms and impaired psychological well-being of patients.

The most relevant finding on the association between BPH pharmacotherapy and the occurrence of a depressive state is a study that confirmed that the use of 5-ARIs was associated with a 1.52-fold higher prevalence of depressive symptoms (Pietrzyk et al., 2015). However, the authors do not explain the reason for the occurrence of depression in these patients, which is achieved in our analysis.

It is important to stress the role of 5α-reductase in the biotransformation of steroids into neurosteroids as a very important biological process in establishing good mental status and psychological well-being. By inhibiting 5α-reductase, 5ARIs not only inhibit the conversion of testosterone to dihydrotestosterone but also affect the reduced synthesis of neurosteroids. This results in varying degrees of mood disorders and depression (Rahimi-Ardabili, 2006). We find this important and suggest the exogenous substitution of DHEA in patients with low serum levels (below 80 μg/dL) to maintain psychological well-being while treated with 5ARIs due to BPH.

The analysis of the results in this paper explains the reason for the occurrence of mood disorders associated with the use of 5ARIs by determining the association with serum levels of DHEAS. Its importance is to clarification of the potential negative side effects of inhibitors that target 5 alpha reductases for the treatment of benign hyperplasia of the prostate.

## 5. CONCLUSION

Low DHEAS values in conditions of inhibited activity of 5α-reductases and disturbed biosynthesis of other neurosteroids lead to varying degrees of mood disorders. When determining the duration of pharmacological treatment of patients with BPH, it is necessary to monitor the serum values of DHEAS, considering that this study proved that initially low values are the cause of mood disorders in patients with BPH who are on pharmacotherapy with 5ARIs.

## REFERENCES

Bushman, W. (2009). Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*, *36*(4), 403–v.

Celec, P., Ostatníková, D., & Hodosy, J. (2015). On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in neuroscience*, *9*, 12.

Connolly, S. S., & Fitzpatrick, J. M. (2007). Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Postgraduate medical journal*, *83*(976), 73–78.

Do Rego, J. L., Seong, J. Y., Burel, D., Leprince, J., Luu-The, V., Tsutsui, K., Tonon, M. C., Pelletier, G., & Vaudry, H. (2009). Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Frontiers in neuroendocrinology*, *30*(3), 259–301.

Hagberg, K. W., Divan, H. A., Nickel, J. C., & Jick, S. S. (2017). Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5α-Reductase Inhibitors Compared with Use of α-Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy*, *37*(5), 517–527. https://doi.org/10.1002/phar.1925

Haque, N., Masumori, N., Sakamoto, S., Ye, Z., Yoon, S. J., Kuo, H. C., Brotherton, B., Wilson, T., Muganurmath, C., McLaughlin, M., & Manyak, M. (2018). The superiority of dutasteride 0.5 mg and tamsulosin 0.2 mg for the treatment of moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia in Asian men. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, *25*(11), 944–951.

Li, K., Liang, S., Shi, Y., Zhou, Y., Xie, L., Feng, J., Chen, Z., Li, Q., & Gan, Z. (2021). The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function, and General Psychological Health. *Sexual medicine*, *9*(4), 100386.

Melcangi, R. C., Caruso, D., Abbiati, F., Giatti, S., Calabrese, D., Piazza, F., & Cavaletti, G. (2013). Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *The journal of sexual medicine*, *10*(10), 2598–2603.

Motofei, I. G., Rowland, D. L., Baconi, D. L., Tampa, M., Sârbu, M. I., Păunică, S., Constantin, V. D., Bălălău, C., Păunică, I., & Georgescu, S. R. (2018). Androgenetic alopecia; drug safety and therapeutic strategies. *Expert opinion on drug safety*, *17*(4), 407–412.

Pietrzyk, B., Olszanecka-Glinianowicz, M., Owczarek, A., Gabryelewicz, T., Almgren-Rachtan, A., Prajsner, A., & Chudek, J. (2015). Depressive symptoms in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia. *International urology and nephrology*, *47*(3), 431–440. https://doi.org/10.1007/s11255-015-0920-5

Rahimi-Ardabili, B., Pourandarjani, R., Habibollahi, P., & Mualeki, A. (2006). Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC clinical pharmacology*, *6*, 7.

Reddy D. S. (2010). Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Progress in brain research*, *186*, 113–137.

Samaras, N., Samaras, D., Frangos, E., Forster, A., & Philippe, J. (2013). A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial?. *Rejuvenation research*, *16*(4), 285–294.

Stárka, L., Dušková, M., & Hill, M. (2015). Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *145*, 254–260. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.008

Šrámková, M., Dušková, M., Hill, M., Bičíková, M., Řípová, D., Mohr, P., & Stárka, L. (2017). The role of steroids in the prediction of affective disorders in adult men. *Steroids*, *121*, 47–53.

Walther, A., Mahler, F., Debelak, R., & Ehlert, U. (2017). Psychobiological Protective Factors Modifying the Association Between Age and Sexual Health in Men: Findings From the Men's Health 40+ Study. *American journal of men's health*, *11*(3), 737–747.

Zaric, M., Drakulic, D., Dragic, M., Gusevac Stojanovic, I., Mitrovic, N., Grkovic, I., & Martinovic, J. (2019). Molecular Alterations and Effects of Acute Dehydroepiandrosterone Treatment Following Brief Bilateral Common Carotid Artery Occlusion: Relevance to Transient Ischemic Attack. Neuroscience, 410, 128–139.

# IMPACT OF SYMPTOM SEVERITY SCORE AND TYPE OF TREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

**Maja Sofronievska Glavinov**
University Clinic for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski", Skopje, North Macedonia, maja.sofronievska@ugd.edu.mk
**Jovan Ivcev**
City General Hospital "8 Septemvri", Skopje, North Macedonia, jovan.ivcev@ugd.edu.mk
**Ivica Stojanoski**
City General Hospital "8 Septemvri", Skopje, North Macedonia, ivica.stojanoski@ugd.edu.mk

**Abstract:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the fourth most common disease in the male population aged over 50 years which results in lower urinary tract symptoms (LUTS). These symptoms lead to affect patients' quality of life (QoL) differently. Quality of life (QoL) refers to the subjective perception of a patient`s well-being in terms of physical, psychological, and socioeconomic aspects. Aging and worsening LUTS/BPH are contributing factors to decreased QoL. Several medicament options that include alpha-blockers and 5 alpha-reductase inhibitors as a "gold" standard, are available for LUTS/BPH treatment. This paper aims to evaluate the effects of pharmacological treatments used to treat LUTS /BPH in daily practice and to allow a comparison of results between treatments. We evaluated 250 patients with BPH using the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire, including the eighth question on quality of life concerning the severity of symptoms and the type of drug therapy with which they were treated. When analyzing the results, we concluded that patients with less pronounced symptoms of the disease have a better quality of life ($p<0.05$), while those patients with more severe symptoms and those who have the appearance of side effects from the therapy have a worse quality of life. ($p<0.05$). In conclusion, we provide additional evidence of the impact of two different medicament strategies for BPH treatment on patients' QoL to help further inform decision-making regarding treatment strategies in this patient population. A holistic approach is needed in the management of BPH, leading to better QoL in BPH patients.
**Keywords:** BPH, lower urinary tract symptoms, quality of life

## 1. INTRODUCTION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) with associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is the fourth most common disease in the male population older than 50 years (Noweir et al., 2022). According to the latest knowledge, 1 in 4 men will suffer from BPH during their lifetime (Lee et al., 2017).

The prevalence of BPH increases with age, reaching 90% in men in their ninth decade. (Berry et al., 1984). The SNAPSHOT study provided the most recent data on the prevalence of BPH, ranging from 13.84% to 23.79% in five Middle Eastern countries (Noweir et al., 2022).

Health-related QoL is defined as the subjective perception of overall well-being status in terms of physical, mental, socioeconomic, and spiritual aspects, and BPH affects it by inducing disturbance in psychological well-being due to anxiety and worsening social function (Karimi et al., 2016).

Lower urinary tract symptoms (LUTS) consist of irritative or storage symptoms such as frequency, urgency, urge incontinence, and nocturia as well as obstructive or micturition symptoms such as straining, hesitancy, postvoid dribbling, and incomplete emptying. Symptoms of the lower urinary tract caused by BPH have a disturbing effect on the overall life of patients, their habits, and socialization. (Pinto et al., 2015). Patients state that every time they leave the house with the need for the toilet, they feel uncomfortable due to frequent visits to the toilet when they are in company, or they feel tired and sleepless due to nocturia.

The medical treatment of BPH consists of the use of alpha-adrenergic blockers, a 5-alpha-reductase inhibitor, phytotherapy, combined therapy, antimuscarinic agents, and inhibitors of phosphodiesterase type 5 and beta 3 agonists, which improve the symptoms of BPH. However, the occurrence of side effects from these medications, more or less, in certain individuals limits their use. Their use sometimes negatively affects their daily activities and health-related quality of life (Gravas et al., 2015).

Studies of this type are valuable because they complement data obtained in controlled clinical trials, where patients, centers, and compliance may not be representative of wider clinical practice. (Mishra et al., 2006).

This paper aims to evaluate the impact of LUTS/BPH on the patient's QoL as well as the effects of tamsulosin and dutasteride that are used in the treatment of LUTS/BPH in daily practice allowing a comparison of results between two treatment modalities

## 2. MATERIAL AND METHODS

This is a prospective controlled clinical study that included a total of 250 patients aged 45-70 with no previous history nor treatment for BPH, allocated n=130 to the control group (CG) patients treated with tamsulosin and n=120 patients to investigated group (IG) treated with combination therapy with tamsulosin and dutasteride. The evaluation of lower urinary tract symptoms was done through the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire, including a question about the quality of life contained under number 8 in the IPSS questionnaire, with independent interpretation. The final symptom score obtained from the IPSS questionnaire classifies patients into three groups of BPH patients: patients with mild (1-7), moderate (8-19), and severe (20-35) symptoms. The patient's quality of life was evaluated through the eighth question of the IPSS questionnaire, which is graded from 1 to 5, where 1 indicates a “delighted”, 2 is a "satisfied” patient, 3 is "mostly satisfied”, 4 is“ half of the time satisfied, half dissatisfied”, 5 is “mostly unsatisfied” and 6 is for an “unhappy” patient.

Therapy in patients with BPH is determined depending on the volume of the prostate measured by echo sonography and the level of prostate-specific antigen (PSA). Those patients who had prostates with a volume of less than 40 g and PSA up to 4 ng/ml were prescribed tamsulosin therapy. BPH patients who had prostate size greater than 40g and PSA up to 4ng/ml were prescribed combination therapy with tamsulosin and dutasteride. The analysis of the studied parameters was done at the beginning (month 0), after 6 months, and after 12 months of therapy.

For participation in the research, all patients signed informed consent, and the same was conducted following ethical standards and the Helsinki Declaration of 1975, which was revised in Seoul in 2008. The research was approved by the ethics committee at the institution where it was conducted.

## 3. RESULTS

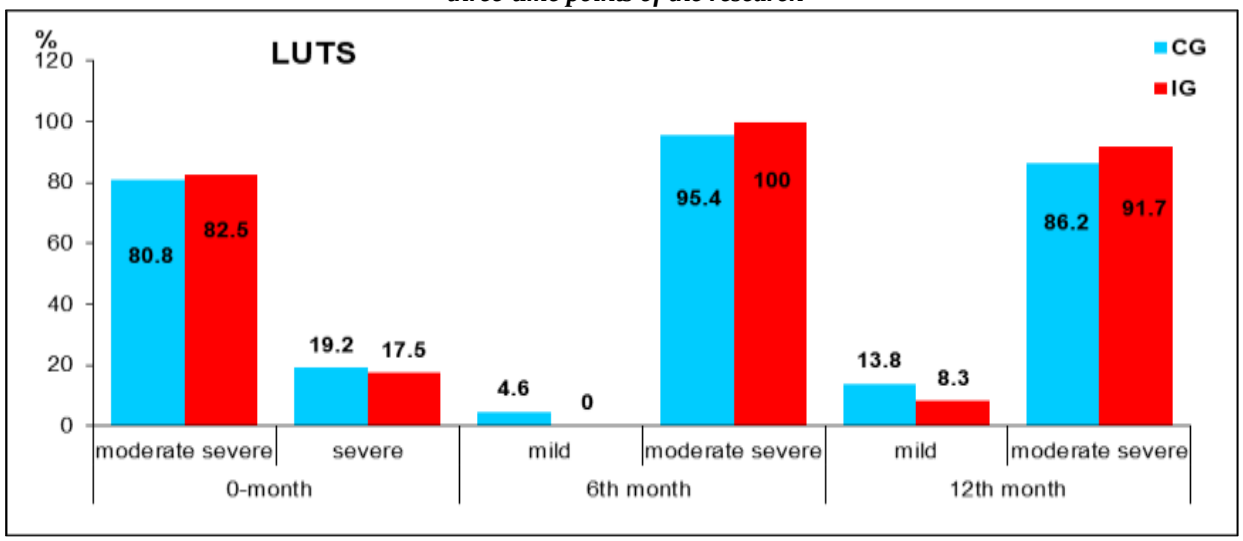
The patients included in the research had an average age of 59.84 ± 6.4 years; the youngest patient was 45 years old, and the oldest was 70 years old; most of the patients, 146 patients (58.4%) were in the sixth decade of life. Patients from the control group (CG) and the investigated group (IG) were homogeneous in terms of age, that is, they did not differ significantly in terms of average age (p=0.18) as shown in Table 1.

***Table 1. Patients` age in the control (CG) and investigated (IG) group (t - Student t-test)***

| **Group** | **Age** | | **p value** |
|---|---|---|---|
| | **(mean ± SD)** | **median (IQR)** | |
| **CG** | 59.9 ± 6.7 | 45 – 68 | t=0.3 |
| **IG** | 60.95 ± 5.4 | 45 – 69 | p=0.18 ns |

The severity of lower urinary tract symptoms measured by the IPSS questionnaire presented non-significantly different values in CG and IG before therapy (p=0.81), but significantly different values after 6 (p=0.000001) and 12 months of therapy (p=0.045), respectively. At both control time points after 6 and 12 months, patients treated with combination therapy had a significantly higher IPSS score than patients on monotherapy (mean 10.29 ± 1.7 vs 11.34 ± 1.4, median 10 vs 11 after 6 months of therapy; mean 9.12 ± 1.6 vs 9.32 ± 1.5, median 9 vs 10, after 12 months of therapy (graph 1).

***Graph 1. Percentage display of patients according to lower urinary tract symptoms (LUTS) in both groups, at all three-time points of the research***




The quality-of-life assessment presented non-significantly different totals between the two groups of patients before therapy (p=0.7), and significantly different after 6 months and after 12 months of therapy (p<0.0001), because of significantly higher totals for the questionnaire obtained in patients treated with combination therapy. (Table 2).

***Table 2. Comparative analysis of the values of the quality of life in CG and IG (Z - Mann-Whitney)***

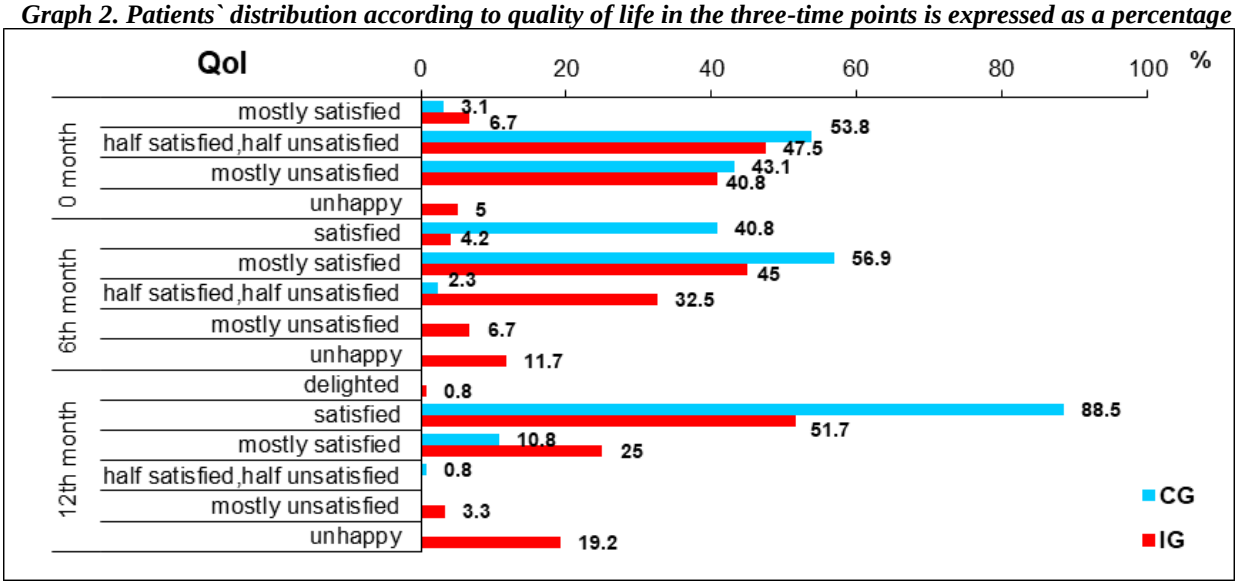
| **Group** | **QoL** | | **p value** |
|---|---|---|---|
| | **mean ± SD** | **median (IQR)** | |
| **0 month** | | | |
| **CG** | 3.4 ± 0.5 | 3 (3– 4) | Z=0.4 |
| **IG** | 3.44 ± 0.7 | 3 (3 – 4) | p=0.7 ns |
| **6th month** | | | |
| **CG** | 1.62 ± 0.5 | 2 (1– 2) | Z=8.8 |
| **IG** | 2.77 ± 1.05 | 3(2– 3) | p=0.000 sig |
| **12th month** | | | |
| **CG** | 1.12 ± 0.5 | 1 (1-1) | Z=5.2 |
| **IG** | 2.11 ± 1.5 | 1 (1 – 2) | p=0.000 sig |

In the analyzed period, patients on monotherapy and combination therapy had a significantly different quality of life, with a significance of (p=0.033) before the start of therapy, and (p<0.0001) after 6 and 12 months of therapy. Patients treated with combination therapy had a worse quality of life than patients in CG at the beginning of the study.

At the control examination after 6 months, a total of 53 (40.8%) patients from CG and 5 (4.2%) patients from IG were "satisfied" with the quality of life while "mostly unsatisfied" and "unhappy" were only 8 (6.7%) and 14 (11.7%), patients from the investigated group, respectively.

At the end of the follow-up, after 12 months, a total of 115 (88.5%) patients from CG and 62 (51.7%) from IG were "satisfied" with the quality of life. Fourteen (10.8%) patients from CG and 30 (25%) from IG were "mostly satisfied". Twenty-seven patients from IG showed impairment of the QoL out of which 23 (19.2%) patients made qualification as "unhappy" and 4 (3.3%) patients were "mostly unsatisfied" (graph 2).

***Graph 2. Patients` distribution according to quality of life in the three-time points is expressed as a percentage***




The most common reasons for the worsened quality of life in 27 patients treated with combination therapy with tamsulosin and dutasteride were erectile dysfunction (ED), especially after 12 months of therapy and a combination of ED and impaired libido, while only one patient complied with disturbed ejaculation after 6 months (Table 3).

***Table 3. Reasons for the deterioration of quality of life in the two control time points in the group with combined therapy (ED-erectile dysfunction)***

| | n (%) | low libido +ED | ED | disturbed ejaculation |
|---|---|---|---|---|
| **6th month** | | | | |
| satisfied | **0** | **0** | **0** | **0** |
| mostly satisfied | **3 (11.11)** | **3** | **0** | **0** |
| Half satisfied-half unsatisfied | **2 (7.41)** | **2** | **0** | **0** |
| mostly unsatisfied | **8 (29.63)** | **2** | **6** | **0** |
| unhappy | **14 (51.85)** | **5** | **8** | **1** |
| **12th month** | | | | |
| delighted | **0** | **0** | **0** | **0** |
| satisfied | **0** | **0** | **0** | **0** |
| mostly satisfied | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Half satisfied/half unsatisfied | **0** | **0** | **0** | **0** |
| mostly unsatisfied | **4 (14.81)** | **0** | **4** | **0** |
| unhappy | **23 (85.19)** | **8** | **15** | **0** |

## 4. DISCUSSION

The analysis of the results in this paper showed that after the inclusion of medical therapy for BPH in both groups there was a significant improvement in LUTS and as a result an improvement in the quality of life. The number of those who had a shift in the IPPS score in the direction of improvement of LUTS increased significantly after 6 months in the control group and after 12 months in both the control and the study groups ($p<0.0001$). In the studied group, side effects appeared in 27 patients, and as a result, these patients complained of a deterioration in their quality of life. Erectile dysfunction, isolated or in combination with reduced libido and impaired ejaculation, was indicated as the reason for the deterioration of QoL. This indicated that apart from the severity of the symptoms, the type of medical therapy also affects the quality of life.

According to the Guidelines, the combination therapy with alpha 1 blocker and 5ARIT is the preferred medical treatment for BPH due to the significant reduction of the risk of progression of LUTS/BPH, acute urinary retention, and need for surgical treatment but it has a higher incidence of sexual side effects (Zhou et al., 2019).

From the results obtained in our study, it was confirmed that the type of medical treatment of patients with BPH, whether only with tamsulosin or a combination of tamsulosin and dutasteride has a similar impact on the severity of lower urinary tract symptoms but it differs in the impact to the QoL regarding the side effects. Alpha-blockers (tamsulosin) act quickly and relax the smooth muscles of the lower urinary tract leading to a reduction in LUTS, especially the irritative symptoms. On the other hand, 5ARIs, acting as antiandrogens, prevent further growth of the prostate and lead to a reduction in volume by up to 30%, thus reducing the obstructive symptoms of the lower urinary tract. The combination of these two drugs has the maximum effect in reducing LUTS (Roehborn et al., 2010).

A multicenter study assessed the effect of pharmacologic treatment of LUTS/BPH on disease-specific and generic QoL measures and concluded that 5 years after symptom onset, previously treated BPH patients, had significantly impaired QoL in patients in a manner comparable to other chronic diseases (Bhatt et al., 2021).

The two large studies addressing the superiority of combination therapy for the treatment of BPH, MTOPS (McConnell et al. 2003) and CombAT (Roehborn et al., 2010) highlight the effect of combination therapy of an alpha-blocker and a 5ARIs on the severity of LUTS, reducing the risk of acute urinary retention (AUR), and the need for surgical treatment as superior to monotherapy, except for the occurrence of side effects of 5ARIs treatment.

In our analysis, we confirmed that the majority of patients on combined therapy who experienced side effects cited the occurrence of erectile dysfunction (70.3%) and combined ED with impaired libido (29.7%) as the reason for the deterioration of the quality of life, which is a clear indication that the occurrence of side effects of 5ARI therapy has a significantly deteriorates the quality of life of BPH patients.

## 5. CONCLUSION

The quality of life of BPH patients is significantly affected both by the severity of lower urinary tract symptoms caused by BPH significantly and the type of pharmaco-therapy. With this study, we provide additional evidence of the impact of two different medicament strategies for BPH treatment on patients' QoL to help further inform decision-making regarding treatment strategies in this patient population. A holistic approach headed towards the patient as an individual is needed in the management of BPH, leading to better QoL in BPH patients.

## REFERENCES

Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C., & Ewing, L. L. (1984). The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of urology*, *132*(3), 474–479.

Bhatt, N. R., Davis, N. F., Witjes, W. P., Bjartell, A., Caris, C., Patel, A., de la Taille, A., & Tubaro, A. (2021). Quality of life with pharmacological treatment in patients with benign prostatic enlargement: results from the Evolution European Prospective Multicenter Multi-National Registry Study. *World journal of urology*, *39*(2), 517–526.

Blanker, M. H., Groeneveld, F. P., Prins, A., Bernsen, R. M., Bohnen, A. M., & Bosch, J. L. (2000). Strong effects of definition and nonresponse bias on prevalence rates of clinical benign prostatic hyperplasia: the Krimpen study of male urogenital tract problems and general health status. *BJU international*, *85*(6), 665–671.

Bushman W. (2009). Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*, *36*(4), 403–v.

Gratzke, C., Bachmann, A., Descazeaud, A., Drake, M. J., Madersbacher, S., Mamoulakis, C., Oelke, M., Tikkinen, K. A. O., & Gravas, S. (2015). EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European urology*, *67*(6), 1099–1109.

Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?. *PharmacoEconomics*, *34*(7), 645–649.

Khalaf, K. M., Coyne, K. S., Globe, D. R., Malone, D. C., Armstrong, E. P., Patel, V., & Burks, J. (2016). The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourology and urodynamics*, *35*(1), 48–54.

Lee, S. W. H., Chan, E. M. C., & Lai, Y. K. (2017). The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, *7*(1), 7984.

McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M., Andriole, G. L., Jr, Dixon, C. M., Kusek, J. W., Lepor, H., McVary, K. T., Nyberg, L. M., Jr, Clarke, H. S., Crawford, E. D., Diokno, A., Foley, J. P., Foster, H. E., Jacobs, S. C., Kaplan, S. A., Kreder, K. J., Lieber, M. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., … Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group (2003). The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New England journal of medicine*, *349*(25), 2387–2398.

Mishra, V., & Emberton, M. (2006). To what extent do real life practice studies differ from randomized controlled trials in lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia?. *Current opinion in urology*, *16*(1), 1–4.

Noweir, A., Abusamra, A., Al Zarooni, A., Binbay, M., Doble, A., Tariq, L., Aziz, F., & El Hasnaoui, A. (2022). Prevalence of benign prostatic hyperplasia among the adult general population of five Middle Eastern Countries: Results of the SNAPSHOT programme. *Arab journal of urology*, *20*(1), 14–23.

Park, S., Lee, K. S., Choi, M., & Lee, M. (2022). Factors associated with quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia, 2009-2016. Medicine, 101(36), e30091.

Pinto, J. D., He, H. G., Chan, S. W., Toh, P. C., Esuvaranathan, K., & Wang, W. (2015). Health-related quality of life and psychological well-being in patients with benign prostatic hyperplasia. *Journal of clinical nursing*, *24*(3-4), 511–522. https://doi.org/10.1111/jocn.12636

Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J., Damião, R., Major-Walker, K., Nandy, I., Morrill, B. B., Gagnier, R. P., Montorsi, F., & CombAT Study Group (2010). The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European urology*, *57*(1), 123–131.

Zhou, Z., Cui, Y., Wu, J., Ding, R., Cai, T., & Gao, Z. (2019). Meta-analysis of the efficacy and safety of combination of tamsulosin plus dutasteride compared with tamsulosin monotherapy in treating benign prostatic hyperplasia. *BMC urology*, *19*(1), 17.

# EARLY ERCP FOR SHORTER HOSPITALIZATION IN ACUTE BILIARY PANCREATITIS -CASE REPORT

**Aleksandra Toneva Nikolova**
Clinical Hospital Shtip, Republic of North Macedonia, aleksandra.toneva@ugd.edu.mk
**Aleksandra Jordanova**
Clinical Hospital Shtip, Republic of North Macedonia, aleksandrajordanova@hotmail.com
**Sasho Mihailov**
Clinical Hospital Shtip, Republic of North Macedonia, vlavot@hotmail.com

**Abstact:** Acute pancreatitis is a common disease that should always be considered when it comes to upper abdominal pain. The incidence in the United States varies from 4.9 to 35 cases per 100,000 population. The most common causes are choledocholithiasis, dyslipidemia and alcohol. Rapid diagnosis and treatment is required due to the large number of complications it causes, as well as the possibility of a fatal outcome. Material and methods: 80-year-old female patient, comes to the emergency department because of vomiting, jaundice. From the laboratory analyses, it was seen that there are elevated markers of inflammation, elevated cholestatic parameters (bilirubin, the direct fraction, gamma glutamyl transaminase and alkaline phosphatase) as well as elevated values of pancreatic enzymes (amylase and lipase). From the performed ultrasound examination of the abdomen, cholelithiasis was seen, with a dilated common bile duct, as well as a thickened wall of the gallbladder. In order to quickly remove the cause, an endoscopic retrograde cholangiopancreatography was performed, during which a 15mm calculus was extracted. Apart from the therapeutic ERCP, the patient received conservative therapy with saline solution, antibiotics and analgesics. There was a decrease in the markers of inflammation, cholestasis and pancreatic enzymes. The quick extraction of calculus from the common bile duct allowed the hospitalization time to be shortened.
**Keywords :** biliary pancreatitis, abdominal ultrasonography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

# ЕНДОСКОПСКА РЕТРОГРАДНА ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЈА КАКО ТЕРАПЕВТСКА МЕТОДА ЗА ПОКРАТКА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА КАЈ АКУТЕН БИЛИЈАРЕН ПАНКРЕАТИТ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

**Александра Тонева Николова**
Клиничка Болница Штип, Република С. Македонија, aleksandra.toneva@ugd.edu.mk
**Александра Јорданова**
Клиничка Болница Штип, Република С. Македонија, aleksandrajordanova@hotmail.com
**Сашо Михаилов**
Клиничка Болница Штип, Република С. Македонија, vlavot@hotmail.com

**Апстракт:**Акутниот панкреатитис е често заболување на кое секогаш треба да се помисли кога станува збор за горноабдоминалана болка. Инциденцата во САД варира од 4,9 до 35 случаи на 100 000 жители. Како најчести причинители се холедохолитијазата, дислипидемијата и алкохолот. Потребна е брза дијагноза и третман поради големиот број на компликации кои ги дава, како и можноста за фатален исход. Материјал и методи : Пациентка на 80годишна возраст, консултира поради повраќање, пожолтување. Од направените лабораториски анализи, се виде дека има покачени маркери на инфламација, покачани холестатски параметри ( билирубин и тоа директната фракција, гама глутамил трансаминаза и алкална фосфатаза) како и покачени вредности на панкреатичните ензими ( амилаза и липаза). Од реализираниот ултразвучен преглед на абдомен се виде холелитијата, со дилатиран холедох, како и задебелен ѕид на жолчната ќеса. Со цел брзо отстранување на причината се пристапи кон ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија, при која беше екстрахиран калкул од 15мм. Освен терапевтската ЕРЦП, пациентката доби и конзервативна терапија со кристалоидни раствори, антибиотици и аналгетици. Настапи пад на маркерите за воспаление, холестаза и панкреатичните ензими. Брзата екстракција на калкул од холедохусот овозможи скратување на времето на хоспитализација.
**Клучни зборови:** билијарен панкреатит, ултрасонографија на абдомен, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија.

**1. ВОВЕД**

Акутен панкреатит е инфламација на истоимениот ретроперитонеален орган, која води до повреда, со или без деструкција на панкреатичните ацинуси. Станува збор за животозагрозувачка состојба, која може да доведе до многу компликации, а во одредени случаи и до смртен исход.

Како етиолошки причини поради кои се јавува оваа состојба се споменуваат: алкохолизам, холелитијаза, хиперлипидемија, траума, а може да биде и идиопатски. Сепак најчеста причина за истиот е холелитијазата.

Симптоматологијата вклучува абдоминална или епигастрична болка, гадење, повраќање, тахикардија,покачена телесна температура и жолтица.

Дијагнозата се поставува врз основа на лабораториски анализи и imaging методи, како ултрасонографија, компјутерска томографија на абдомен со контрастни средства и ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија, која покрај дијагностичка може да има и тераписка намена.

Лабораториските анализи се карактеризираат со покачени вредности на инфламаторни маркери ( леукоцитоза, покачен Ц реактивен протеин), потоа покачени вредности на панкреасните ензими (амилаза и липаза) и покачени вредности на маркерите на холестаза ( директен билирубин, GGT, алкална фосфатаза). Со помош на imaging методите се гледа присуството на опструкција на ductus choledohus .

**2. МАТЕРАИЈАЛИ И МЕТОДИ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**

Пациентка на 80 години, упатена на преглед во Ургентен центар поради болка во абдомен, пратена со повраќање на жолтеникава содржина во неколку наврати и пожолтување, 2-3 дена пред прием. Од минати заболувања, податок за кардиомиопатија, за која пациентката зема редовна хронична терапија.

На направените лабораториски анализи се бележи леукоцитоза со вредности на Le 22,2, покачени трансаминази AST 246 ALT 279 и хипербилирубинемија со вредности на тотален билирубин 61, и директен билирубин 54,05. Исто така биохемиските анализи покажаа значително покачени вредности на амилаза 1879 и липаза 7914 GGT 1318 и алкална фосфатаза 351, при што поставена е дијагноза за акутен панкреатит, а пациентката беше хоспитализирана на оддел.

Во тек на хоспитализацијата направени се дополнителни дијагностички процедури, со цел откривање на етиологијата на акутниот панкреатит. Ехотомографијата на абдомен покажа жолчно кесе со нормална големина, со хиперехоген и на места двојно контуриран sид, исполнето со бројна ситна калкулоза вклопена во густа жолчна тиња.

Се следи дилатација на интрахепаталното билијарно стебло, повеќе за десен лобус и дилатиран дуктус холедохус проксимално до 11мм, а максимално до 15мм, кој предпанкреатично инковидно се стеснува.

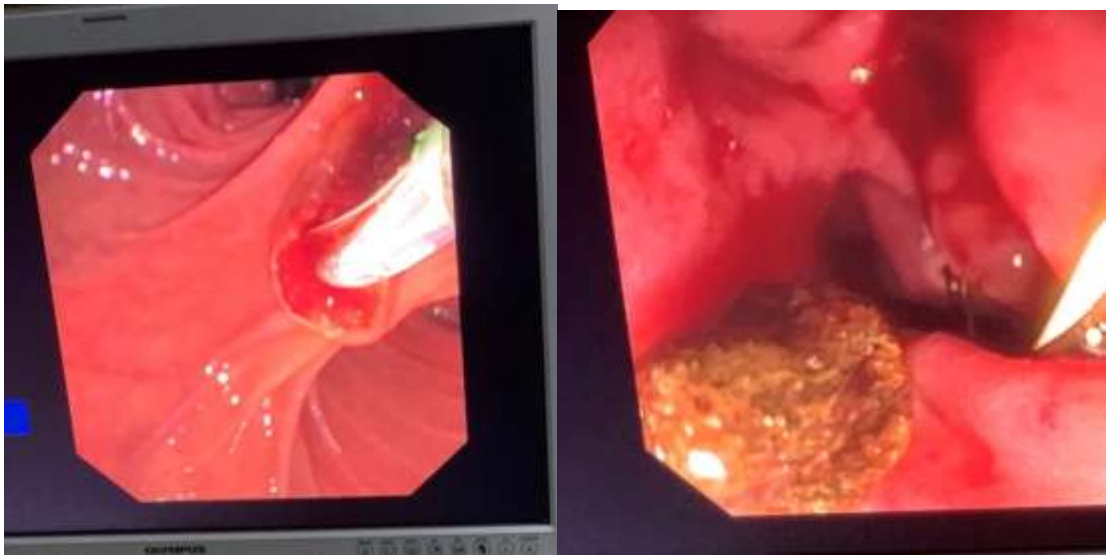
Во самиот дуктус забележан е присутен хиперехоген супстрат со големина од 4-5 мм. Панкреас со хиперехоген паренхим, хомоген, јасно се издвојува од околината, со дискретен перипанреатичен едем и АП размеер на телото до 2см.

Поставена е на терапија со кристалоидни раствори, двојна антибиотска терапија, аналгетска терапија и хигиено – диететски режим.

Поради оклузивната природа на панкреатитот пристапено е кон терапевтска ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ERCP). При истата со дуоденоскоп се влезе до папила, која е уредно поставена.

Направена е канулација со папилотом и по администрираниот контраст виден е дилатиран холедох со дијаметар од 15мм и присутен интралуминален дефект со големина од 15мм.

Направена е широка папилотомија со балон дилататор и екстрахиран е калкул со големина од 15мм.



По спроведениот тераписки режим, кај пациентката е забележано клиничко подобрување и лабораториски пад на вредностите на леукоцитите Le 4,2, амилаза 108, липаза 697.
По осум дневно болничко лекување, пациентката е испишана во значително подобрена општа состојба, со препорака за хигиено-диететски режим на исхрана и терапија со блокатор на протонска пумпа и хепатопротектив.

**3. ДИСКУСИЈА**

Акутниот панкреатит е живозагрозувачка состојба, која бара брза евалуација е отпочнување на лекување. Компликациите кои можат да се јават се формирање на псеудоцисти, некроза, акутна бубрежна инсуфициенција, SIRS па се до смрт. Потребно е да се утврди точната етиолопгија за целно лекување. Доколку станува збор за билијарен панкреатит екстракцијата на калкулите со ендоскопска ретроградна холангиопанреатографија е терапевтска метода во случај на постоење на опструкција. Тоа може да се дијагностицира преку лабораторки параметри – покачени маркери за холестаза, како и со методите на визуелизација – ултразвук, компјутеризирана томографија или магнетна резонанца. Според препораките на Американцкиот колеџ за Гастроентерологија кај пациенти со билијарен панкреатит – ЕРЦП како терапевтска метода е препорачлива во првите 24 ч. Кај панкратити поради друга етиологија ( алкохол, хипелипидемија) тоа не е метода за третман. Освен третманот со ендоскопската ретрогрдана холангиопанкреатографија, т.е. екстракцијата на калкулите – потребно е следење на општите препораки за третман на панкреатит од била каква етиологија – а тоа се: нулта диета, интравенска рехидратација, аналгетска терапија ( аналетици од групата на опијати се контраиндицирани кај билијарни пакреатити, бидејќи го зголемуваат тонусот на Oddi-евиот сфинктер). Антибиотиците се индицирани кај тешки форми на панкратит или постоење на други придружни инфекции.

**4.ЗАКЛУЧОК**

Кај сите пациенти со претходно постоечка историја за калкули на жолчното ќесе, се препорачува холецистектомија, како мерка за превенција на панкреаит од опструктивна природа. Исто така секоја горно-абдоминалана болка пратена со повраќање, пожолтување, покачена температура потребно е да се евалуира лабораториски и со imaging методи за утврдување на причината за постоење на истата. Акутниот билијарен панкреатит е состојба која бара брза дијагноза и комбиниран третман – ERCP и конзервативен за да се спречат понатамошни компликации, а воедно и да се намали бројот на денови на хоспитализација.

**РЕФЕРЕНЦИ**

Baron, T. H., DiMaio, C. J., Wang, A. Y., & Morgan, K. A. (2020). American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*, *158*(1), 67–75.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064

Bezmarević, M., van Dijk, S. M., Voermans, R. P., van Santvoort, H. C., & Besselink, M. G. (2019). Management of (Peri)Pancreatic Collections in Acute Pancreatitis. *Visceral medicine*, *35*(2), 91–96. https://doi.org/10.1159/000499631

Bouwense, S. A., Besselink, M. G., van Brunschot, S., Bakker, O. J., van Santvoort, H. C., Schepers, N. J., Boermeester, M. A., Bollen, T. L., Bosscha, K., Brink, M. A., Bruno, M. J., Consten, E. C., Dejong, C. H., van Duijvendijk, P., van Eijck, C. H., Gerritsen, J. J., van Goor, H., Heisterkamp, J., de Hingh, I. H., Kruyt, P. M., … Dutch Pancreatitis Study Group (2012). Pancreatitis of biliary origin, optimal timing of cholecystectomy (PONCHO trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *13*, 225. https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-225

Buonocore, M. R., Germani, U., Castellani, D., Petrogiannopoulos, L., Pallio, S., Piciucchi, M., Sbrozzi-Vanni, A., Zullo, A., & Manta, R. (2021). Timing of endoscopic therapy for acute bilio-pancreatic diseases: a practical overview. *Annals of gastroenterology*, *34*(2), 125–129. https://doi.org/10.20524/aog.2021.0580

da Costa, D. W., Schepers, N. J., Bouwense, S. A., Hollemans, R. A., van Santvoort, H. C., Bollen, T. L., Consten, E. C., van Goor, H., Hofker, S., Gooszen, H. G., Boerma, D., Besselink, M. G., & Dutch Pancreatitis Study Group (2019). Predicting a 'difficult cholecystectomy' after mild gallstone pancreatitis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *21*(7), 827–833. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.10.015

Gardner, T. B., Vege, S. S., Pearson, R. K., & Chari, S. T. (2008). Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *6*(10), 1070–1076. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.05.005

Kayhan, S., Selcan Akyol, B., Ergul, M., & Baysan, C. (2021). The effect of type of fluid on disease severity in acute pancreatitis treatment. *European review for medical and pharmacological sciences*, *25*(23), 7460–7467. https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27443

Riquelme, F., Marinkovic, B., Salazar, M., Martínez, W., Catan, F., Uribe-Echevarría, S., Puelma, F., Muñoz, J., Canals, A., Astudillo, C., & Uribe, M. (2020). Early laparoscopic cholecystectomy reduces hospital stay in mild gallstone pancreatitis. A randomized controlled trial. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *22*(1), 26–33. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.05.013

Schepers, N. J., Bakker, O. J., Besselink, M. G., Bollen, T. L., Dijkgraaf, M. G., van Eijck, C. H., Fockens, P., van Geenen, E. J., van Grinsven, J., Hallensleben, N. D., Hansen, B. E., van Santvoort, H. C., Timmer, R., Anten, M. P., Bolwerk, C. J., van Delft, F., van Dullemen, H. M., Erkelens, G. W., van Hooft, J. E., Laheij, R., … Dutch Pancreatitis Study Group (2016). Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *17*, 5. https://doi.org/10.1186/s13063-015-1132-0

Symeonidis, D., Bompou, E., Samara, A. A., Kissa, L., & Tepetes, K. (2022). An Unusual Cause of Biliary Peritonitis on the Background of Acute Pancreatitis: A Case Report. *Surgery journal (New York, N.Y.)*, *8*(3), e227–e231. https://doi.org/10.1055/s-0042-1756284

# TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA - CASE REPORT

**Ljenche Gjorgjieva Stojanov**
General Hospital-Strumica, Republic of N.Macedonia, dr.lenigjorgjieva@gmail.com
**Valentina Risteska Cvetkoska**
General Hospital-Prilep, Republic of N.Macedonia, tina_risteska@yahoo.com

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary tumor of the liver and constitutes more than 90% of the primary tumor of the liver. Hepatocellular carcinoma occurs in approximately 85% of patients diagnosed with cirrhosis. HCC is now the fifth most common cause of cancer worldwide. The second leading cause of cancer death after lung cancer in men is HCC. Five-year survival of HCC is 18% and second to pancreatic cancer. Significant risk factors for hepatocellular carcinoma include viral hepatitis (hepatitis B and hepatitis C), alcoholic liver disease, and non-alcoholic liver steatohepatitis/non-alcoholic fatty liver disease.The annual incidence of HCC in patients with cirrhosis is 2-4%.

The detection is usually late, with limited possibilities for surgical treatment and it is resistant to chemotherapy. Other therapeutic possibilities include transarterial embolization (TACE), which was carried out in this patients' case report. Material and methods: Treatment of a 61-year-old female patient, with initial symptoms such as fatigue, overal weakness, nothing else specific. From the laboratory analyses, were noticed elevated: tumor marker AFP ,hepatal viral marker for HBV (HbsAg+) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and lower parameters for: albumin, platelet and hemoglobin. From the performed ultrasound examination and CT of the abdomen,focal change was seen in the right lobe of the liver segment 6 with dimensions 40*50mm. Additionally it was done "Tru cut core" biopsy of the focal change in the liver with histopathology finding: "Clear cell type" of hepatocellular carcinoma. Successively in the therapy, were performed three seances of transarterial hemembolization (TACE) with Doxorubicin and "life pearl" particles 100+25 microns, and then with 150 and 500 microns. In the last imaging CT of the abdomen, it was seen a focal hypodense change in the right lobe of the liver (segment 6) with dimensions 40*50mm with complete devascularization, without any reccurence.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma (HCC), Transarterial chemoebmolization (TACE),Abdominal ultrasound, Abdominal computer tomography (CT).

# ТРАНСАРТЕРИСКА ХЕМОЕМБОЛИЗАЦИЈА ЗА ТРЕТМАН НА ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

**Љенче Ѓорѓиева Стојанов**
Општа болница-Струмица, Република Северна Македонија, dr.lenigjorgjieva@gmail.com
**Валентина Ристеска Цветкоска**
Општа болница-Прилеп, Република Северна Македонија, tina_risteska@yahoo.com

**Апстракт:** Хепатоцелуларниот карцином (HCC) е примарен тумор на црниот дроб и сочинува повеќе од 90% од примарните тумори на црниот дроб. Хепатоцелуларен карцином се јавува кај приближно 85% од пациентите со дијагностицирана црнодробна цироза. HCC во моментот е петта најчеста причина за рак во светот. Втората водечка причина за смрт од рак, после ракот на белите дробови кај мажи е HCC. Петгодишното преживување на HCC е 18% и второ по ракот на панкреасот. Значајни фактори на ризик за хепатоцелуларен карцином се вирусните хепатитиси (хепатитис Б и хепатитис Ц), алкохолно заболување на црниот дроб и неалкохолниот стеатохепатитис / неалкохолен масен црн дроб. Годишната инциденца на HCC кај пациенти со цироза е 2-4%.

Откривањето најчесто е доцна, со ограничени можности за хируршки третман и отпорен е на хемотерапија. Други терапевтски можности вклучуваат трансартериска емболизација (TACE), која беше спроведена во нашиот приказ на случај. Материјал и методи: Третман на 61-годишна пациентка, со почетни симптоми како замор, општа слабост, без друга специфична симптоматологија. Од лабораториските анализи, беа забележани покачени вредности на: тумор маркер AFP, хепатален вирусен маркер за HBV (HbsAg+) и седиментација на еритроцитите (ESR), како и ниски: албумини, тромбоцити и хемоглобин. Од извршениот ултразвучен преглед и КТ на абдомен, забележана е фокална промена во десниот лобус на сегмент 6 од

црниот дроб со димензии 40*50мм. Дополнително беше направена „Tru cut core“ биопсија на фокалната промена во црниот дроб со хистопатолошки наод: „clear cell type” на хепатоцелуларен карцином. Последователно тераписки беа спроведни , три сеанси на трансартериска хемомболизација (TACE) со честички Doxorubicin и „life pearl“ партикли од 100 +25 микрони, а потоа и со 150 и 500 микрони.Од последната контролна КТ на абдомен, се гледаше фокална хиподенза промена во десниот лобус на црниот дроб (во 6ти сегмент)со димензии 40*50мм со целосна деваскуларизација, без нови рецидиви.
**Клучни зборови:** хепатоцелуларен карцином (HCC), трансартериска хемоемболизација (TACE), ултрасонографија на абдомен, компјутерска томографија на абдомен (CT)

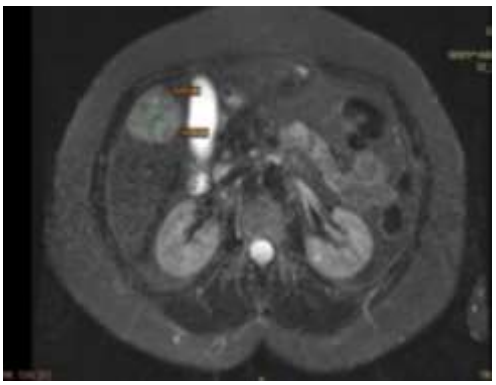
## 1. ВОВЕД

Хепатоцелуларниот карцином (HCC) е најчест малиген тумор на црниот дроб, процентуално застапен повеќе од 90% од примарните тумори на црниот дроб. Тестовите и процедурите што се користат за дијагностицирање на хепатоцелуларен карцином вклучуваат: лабораториски анализи со кој се проценува функцијата на црниот дроб вклучувајќи го AFP како најспецифичен маркер, imaging испитувања (како што се КТ и МРИ на абдомен), биопсија на црниот дроб водена под УЗ или КТ. Кој трески пристап е најдобар во третманот на HCC зависи од големината и локацијата на карциномот, колку е зачувана функцијата на црниот дроб и целокупната општа состојба на пациентот. Терапевтските пристапи за хепатоцелуларен карцином вклучуваат: оперативен третман , трансплантација на црн дроб, уништување на канцерогените клетки со топла и ладна метода (аблација), за уништување на канцерогените клетки во црниот дроб кај пациенти кои се иноперабилни. Овие процедури вклучуваат радиофреквентна аблација, криоаблација и аблација со употреба на алкохол или микробранови. Хемотерапија или зрачење директно во самиот тумор (transarterial chemoembolization/radioembolization TACE/TARE), преку катетер кој се внесува низ крвен сад и локално се аплицира хемотерапија (хемоемболизација) или зрачење (радиоемболизација). Исто така во третманот на HCC се применива и имунотерапија.

TACE е еден вид на локорегионална терапија која претставува комбинација од два различни терапевтски пристапи. Прво, примена на хемотерапевтски агенси во крвните садови кои го васкуларизираат туморот и второ, селективна деваскуларизација со различни партикли за емболизација применети за време на ангиографија.Опишани се различни лекови и техники за хемоемболизација. Методот е безбеден и минимално инвазивен. Несаканите ефекти се движат од постемболизациски синдром со гадење, повраќање, треска и абдоминална болка до хепатална инсуфициенција, што е многу ретко. Целта на терапијата е контрола на клиничките симптоми, продолжување на преживувањето без прогресија на болеста, стабилизирање на квалитетот на живот и преживувањето. Дополнителна индикација за TACE е неоадјувантна терапија пред трансплантација на црн дроб. Приказот на нашиот случај се однесува на пациентка со дијагностициран HCC, кај која се применија три циклуси на TACE по што се постигна комплетна деваскуларизација на ТМ промената.

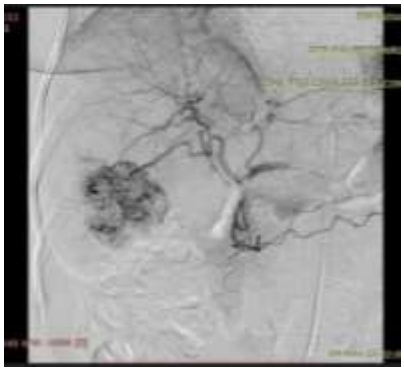
## 2. МАТЕРАИЈАЛИ И МЕТОДИ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка на 61 годишна возраст со симптоми на замор, општа слабост, без друга значајна симптоматологија.Од минати заболувања, дава податок за хипертензија и дислипидемија, за кои пациентката зема редовна антихипертензивна и статинска терапија. Од направените лабораториски анализи се следеше лесно намалени албумини (33), намалени тромбоцити (111), низок хемоглобин 105. Покачени вредности на тумор маркерот AFP 128 и позитивни хепатални вирусни маркери за HBV (HbsAG +). Во тек на хоспитализацијата кај пациентката првично се направи ултразвучен преглед на абдомен со наод на фокална промена со димензии 40x50 мм во 6ти сегмент на хепар. Дополнително се индицираше КТ на абдомен со контраст и МР на абдомен на кои се потврди веќе опишаната промена.



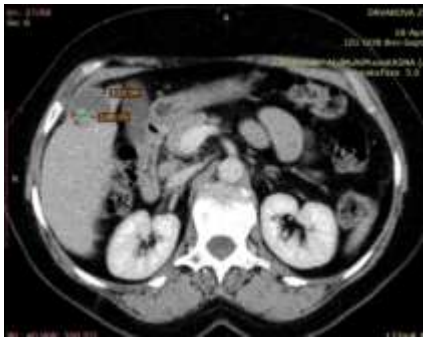
Врз основа на добиените наоди од дијагностичките иследувања се реализираше “tru cut core” биопсија водена под УЗ на ТМ промената на хепар со патохистолошки наод на хепатоцелуларен карцином „clear cell type”. По добиениот ПТХ наод тераписки се спроведе трансартериска хемоемболизација (TACE) со поставување на катетер во десната хепатична артерија со селективна ангиографија на десен лобус и апликација на Doxorubicin и “life pearl”партикли од 100+25 микрони, а подоцна со 150 и 500 микрони по што се постигна задоволителна деваскуларизација.Постинтервентно пациентката помина без компликаци и развој на постемболизациски синдром. Првиот контролен преглед беше закажан после еден месец. Пациентката беше без симптоми со лабораториски нотиран значителен пад на тумор маркерот AFP (7,1), Hgb 111, Tr 191, SE 31, албумини 37. Од дијагностички иследувања се направи УЗ на абдомен со наод на фокална промена во десен лобус со димензии 40x50 мм, која на КТ на абдомен со контраст се прикажа комплетно деваскуларизирана.

Врз основа на добиените наоди од дијагностичките иследувања се реализираше “tru cut core” биопсија водена под УЗ на ТМ промената на хепар со патохистолошки наод на хепатоцелуларен карцином „clear cell type”. По добиениот ПТХ наод тераписки се спроведе трансартериска хемоемболизација (TACE) со поставување на катетер во десната хепатична артерија со селективна ангиографија на десен лобус и апликација на Doxorubicin и “life pearl”партикли од 100+25 микрони, а подоцна со 150 и 500 микрони по што се постигна задоволителна деваскуларизација.Постинтервентно пациентката помина без компликаци и развој на постемболизациски синдром. Првиот контролен преглед беше закажан после еден месец. Пациентката беше без симптоми со лабораториски нотиран значителен пад на тумор маркерот AFP (7,1), Hgb 111, Tr 191, SE 31, албумини 37. Од дијагностички иследувања се направи УЗ на абдомен со наод на фокална промена во десен лобус со димензии 40x50 мм, која на КТ на абдомен со контраст се прикажа комплетно деваскуларизирана.



Втор контролен преглед, после 6 месеци од првата сеанса на TACE, пациентката сеуште е без симптоми. Лабораториски се бележи лесен пораст на AFP 12,31 во однос на претходниот, CE 31, албумини 35, Hgb 115 Tr 123. Ултразвучен преглед на абдомен со наод на фокална промена во десен лобус на хепар со лесно редуцирани димензии 40x40мм и КТ на абдомен со наод на хиподензна промена со димензии 40x30мм со еден мал рецидив од 16мм кој во артериска фаза интензивно се пребојува. Се пристапи кон втора сеанса на TACE која беше со задоволителна деваскуларизација на ткивото, повторно без појава на постемболизациски синдром.

Контролен преглед после еден месец од втора сеанса на TACE, пациентката без симптоми, лабораториски наод: SE 30, албумини 35,Hgb 112, Tr 195, AFP 7,3. Ултразвучен преглед на абдомен со наод на фокална промена на хепар со димензии 40x50мм во 6ти сегмен. КТ на абдомен со контарст со наод за мал рецидив 13-14мм кој интензивно се пребојува во постконтрасните фази. Врз основа на добиените наоди од imaging испитувањата се пристапи кон трета сеанса на TACE која беше со задоволителна деваскуларизација на ткивото, за прв пат кај пациентката се појавија симптоми во склоп на постемболизациски синдром вклучително треска, абдоминална болка , гадење.Контролен преглед после еден месец од трета сеанса на TACE, пациентката без симтоми, лабораториски вредности на албумини 38, SE 21, Hgb 116,Tr 99, AFP 9,1. На контролно направениот КТ на абдомен со контраст се следи комплетна деваскуларизација на хиподензната промена во 6ти сегмент без знаци за рецидив.



По спроведениот тераписки режим, кај пациентката е забележано клиничко подобрување и лабораториски пад на вредностите на леукоцитите Le 4,2, амилаза 108, липаза 697.
По осум дневно болничко лекување, пациентката е испишана во значително подобрена општа состојба, со препорака за хигиено-диететски режим на исхрана и терапија со блокатор на протонска пумпа и хепатопротектив.

**3. ДИСКУСИЈА**

Акутниот панкреатит е живозагрозувачка состојба, која бара брза евалуација е отпочнување на лекување. Раното дијагностицирање на ХЦЦ е многу важно за понатамошниот тек на болеста,особено кај пациенти со претходна историја за цироза на црн дроб,кај кои се препорачуваат редовни ултразвучни прегледи и следење на нивото на АФП во серумот,најмалку на 6 месеци.Дополнителна дијагностичка можност нудат и имиџинг испитувањата КТ со контраст, со типчен приказ на хепатоцелуларниот карцином од типот на “wash out”во порто-венска фаза,како и биопсија на хепарот кај нејасни случаи.Со оглед дека повеќето пациенти со HCC имаат две коегзистирачки болести на црниот дроб, цироза и HCC, од кои секоја е независна причина за смрт. Присуството на цироза обично ги ограничува тераписките можности за оперативен третман, аблативна терапија и хемотерапија.Така,проценката на секој индивидуален пациент и планирањето на третманот мора да ја земат во предвид функцијата на црниот дроб во моментот на поставување на дијагнозата, како и стадиумот на HCC, од кои параметри понатаму зависи изборот на протокол за лекување. Со оглед на варијабилниот природен тек на HCC,клиничкиот менаџмент за управување може да биде комплексен-така пациентите кои се презентираат со напредни тумори(со васкуларна инвазија,симптоми,екстрахепатично ширење) имаат средно преживување околу 4 месеци,со или без лекување. Преживувањето не е секогаш мерка за ефикасноста на терапијата, бидејќи истото може да биде афектирано од несаканите ефекти на терапијата врз основната хепатална болест. Затоа пристапот кон лекување е мултидисциплинарен,вклучувајќи и хепатолог, интервентен радиолог, онколог,хирург,што е важно за сеопфатен менаџмент на пациент со HCC.
TACE е препорачаниот третман за интермедиерна фаза на HCC според класификацијата BCLC. Бидејќи ова е многу разновидна подгрупа,идентификувањето на пациенти кои имаат корист од TACE останува клучно.

**4. ЗАКЛУЧОК**

Кај сите пациенти со претходно постоечка историја за калкули на жолчното ќесе, се препорачува При одлучувањето за отпочнување на терапија со TACE се земаат во предвид факторите поврзани со туморот, здравствената состојба на пациентот, и последиците од самиот третман.За време на третманот со TACE, пациентите треба внимателно да се следат со имиџинг методи со цел прецизно да се процени одговорот на туморот на терапијата .TACE треба да се повторува се додека постои одржлив тумор, со цел да се постигне оптимална контрола на туморот доколку не се појават контраиндикации.Во случај на појава на рецидив по иницијалниот третман, дополнителни TACE сесии и системски третман се изводливи опции.Одлуката помеѓу нив две треба да се заснова на степенот на рецидивирање, функцијата на црниот дроб и бенефитите од самата терапија .Следствено,TACE треба веднаш да се прекине во случај на рефрактерност кон истата и прогресија на заболувањето.Во таков случај треба да се премине на системска терапија.

**РЕФЕРЕНЦИ**

Asafo-Agyei, K. O., & Samant, H. (2022). Hepatocellular Carcinoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.Ioannou, G. N., Green, P., Kerr, K. F., & Berry, K. (2019). Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in

patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *Journal of hepatology*, *71*(3), 523–533. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.008

Balogh, J., Victor, D., 3rd, Asham, E. H., Burroughs, S. G., Boktour, M., Saharia, A., Li, X., Ghobrial, R. M., & Monsour, H. P., Jr (2016). Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of hepatocellular carcinoma*, *3*, 41–53. https://doi.org/10.2147/JHC.S61146

BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Journal of hepatology, 76(3), 681–693. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018

Biolato, M., Marrone, G., Racco, S., Di Stasi, C., Miele, L., Gasbarrini, G., Landolfi, R., & Grieco, A. (2010). Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins?. European review for medical and pharmacological sciences, 14(4), 356–362.

Gao, S., Yang, Z., Zheng, Z., Yao, J., Deng, M., Xie, H., Zheng, S., & Zhou, L. (2013). Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepato-gastroenterology*, *60*(124), 813–820. https://doi.org/10.5754/hge121025

Han, K., & Kim, J. H. (2015). Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World journal of gastroenterology*, *21*(36), 10327–10335. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10327

Müller L, Stoehr F, Mähringer-Kunz A, Hahn F, Weinmann A, Kloeckner R. Current Strategies to Identify Patients That Will Benefit from TACE Treatment and Future Directions a Practical Step-by-Step Guide. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:403-419 https://doi.org/10.2147/JHC.S285735

Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., Kelley, R. K., Galle, P. R., Mazzaferro, V., Salem, R., Sangro, B., Singal, A. G., Vogel, A., Fuster, J., Ayuso, C., & Bruix, J. (2022).

Sangro, B., & Salem, R. (2014). Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Seminars in liver disease*, *34*(4), 435–443. https://doi.org/10.1055/s-0034-1394142

Sidali, S., Trépo, E., Sutter, O., & Nault, J. C. (2022). New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. *United European gastroenterology journal*, *10*(7), 765–774. https://doi.org/10.1002/ueg2.12286

# QT PROLONGATION AND VENTRICULAR ARRHYTHMIA IN METHADONE USER PRESENTING WITH SEVERE HYPOKALEMIA

**Irina Kotlar Velkova**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, irinakotlar87@yahoo.com
**Mario Jovanoski**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, jovanoski.mmsa@gmail.com
**Ivica Bojovski**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, ivicabojovski@hotmail.com
**Elena Grueva Nastevska**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, gruevaelena@gmail.com
**Hajber Taravari**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, hayber_t@yahoo.com
**Ana Celikic**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, Ana.chelikic@gmail.com
**Marjan Boshev**
University Clinic of Cardiology-Skopje, N.Macedonia, marjanboshev@gmail.com

**Abstract:** Introduction: Severe hypokalemia is a serious, life-threatening condition that can lead to muscle weakness, paralysis, fatigue and different types of cardiac rhythm disturbances including QT prolongation and furthermore lethal arrhythmias. On the other hand, prolongation of the QT interval can be exacerbated in methadone users who receive high doses of the drug. Methadone is a drug that is mostly used as a replacement therapy for opiates, and it is known that it can interfere in the cardiac action potential cycle.
Case report: We present a case of 39y/old male who visited our clinic brought by an ambulance due to palpitations, fatigue and muscle weakness in the arms and legs. The patients' symptoms aggravated in the past 2 weeks when he lost the ability to do the everyday activities and finally to walk, because of extreme weakness of the extremities. On the day of the admission, he experienced a syncope for the first time in his life. His initial ECG revealed sinus rhythm with prolonged QT interval and polymorphic ventricular extrasystoles, which evolved in nonsustained ventricular tachycardia. His initial laboratory finding showed severe hypokalemia, and his previous medical history revealed use of methadone replacement therapy for approximately 20 years. The patient was closely monitored in the intensive care unit, and potassium replacement therapy was immediately initiated by the use of intravenous potassium infusion. Toxicologist and nephrologist were also included in the treatment in order to reduce the methadone dose and to exclude a secondary cause of severe hypokalemia. The patient's condition improved after 9 days, when the potassium level was in normal range and the rhythm disturbances completely resolved.
Conclusion: This case highlights the importance of timely recognition of severe electrolytic abnormalities that can lead to dangerous arrhythmias. Careful replacement with 24h monitoring and frequent laboratory analysis is required until the potassium level reaches the target range and until the heart rhythm stabilizes.
This case also reveals the importance of the significance of the follow up of every drug addict that receives methadone replacement therapy on a primary level, in order to exclude QT prolongation. In these cases, the dose of methadone should be reduced or replaced with another medication, in order to prevent potentially lethal arrhythmias.
**Keywords:** Hypokalemia, QT prolongation, methadone, arrhythmia

## 1. INTRODUCTION

Hypokalemia is a condition defined by a low potassium level in the blood (less than 3.5 mEq/L). Probably around 1% of the population in the world have a serum level of potassium less than 3.5 mEq/L without having any explained reason for it. The causes of hypokalemia can be mostly due to poor intake, increased excretion and increased potassium intracellular shift into the cells. A level of less than 2.5 mEq/L is defined as severe hypokalemia which is a serious, life-threatening condition (1). Among the most dangerous consequences of profound hypokalemia is the prolongation of the qt interval on a standard electrocardiogram, which can lead to heart rhythm disturbances including dangerous ventricular arrhythmias. A few studies have shown that QT prolongation can be worsened and can lead to a serious cardiovascular complications in cases associated with high dose methadone use, coadministration of CYP3A4 inhibitors, liver failure, a precipitating structural heart disease and the use of other medications which can prolong the QT interval (2,3). Methadone is a drug that is used mostly as an analgesic for

treating moderate to severe pain in patients with different diseases, but it is also used as a replacement therapy for illegal opiates used in the past few decades. Methadone has its own pathophysiological pathway of interfering in the cardiac action potential cycle, leading to a QT prolongation which increases the risk of lethal arrhytmias and a few studies have shown a dose dependence relation between the methadone and the QTc interval (3). When associated with an electrolytic imbalance, it can be even more dangerous and a prompt recognition and preventive and therapeutic measures are needed urgently to stop these consequences from happening.

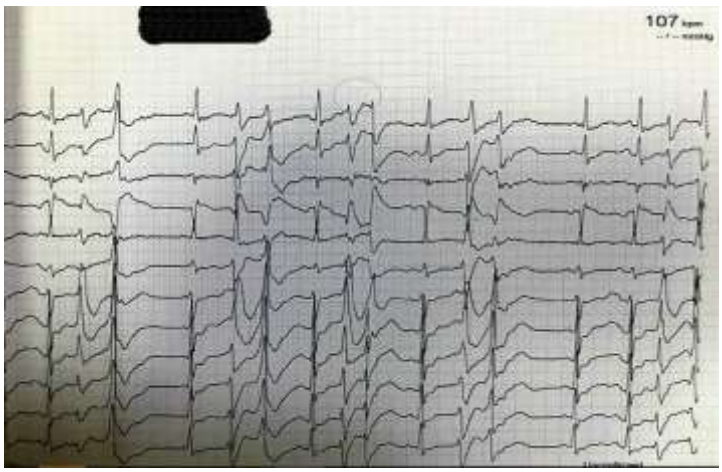
**2. CASE REPORT**

In this case report we report a 39 years old patient who presented in the emergency department by an ambulance with palpitations, fatigue and general weakness, especially dominating in the arms and legs without the ability to do the regular everyday physical activity. He denied other symptoms including vomiting and diarrhea and the use of loop /thiazide diuretics. The symptoms developed 2 weeks prior to admission, but significantly worsened within the last 2 days. The patient who used to be physically active young adult revealed that he lost the ability to walk in the past few days due to extreme muscle weakness. The further aggravation happened when these symptoms affected the upper part of his body and he couldn't use his arms and became completely dependent of the help of his family even for basic daily needs. The patient consulted his primary care physician who checked his blood count and advised to seek for specialist help if the condition does not improve in the next few days. On the day of the admission the patient experienced a syncope for the first time in his life and at this point the patient's family called the emergency service.

His past included medical history included hypertension, hepatitis C (treated with Ombitasvir/Paratparevir/Ritonavir + Dasabuvir for 6 months, therapy was finished 6 months prior the event) and methadone replacement therapy for the last 20 years because of intravenous drug addiction (70mg methadone per day).

On the admission his physical examination was unremarkable except the neurological examination which revealed diminished muscle power in both upper and lower limbs and the presence of irregular heart rate. His vitals were within normal ranges (except his blood pressure which was high – 190/90mmHg, HR~100, RR ~ 16, O2 97%) The initial electrocardiogram revealed sinus rhythm, heart rate 107 bpm, with a prolonged QT interval (680 msec) and a pair of polymorphic ventricular extrasystoles and shortly after that an ECG with non-sustained ventricular tachycardia.

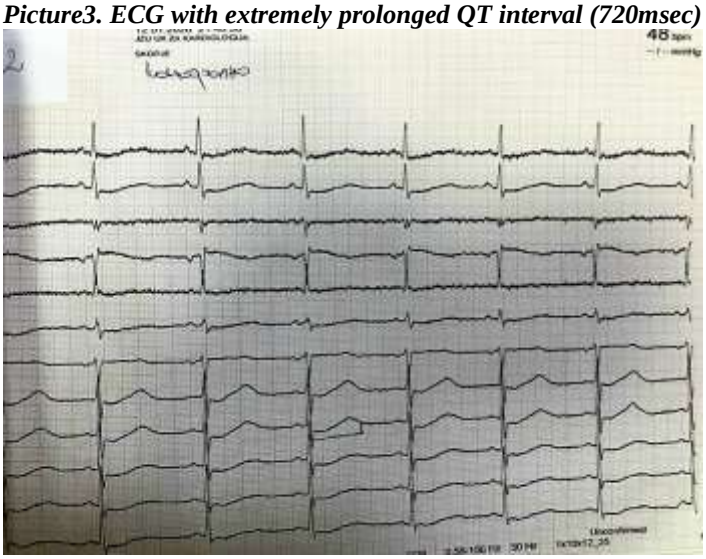
***Picture 1. Initial ECG recording – sinus rhythm, HR-107/min, prolonged QT interval(680msec) and polymorphic ventricular extrasystoles***




***Picture 2. Non-sustained VT***

After the short check-up and examination at the emergency department, the patient was admitted at the intensive cardiovascular care unit. The first line treatment included antihypertensive therapy with ACE inhibitor and b-blocker) but shortly after, further prolongation of the QT interval was noticed (720 msec), with drop of the heart rate of 48bpm.

***Picture3. ECG with extremely prolonged QT interval (720msec)***



The rhythm disturbances were present during the first 72hours of his stay, with an episode of ventricular tachycardia that spontaneously terminated after a few minutes without any pharmacological or electrical intervention.
The laboratory findings came in and showed severely decreased potassium level at 1.7mmol/L. Other laboratory findings including blood count, magnesium levels, renal function, hepatic function, thyroid function and urinalysis were in normal range. Bedside echocardiography showed structurally normal heart.
Because of the profound hypokalemia, replenishment was initiated promptly using intravenous potassium. This approach required close follow-up in the ICU with continuous ECG monitoring, and serial potassium levels checks, because higher dosages may increase the risk of cardiac complications. The replacement was obtained via central venous line with a starting dose of 20mmol/hour during the first two hours, and afterwards with a maintaining dose of 10mmol/hour, with repetitive serum potassium level check multiple times during the first day and in the following days. Day by day the level of potassium was increasing and the ventricular extrasystoles were reduced. Additionally, the QT interval became shorter at each day this electrolyte level improved.

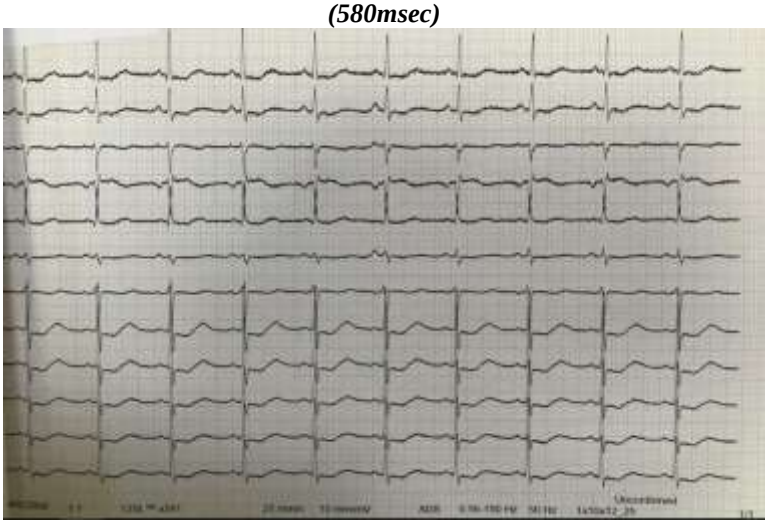
***Table 1. Potassium levels by date***

| Date | 12/01 | 13/01 | 14/01 | 15/01 | 17.01 | 21.01 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Potassium level (mmol/l) | 1.7 | 1.9 | 2.1 | 2.3 | 3.3 | 4.8 |

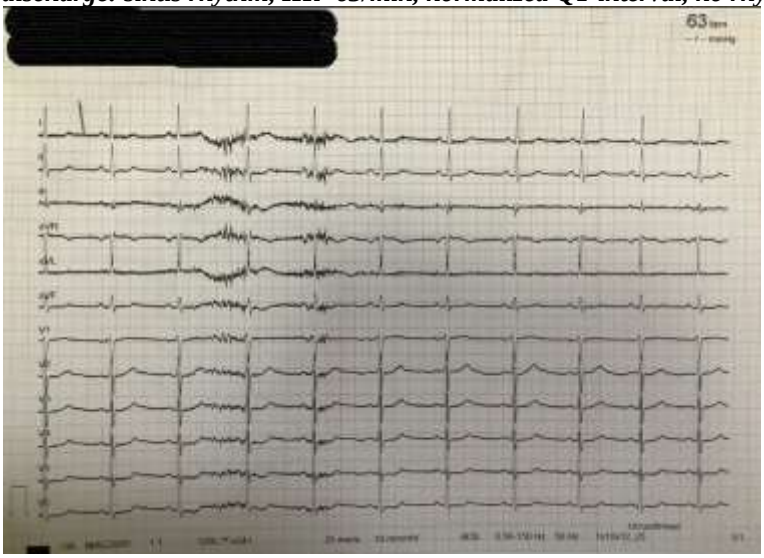
24 hours Holter rhythm monitoring was performed at the 5$^{th}$ day of his admission (before that he was in the intensive care unit with a 24h hour monitoring of all his vital signs and an ECG), and it showed prolonged QT interval without significant amount of extrasystoles , nor ventricular arrhythmias. At this point the serum level of potassium was increased almost double from the starting point at around 3.3mmol. Further diagnostic workup included urinary potassium excretion in 24h urine collection which excluded renal cause of hypokalemia, and blood gas analysis which were normal. An opinion from a toxicology specialist was obtained regarding the methadone treatment as a possible contributor for the long QT interval. It was suggested to reduce the dose from 70mg per day to 40mg. Urine toxicology analysis showed methadone and benzodiazepines present. Expert opinions were obtained from endocrinologist and nephrologist to exclude secondary cause for hypokalemia. Because of the normal potassium levels in the 24-hour urine sample, no further diagnostic workup was advised by the nephrologist. MRI of the abdomen with a focus on the suprarenal glands was performed and together with the aldosterone/renin ratio excluded Conn disease as the primary reason for the hypokalemia associated with a hypertension. Further treatment of the patient included vigorous potassium replacement and hypertension treatment with both ACE inhibitor and

aldosterone antagonist. The potassium level increased day by day and 9 days was a period needed to restore his normal blood level (4.8 mmol/L). At this point, no rhythm disturbances were obtained, his ECG recording was completely normal with QT interval in the normal range (400msec).

***Picture4. ECG at the 5th day of admission, after iv potassium substitution , the QT interval is still prolonged (580msec)***



***Picture5. ECG at discharge: sinus rhythm, HR~63/min, normalized QT interval, no rhythm disturbances***



His weakness also disappeared. He was discharged only with an antihypertensive therapy (including ACE inhibitor and aldosterone antagonist) with a recommendation for a checkup at his primary care physician one week after discharge, ans regular drug addiction specialist follow up.

**3.DISCUSSION**

When we admitted the patient in the intensive care unit, the idea was to prevent these pairs of ventricular extrasystoles into becoming a life-threatening arrhythmia, taking into account that he had a syncope the day prior the admission, and then to find out what causes them. After administrating beta blocker and having a clear look at the basic electrocardiogram we noticed a long QT interval. On a standard ECG we measured the QT interval from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave. We use different types of formulas to estimate it. This time we used the Bazett formula, which estimated it at 680ms. The significance of the prolongation of the QT interval is because its prolongation can lead to a ventricular tachycardia, torsades de pointes and furthermore ventricular fibrillation which can escalate rapidly and cause cardiac arrest (1). Can this be the reason for the loss of consciousness in our patient? A syncope surely can be precipitated by a ventricular tachycardia but a very few

interesting cases have been described in the literature of a self-terminating ventricular fibrillation (4) Our patient was on a methadone replacement therapy for almost 20 years. Methadone is a drug that is quite known to interfere with the action potential of the heart by inhibiting the cardiac potassium channel hERG and can cause a prolonged QT interval (2). hERG, first identified in 1994, is located on chromosome 7 and codes for the potassium ion channel which intercedes repolarization of the cardiac action potential (5). A well-known additional reason can even worsen the prolongation of the QT interval such as concomitant hypokalemia, administration of drugs metabolized trough the CYP3A4 system, liver failure and a coronary artery disease (4,6,7). The patient told us that he finished his hepatitis C therapy including a combination of Ombitasvir/Paratparevir/Ritonavir + Dasabuvir 6 months ago. Ritonavir works as a CYP3A4 inhibitor. In combination with methadone, it increases the risk of QT prolongation and risk of sudden cardiac death. We couldn't find any articles about ritonavir causing a QT prolongation by itself, but Kimberley Hunt and his associates found an association of saquinavir/ritonavir therapy in HIV positive patients as a combination therapy that can interfere with the QT interval. (8) Since its half-life is approximately 3-5 hours, and taking into consideration the fact that he finished his hepatitis C therapy more than half a year ago, we can't prove the interference at the time of the hospitalization, but a close ECG monitoring is beneficial in a methadone therapy user on a standard hepatitis C therapy. The patient was on a therapy with 70mg of methadone. The methadone replacement therapy correlates positively with the QTc interval, a few case series have showed (9,10)

The toxicology specialist decided to reduce the maintaining dose to 40mg instead of switching it to buprenorphine although a few studies showed no correlation between the buprenorphine users and QTc prolongation (11,15). There were a lot of patients in this study taking benzodiazepines, which was also the case with our patient when we did the toxicology urine quantitative samples that were positive to both methadone and benzodiazepines, it was proved that benzodiazepines do not have effect on the QT interval. Laboratory findings showed another potential substrate for the risk of potential ventricular arrhythmias, which was the severe hypokalemia, a potassium level of 1.7 mmol/L. The potassium level explained the general weakness. Hypokalemia is well known for its potential to cause ventricular arrhythmias, especially when it is severe. A form of malnutrition caused hypokalemia was excluded given the fact the patient had a normal nutritive status. He had no diarrhea or vomiting that could explain the loss of potassium. This is why we consulted a nephrology specialist who suggested taking a 24-hour urine sample and measuring the level of potassium in it. A value of less than 20 mmol/24-hr urine specimen suggests appropriate renal conservation of $K^+$, while values above that indicate some degree of renal wasting. In our patient, the level was below 20mmol/24-hour urine, therefore renal cause of hypokalemia was excluded. The MRI of the abdomen with a focus on suprarenal glands which can be used as a diagnostic tool for the suspicion of Conn disease, showed no pathological findings.

Aldosterone renin ratio also showed normal values and together with the radiological findings excluded the suspicion for Conn. The patient was not using any potassium wasting diuretics and he was not taking other medications that can shift potassium into the cells and be the reason for hypokalemia. We knew that taking back the QT interval into a normal value won't go so fast having in mind the fact that the half-life of methadone can be from 8 to 59 hours and the severe hypokalemia will even make the therapeutic approach harder. (12,14) Furthermore, the methadone dose was only reduced, not fully excluded in order to prevent abstinence syndrome. We started parenteral administration of potassium chloride as previously explained, with close monitoring of the serum potassium level. Meanwhile we searched for a secondary reason causing this hypokalemia. The imperative of the therapy approach in patients presenting with a long QTc interval is to reduce the risk of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias by correcting the possible corrective causes This is why we constantly administrated a potassium chloride intravenously until the serum potassium level reached the target level, the rhythm disturbances disappeared and the patients' symptoms diminished. In patients presenting with ventricular arrhythmias the minimum blood level should be at least 4.0mmol/L. (13) Another electrolyte that we have to have in mind is the magnesium level (16,17). In our case it was normal, so there was no need for a magnesium sulphate therapy. Ventricular arrhythmias can occur in any moment in this kind of patients, so when a hemodynamic instability occurs, an electrical cardioversion has to be available at any moment (1,18).

**4.CONCLUSION**

QT interval prolongation can lead to life threatening ventricular arrhythmias and that is why it is of a highest importance to obtain an ECG in every patient presenting with an episode of syncope before the time of the examination. An admission at the ICU is obligatory in order to monitor these kinds of patients and stabilize them hemodynamically while searching for the cause. Hypokalemia and methadone overdose can both prolong the QT interval (among other reversible and non-reversible causes). It is why every drug addict receiving methadone replacement therapy should have an ECG made at every appointment with the drug addiction specialist to measure if

there is a QT prolongation or not and reduce the dose of methadone or replace it with another medication which is safe and doesn't cause ECG abnormalities. Low potassium blood level can make this correction even harder, so it is essential to obtain electrolyte status and make a correction if needed.

**REFERENCES**

Atkinson, D., Dunne, A., & Parker, M. (2007). Torsades de pointes and self-terminating ventricular fibrillation in a prescription methadone user. Anaesthesia, 62: 952-955. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05129.x

Alinejad, S., Kazemi, T., Zamani, N., Hoffman, RS., & Mehrpour, O. (2015). A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. EXCLI J,5(14):577-600. doi: 10.17179/excli2015-553

Cohn, J.N., Kowey, P.R., Whelton, P.K., & Prisant, L.M.(2000) New Guidelines for Potassium Replacement in Clinical Practice: A Contemporary Review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med, 160(16):2429–2436. doi:10.1001/archinte.160.16.2429

Eap, C. B., Crettol, S., Rougier, J.S.,Schläpfer, J.Sintra Grilo, L.,Déglon, J.J., Besson, J., Croquette-Krokar, M., Carrupt, A., & Abriel, H. (2007). Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. ASCPT, 81(5): 719-728

Ehret, G.B., Voide, C., Gex-Fabry, M., et al. (2006). Drug-Induced Long QT Syndrome in Injection Drug Users Receiving Methadone: High Frequency in Hospitalized Patients and Risk Factors. Arch Intern Med.; 166(12):1280–1287. doi:10.1001/archinte.166.12.1280

Ehret, G.B., Voide, C., Gex-Fabry, M., et al.(2006). Drug-Induced Long QT Syndrome in Injection Drug Users Receiving Methadone: High Frequency in Hospitalized Patients and Risk Factors. Arch Intern Med, 166(12):1280–1287. doi:10.1001/archinte.166.12.1280

Hunt, K., Hughes, C.A., & Hills-Nieminen, C. (2011). Protease inhibitor-associated QT interval prolongation. Ann Pharmacother, 45(12):1544-50. doi: 10.1345/aph.1Q422.

Isbister, G.K., Brown, A.L., Gill, A., Scott, A.J., Calver, L., & Dunlop, A.J.(2017). QT interval prolongation in opioid agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings. Br J Clin Pharmacol, 83(10):2274-2282. doi: 10.1111/bcp.13326

Grissinger, M.(2011). Keeping patients safe from methadone overdoses. P T, 36(8):462-6.

Khatib, R., Sabir, F.R.N., Omari, C., et al.(2021). Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Postgraduate Medical Journal, 97:452-458.

Mori, J., Krantz, M.D.,Ilana, B., Kutinsky, D.O.,Alastair D., Robertson, D.,Philip, S., & Mehler, D. (2012). Dose-Related Effects of Methadone on QT Prolongation in a Series of Patients with Torsade de Pointes. ACCP Journals, 23(6):802-805

Nachimuthu, S., Assar, M.D., & Schussler, J.M. (2012). Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf, 3(5):241-53. doi: 10.1177/2042098612454283.

Seyedi, M., Kaveh Hojjat, S., Nahid, R., et al. (2020). Comparing the Effect of Methadone, Buprenorphine, and Opium Tincture on QTc Interval in Addicted Patients Undergoing Maintenance Therapy https://doi.org/10.21203/rs.2.22683/v1

Shrestha, N., Cook, S., Goy, J., et al(2021). Chest Pain and Hemodynamic Instability in a Young Woman. J Am Coll Cardiol Case Rep. , 3 (11) 1367–1369. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.05.022

Soroosh, D., Neamatshahi, M., Zarmehri, B. et al. (2019). Drug-induced prolonged corrected QT interval in patients with methadone and opium overdose. Subst Abuse Treat Prev Policy ,14 (8). https://doi.org/10.1186/s13011-019-0196-3

TeBay, C., Hill, A. & Windley, M.(2022). Metabolic and electrolyte abnormalities as risk factors in drug-induced long QT syndrome. Biophys Rev 14, 353–367 https://doi.org/10.1007/s12551-022-00929-7

Veltri, K. T., & Mason, C. (2015). Medication-induced hypokalemia. Pharmacy and Therapeutics, 40(3):185-90.

Yap, Y.G., & Camm, A.J. (2003). Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart, 89(11):1363-72. doi: 10.1136/heart.89.11.1363.

# ASSESSMENT OF NEURO-MUSCULAR ACTIVITY DURING A SUBMAXIMAL LOAD ERGOMETRICAL TEST

**Daniela Petkovska**
Clinical Hospital ,,Dr.. Trifun Panovski"-Bitola, North Macedonia, email:danieladbitola@gmail.com

**Abstract:** Cycling is not a simple movement. The assessment of neuromuscular activity during an ergometric test with submaximal load using electromyography provides us with a detailed analysis of the muscles participating in this specific movement. A pedaling cycle consists of extension (stretching) and flexion (bending) at the knee joint, so different muscles are activated at separate times.
The aim of this research is to observe muscle activity during cycling through electromyography. The parameters of muscle activity during cycling through the Astrand 6 minute Cycle Test are analyzed and arguments are presented for the application of the test in sports activities in six untrained women aged between 19 and 24 years. The test itself consists of 10 minutes of warm-up, 6 minutes of loading and 5 minutes of recovery. Warm-up for 10 minutes: with initial power 25 W, speed 60 revolution per minute. Load for 6 minutes: 2 minutes after heating 60 revolution per minute, the power is adjusted. Recovery 5 minutes: power 25 W and 60 revolutions per minute. Metabolic indicators (blood pressure, pulse) and anthropometric data were recorded. Of all the muscles that participate in one cycle of cycling (pedaling), we have chosen some of them in our work: 1. Vastus lateralis; 2. Rectus femoris; 3. Semitendinosus; 4. Biceps femoris long head; 5. Gastrocnemius lateralis; 6. Tibialis anterior - the six examined muscles of the right leg. The presented data prove the role of functional studies of neuromuscular activity, that is, the neuromuscular response, registered by an electromyograph during physical activity, during cycling. For this purpose, the results of the amplitudes registered on the electromyograph are normalized in order to compare the muscle activities of the subjects. Mean amplitudes are presented in a normalized form (relative to each value of the mean amplitude to the mean amplitude since the start of the warm-up). This means that each value (amplitude) is divided by the first value (amplitude), so the first value is divided by itself, so the values start from 1. The purpose of normalization is to reduce the difference in the data and get a better electromyographic (EMG) ) – review. That's why we chose the dominant limb (right leg). In addition, during the test, the work of the heart can be observed as well as other parameters.
**Keywords**: neuromuscular system, electromyography (EMG), neuromuscular activity during cycling (pedaling).

# ОЦЕНКА НА НЕВРО-МУСКУЛНА АКТИВНОСТ ЗА ВРЕМЕ НА ЕРГОМЕТРИСКИ ТЕСТ СО СУБМАКСИМАЛНО ОПТОВАРУВАЊЕ

**Даниела Петковска**
ЈЗУ Клиничка Болница ,,Др. Трифун Пановски"-Битола, северна Македонија,
danieladbitola@gmail.com

**Апстракт:** Возењето велосипед не е едноставно движење. Оценката на невро-мускулната активност за време на ергометриски тест со субмаксимално оптоварување користејќи електромиографија ни дава детална анализа на мускулите кои учествуваат во ова специфично движење. Еден циклус на вртење на педалите се состои од екстензија (истегнување) и флексија (виткање) во коленит зглоб, така што различните мускули се активираат во одделни фази од времето.
Целта на ова истражување е преку електромиографија да се набљудува мускулната активност за време на возење велосипед (педалирање). Анализирани са параметрите на мускулната активност за време на возење велосипед преку Astrand 6 minute Cycle Test (Астранд 6 минутен субмаксимален тест) и се презентирани аргументи за примена на тестот во спортски активности кај шест нетренирани жени на возраст меѓу 19 и 24 години. Самиот тест се состои од 10 минути загревање, 6 минути оптеретување и 5 минути опоравување. Загревање 10 минути: со почетна моќност 25 W, брзина 60 revolution per minute - вртежи во минута. Оптеретување 6 минути: 2 минути по загревањето 60 revolution per minute - вртежи во минута, се прилагодува моќноста. Опоравување 5 минути: моќност 25 W и 60 revolution per minute - вртежи во минута. Евидентирани се матаболитички показатели (крвен притисок, пулс) и антропометриски податоци. Од сите мускули, кои учествуваат во еден циклус на возење велосипед (педалирање), ние во нашата работа избравме дел од нив: 1. Vastus lateralis; 2. Rectus femoris; 3. Semitendinosus; 4. Biceps femoris long head-долгата глава; 5. Gastrocnemius lateralis; 6. Tibialis anterior - шесте испитани мускули на десната нога.

Презентираните податоци ја докажуваат улогата на функционалните студии на невромускулната активност односно невромускулниот одговор, регистриран од електромиограф за време на физичка активност, за време на возење велосипед. За целта резултатите од амлитудите регистрирани на електромиографот се нормализираат за да се споредат мускулинте активности на исипианите лица. Средните амплитуди са претставени во нормализиран вид (во однос на секоја вредност на средната амплитуда кон средната амплитуда од почетокот на загревањето). Тоа значи дека секоја вредност (амплитуда) е разделена на првата вредност (амплитуда), така што првата е разделена на самата себе, затоа вредностите започнуваат од 1. Целта на нормализацијата е да се намали разликата во податоците и да добиеме еден подобар електромиографски (ЕМГ) – преглед. Заради тоа и го избравме доминантниот екстремитет (десна нога). Освен тоа за време на тестот може да се набљудова работата на срцето како и други параметри.
**Клучни зборови:** невро-мускулен систем, електромиографија (ЕМГ), невро-мускулна активност за време на возење велосипед (педалирање).

## 1. ВОВЕД

**Моторната единица** е основна структурна и функционална единица на **невро-мускулниот систем**, преку која се врши волјева и рефлексна **моторна активност** и која опфаќа еден **моторен неврон** со сите негови елементи и сите мускулни влакна што ги инервира.

Централниот нервен систем **( ЦНС)** ги обезбедува овие процеси на контрола и градација, преку управувана и диференцирана мобилизација на одделните компоненти наречени моторни единици **(МЕ).**

Од тука гледаме дека: функционалната едница на моторниот систем е моторната единица (МЕ) – α - мотоневрон со инервирани од него мускулни влакна. Бројот на мускулните влакна на една МЕ е различен за различните мускули. Контракцијата на целиот мускул е различна по степен и зависи од бројот на активираните мотоневрони. **Мускулната контракција се згоемува или со зголемениот број на активните мотоневрони, т.е на бројот на МЕ или со зголемување на фреквенцијата на празнење.**

**ЕЛЕКТРОМИОГРАФИЈА (ЕМГ):** Спроведувањето на нервните импулси по аксоните на спиналните моторни неврони (α- мотоневрони) до мускулните влакна, што се инервираат се придружува од промени во мембраните потенциали на последните, што можат да бидат измерени по електричен пат-електромиографија (ЕМГ). Регистрацијата на биоелектричната активност на скелетните мускули за време на волјева контракција на мускулот и мускулниот акционен потенцијал (МАП), зависи од силата на забрзување, возраста и слично; нормалната електрична активност забележана од мускулот за време на максимална волјева контракција се нарекува **интерференетен тип или патерен**.

**Електромиографот** е уред кој ги регистрира и анализира биоелектричките сигнали, кои ги спроведува мускулот или нервот. Сигналите имаат напон од микро до десетици миливолти; сигналите се засилуваат и чистат и се напојуваат или на звучник –за регистрација на звук или на аналогно дигитален конвертер. Елктромиографските техники во денешно време се добро прифатени од истражувачките компании, тие ги користат за испитување во спотските активности и ги користат во физиологијата **(Hug, E., and Dorel, S. 2018)**

**Невро - мускуна активност за време на возење велосипед:** За нашата цел, односно за набљудување на активноста на мускулите за време на возење велосипед ние го избравме **( Astrand 6 minute Cycle Test) 6 минутен субмаксимален ергометриски тест** (опишан погоре). Покрај што се користи за определување на максималната кислородна потрошувачка (VO2 max), тој може да служи за определување на други параметри како во нашиот случај, со помош на електроди поставени на одделните мускули, кои учествуваат во возењето велосипед, може да се измери нивната **мускулна активност** (Електромиографија), т.е невро-мускулниот одговор на одделните мускули – (опишани подолу). Исто така за време на тетсот може да се следи срцевата работа преку целото време на тестот исто и да се набљудуваат и некои метаболитички параметри (ADP :ATP) **(Rothschild, J.A. 2021).**

Нивото на мускулната активност за време на возење велосипед се пресметува со средно квадратичка вредност (RMS-root mean square value) **(Dorel, S. 2006 )** или со интегрирани ЕМГ (EMGi) вредности **(Ericson, S. 1986)**. Важно е да се одбележи, дека по принцип и двете се користат во комбинација **(Basmajian, J.V. and De Luka, C.J. 1985 )**. Со цел да се направи споредба на мускулната активност помеѓу различните мускули и различни субјекти се користи ЕМГ нормализација **(Ericson, S. 1986; Jurasz, M. 2022).** Таа се изразува во средни вредности на пример: средната амплитуда на максималната изометрична контракција, што се прифаќа за 100% или некоја друга референтна вредност – во нашиот случај спрема средната амплитуда од почеткот на загревањето.

**Houtz, S.J. and Fischer, F.J. (1959)** биле првите кои направиле испитување на возењето велосипед со помош на ЕМГ анализа со површни електроди. Тие направиле испитување на сите површни муксули на долните

екстремитети (14 на број), освен на m. soleus, и потоа докажале дека, тие мускули се активираат по определен и координиран пат.

Мускулите, кои најчесто се користат за испитување (со површни електроди) се: Gluteus maximus (Gmax), Rectus femoris (RF), Vastus lateralis (VL) и Vastus medialis (VM), Semimembranosus (SM), Semitendinosus (ST), Biceps femoris (BF, long head), Gastrocnemius lateralis (GL) и Gastrocnemius medialis (GM), Tibialis anterior (TA), и Soleus (SOL). Ние избравме дел од нив опишани подолу во делт (МЕТОДИ)

Во однос на стандардната нормализационна процедура Ericson (1986) се гледа дека, со оптоварување од 120 W (користеќи 54 % од максималната аеробна моќност), се предизвикува ниво на ЕМГ активност от **45%, 44% и 32% от IMVC (isometric maximal voluntary contraction- максимална изометриска контаркција) респективно за VL, VM и SOL (три моно-артикулрани мускули). За би-артикуларните мускули** како RF и GL нивото на електромагнетна активност е пониско (22% и 18% од IMVC).

За време на екстензија во коленото први се активираат VL, VM и RF; на крајот на екстензијата се активираат SM, ST и BF и работат до крај на флексијата во коленото; GL започнува на крај на екстензијата и завршува на крај на флексијата; TA – започнува од средината на флексијата во коленото, а завршува во почетокот на екстензијата. Активацијата на мускулите на долните екстремитети за време на возење велосипед за време на еден циклус зависи од: 1) ризлики во начинот на возење 2) модификации во позицијата на телото и позицијата на стапалото врз педалата **( Martinez, A.C. 2017)** 3) кај некои испитувани лица (2-8 од 12), овие мускули имале 2 различни начини на активација. Од тука произлегува дека ко-активацијата на моноартикуларните агонисти и нивните биартикуларни антагонисти даваат уникатно решение за насоката на силата на возењето **(van Ingen Schenau et al., 1992)**. Мускулниот замор регистриран на електромиографот е изразен со нагло намалување на средната брзина во однос на времето, кое води до зголемување на средната амплитуда и доѓа до слабост на мускулите што води до болки во коленото, можни се и повреди **( Wang, L. 2018).**

## 2. МЕТОДОЛОГИЈА

ЗАДАЧИ: Да се изврши контролен преглед за општата состојба (возраст, тежина, висина) и проценка (пулс и крвен притисок-RR) на испитуваните лица; да се следи работата на срцето за време на испитувањето; да се регистрира (ЕМГ) елрктромиогравска активност на 6-те испитувани мускули (на десна нога) за време на тестот, и да се анализираат во однос амплитуда и фреквенција; да се споредат податоците со претходни испитувања; да се направи корелација помеѓу поединечните мускули;

МАТЕРИЈАЛИ: За испитување на метаболитичките параметри - апарат за пулс и за крвен притисок RR; за електромиографското испитување - површински електроди- Електромиограф; за извршување на Astrand 6 minute Cycle Test - 6 минутен субмаксимален тест - статичен електронски велосипед (со ергометар)-монитор за следење отчукувањата на срцето –Штоперица.

МЕТОДИ: **предмет - ЕМГ електормиогравска анализа за време Astrand 6 minute Cycle Test (6 минутен субмаксимален тест)**: **шест нетренирани жени** ( возраст 23 ± 1 год; висина 157,1 ± 4,4 cm; телесна маса 60,7 ± 6,9 kg;)

Електродите се псотавуваат на мускулите кои ги испитуваме: **1. Vastus lateralis (VL); 2. Rectus femoris (RF); 3. Semitendinosus (ST); 4. Biceps femoris (BF, long head); 5. Gastrocnemius lateralis (GL); 6. Tibialis anterior (TA) - шесте испитани мускули на десната нога** и се прави проверка на сигналот на истите. Потоа се започнув со тестот. Самиот тест се состои от 10 min загревање, 6 min оптоварување и 5 min оправување.

**Загревање 10 мин**: Со почетна моќност **25 W**, брзина **60 rpm**-(revolution per minute) вртежи во минута.

**Оптоварување 6 минути**: 2 минути по загревањето **60 rpm**, асистентот ја **прилагодува моќноста (W)** одредена за испитаникот ја дава командата "оди" и вклучува штоприца.

**Оправување 5 минути**: по 6-те мин лицето продолжува да врти со моќност **25 W и 60 rpm** уште **5 min** - **Асистентот** го забележува почетниот отпор и брзината во протоколот и го забележува пулсот на секоја минута во текот на целиот процес.

**Статистичка обработка:** Податоците се обработени статистички со помош на Prism 3.0 и Microsoft Exel 2007. Пресметана е средна аритметичка вредност **($\bar{x}$)** и стандардно отстапување **(sd)**. **Средната аритметична веричина ($\bar{x}$)** е рамна на сумата од измерените случаи врз бројот на случаите *n.*

$$\overline{X} = \frac{\sum X}{n}$$

**Стандартното отстапување (sd)**.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - \overline{X})^2}{n-1}}$$

**3. РЕЗУЛТАТИ**

Претставени се резултати од мускулната активност за време на возење велосипед (Астарн Римиг 6 минути оптоварувачки тест), приложени се антрпометриските податоци и податоци за обштата состојба на исипитаните лица седна врдност.

**Антропометриски податоци на сите испитани лица-средна вредност:** ( возраст 23 ± 1 год; висина 157,1 ± 4,4 cm; телесна маса 60,7 ± 6,9 kg;)

**Динамика на кардио-респираторните параметри, крвниот притисок и отчукувањата на срцето во мирување на сите испитани лица - средна вреднст:** (mmHg 112/68 ± 12/9 **;** пулс во пауза(bpm) 86±9 )

**Актицавија на мусклите за еден циклус вртење на педалите**

**M.Vastus lateralis (VL)** - се активира прв и е активен од почетокот до крајот на екстензијата во коленото. Амплитудата му е висока и на крајот на фазата се намалува постепено.

**M.Rectus femoris (RF)**- исто така се вклучува во фазата на екстензија, но малку по-рано од VL и со пониска амплитуда.

**M.Semitendinosus(SM)**- се вклучува со ко-активација, т.е. (додека VL и RF се уште активни) и е активен до крајот на целиот циклус на едно вртење на педелата (скоро 95% од времето е активен, но со ниска амплитуда).

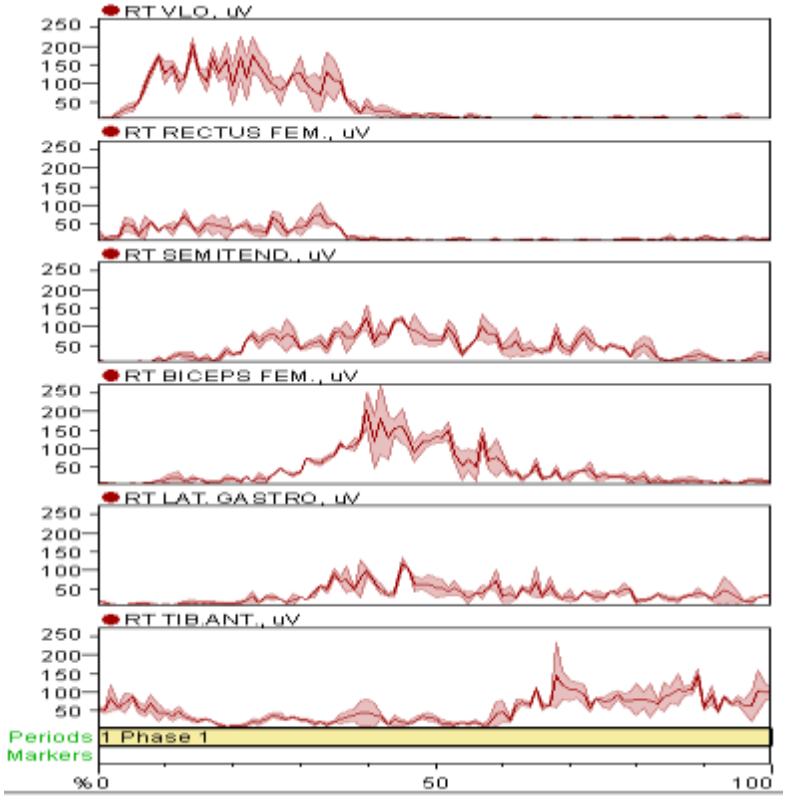
**M.Biceps femoris(BF)**-исто како претходниот мускул, но со нагло покачување на амплитудата и нагло паѓа на крајот.

**M.Gastrocnemius lat(GL)**.- започнува на крајот на екстензијата и завршува на крај на флексијата, преку цело време е со ниска амплитуда.

**M.Tibialis anterior(TA)** – започнува од почетокот на фазата на флексија со висока амплитуда и завршува на почетокот на екстензијата.

**Претставените податоци се усреднени од два циклуса на вртење на педалите на крајот на првата минута од фазата на оптоварување, т.е. пред да настане замор.**

***Фигура 1. Активација на мсукулите за еден циклус вртење на педалите***



**ЕМГ-средна амплитуди на сите мускули кои ги испитуваме за време на возење велосипед средна вредност од сите испитани лица**

***Табела 1. ЕМГ- амплитуда на одделните мускули.***

| (m.m) | Vl | Rf | St | Bf | Gl | Ta |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Време-(min)** | **Амплитуда (Ampl)** | | | | | |
| 0 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| 1 | 0,97 | 0,91 | 0,82 | 0,98 | 1,01 | 0,95 |
| 2 | 0,96 | 0,94 | 0,84 | 1,05 | 0,94 | 0,94 |
| 3 | 0,90 | 1,02 | 1,07 | 1,03 | 1,51 | 0,84 |
| 4 | 0,99 | 1,04 | 0,81 | 0,88 | 1,56 | 0,77 |
| 5 | 1,02 | 0,96 | 1,02 | 0,86 | 1,75 | 0,84 |
| 6 | 1,05 | 1,09 | 0,85 | 0,90 | 1,61 | 1,18 |
| 7 | 0,94 | 1,00 | 0,88 | 0,90 | 1,74 | 0,77 |
| 8 | 1,01 | 1,05 | 1,04 | 0,93 | 1,63 | 0,71 |
| 9 | 0,91 | 0,99 | 0,99 | 0,94 | 1,31 | 0,95 |
| 10 | 2,93 | 2,38 | 1,88 | 2,43 | 2,68 | 1,30 |
| **11** | **3,38** | **2,66** | **1,80** | **2,25** | **2,37** | **1,52** |
| **12** | **3,68** | **3,26** | **1,93** | **2,42** | **2,79** | **1,46** |
| **13** | **4,08** | **3,37** | **1,95** | **2,57** | **2,26** | **1,48** |
| **14** | **4,28** | **3,50** | **2,00** | **2,79** | **2,35** | **1,71** |
| **15** | **4,52** | **3,95** | **2,06** | **3,10** | **2,10** | **1,58** |
| **16** | **4,60** | **4,17** | **2,05** | **3,01** | **1,98** | **1,30** |
| 17 | 1,53 | 1,20 | 1,67 | 1,84 | 0,98 | 1,13 |
| 18 | 1,50 | 1,27 | 1,12 | 1,19 | 1,09 | 0,97 |
| 19 | 1,21 | 1,25 | 0,95 | 1,12 | 1,37 | 0,90 |
| 20 | 1,27 | 1,33 | 0,98 | 0,86 | 1,52 | 0,87 |
| 21 | 1,16 | 1,14 | 1,54 | 1,37 | 1,38 | 0,97 |

**ЕМГ- амплитуди за еден циклус на вртење на педалите на сите испитани мускули, средна вредност од сите испитани лица.**

***Фигура 2. ЕМГ на одделните мускули за време на целото испитување.***

**4. НАОДИ**

Во однос на стандардната нормализациона процедура Ericson (1986) се гледа дека, се предизвикува ниво на ЕМГ активност от **45%, 44% и 32% от IMVC (isometric maximal voluntary contraction) респективно за VL, VM и SOL (три моно-артикулрани мускули). За би-артикуларните мускули** како RF и GL нивото на електромагнетна активност е пониско (22% и 18% от IMVC). Каде што истото може да се види и кај нас од **(Табела 1.во делот РЕЗУЛТАТИ).**

Фреквентната анализа на добиените ЕМГ-изводи, врз основа на динамиката на просечната фреквенција за време на тестот покажува одреден степен на замор кај m.vastus lateralis, m. biceps femoris и m. rectus femoris, додека замор не е забележан кај другите мускули. Заморот веројатно е поврзан со намаленото регрутирање на големите моторни единици.

**5. ЗАКЛУЧОК**

Изведените ЕМГ студии овозможуваат диференцирана анализа на екстензорите и флексорите, вклучени во еден циклус на педалата.

Во оваа студија е претставена сеопфатна анализа на невромускулните параметри кај нетренирани жени за време на оптеретување, како динамиката на ЕМГ-фреквентни амплитуди и спектри. Слични испитувања со ЕМГ активност на сите скелетните мускули кои учествуваат за време на тестот се малку. Тоа претставува интерес и за спортската пракса за овие дициплини, поврзани со тестови за визички напор. Користени се и добро совладани многу методи и техники за работа со современа истражувачка опрема, вештини за анализа, толкување и презантација на добиените податоци.

**ЛИТЕРАТУРА**

Гавријски, В., Стефанова, Д., Киселкова, Е,. & Бичев, К. (2006). Физиологија на човека со физиологија на спорта III. Нови знания Софија.

Пенчева, Н. (2008). ЕКГ-Електрокардиографија, ЕЕГ-Електроенцефалогарфија, ЕМГ-Електромиографија, Благоевград.

Basmajian, J.V., & Deluca, C.J. (1995). Muscles alive. Their functions revealed by electromyography ($5^{th}$ edition).

Hug F., & Dorel S. (2009) Electromyographic analysis of pedaling. Jurnal of Electromyography and Kineziology 19: 182-189 , France.

Gonzalez, M., Malanda, A., Amezqueta, I.N., Gorostiaga, E.M., & Mallor, F. (2010). EMG spectral and muscle power Fatigu during dynamic contractions. Jurnal of Electromiography and Kinesiology 20:333-3240

Stegman, D.F., Blok, J.H., Hermens, H.J., & Roelveld, K. (2000). Surface EMG models: properties and applications. Jurnal of Electromiography and Kinesiology 10:313-326

Swain, R. (1994). Target HR for the development of CV fitness. Medicine & Science in Sports & Exercise, 26 (1), p. 112-116

Córdoval, A., Nuin, I., Fernández, D.L., Latasa, I., & Rodríguez, J.F., (2017). Electromyographic (EMG) activity during pedalling, its usefulness in diagnosing fatigue in cyclists

Wang, L., Wang, Y., Ma, A., Ma, G., Ye, Y., Li, R. & Lu, T. ( 2018). A Comparative Study of EMG Indices in Muscle Fatigue Evaluation Based on Grey Relational Analysis during ll-Out Cycling Exercise

Cycling Exercise Jurasz , M., Boraczyński, M., Wójcik, Z. and Gronek, P. (2022). Neuromuscular Fatigue Responses of Endurance- and Strength-Trained Athletes during Incremental

Hug, F., & Dorel,S. (2018). Electromyographic analysis of pedaling

Rothschild, J.A., Islam, H., Bishop, D.J., Kilding, A.E., Stewart, T. & Plews, D.J. (2021). Factors Influencing AMPK Activation During Cycling Exercise: A Pooled Analysis and Meta-Regression.

# IMPLEMENTING THE BRODY SCORING SYSTEM IN THE EVALUATION OF SEVERITY OF PULMONARY CHANGES IN CYSTIC FIBROSIS ON HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY

**Sonja Nikolova**
Institute of Radiology, Faculty of Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius",
Skopje, North Macedonia, sonikmk@gmail.com

**Abstract:**.This study aims to perform an in- depth evaluation on High Resolution Computed Tomography (HRCT) exams in patients diagnosed with cystic fibrosis(CF), taking into consideration the gravity and prevalence of lung parenchymal findings by implementing the Brody Scoring System (BSS).
We assessed and scored the HRCT exams of 11 patients diagnosed with cystic fibrosis with the mean age of 13, 5 (4 to 23 years old), by using the Brody Scoring System. All 11 patients underwent a HRCT according to appropriate diagnostic protocol on a 64- slice Somatom Definition AS+ Computed Tomograph (Siemens Healthineers, USA) on which we graded the prevalence, severity and extent of several findings in all 6 lobes in central and peripheral locations, including air trapping, peribronchial wall thickening, mucous plugging, bronchiectasis and the most common parenchymal findings like ground glass opacities, consolidation and cysts.
Considering the habitual nature of the disease, bronchiectasis, mucous plugging and peribronchial wall thickening were the most consistent findings, whereas the others were less frequently encountered. The highest Brody score was affiliated with bronchiectasis and mucus plugging. There was a significant statistical difference between variables and predominant location only with mucous plugging and peripheral lung zones and common parenchymal findings were usually located in the upper right lobe, followed by the lower lobes on both sides.
High Resolution Computed Tomography has an important diagnostic role in the timely assessment of prevalence, severity and extent of a spectrum of lung parenchymal changes in cystic fibrosis, whereas by using the readily available semi- quantitative scoring systems, gives an accurate estimation of the clinical status of the patients and predicts complications and unwanted outcomes.
**Keywords:** cystic fibrosis(CF); Brody Scoring System(BSS); High Resolution Computed Tomography(HRCT); air trapping; mucus plugging; bronchiectasis.

## 1. INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is a fatal, perennial genetic disorder in children of Caucasian populations, with an incidence of 1/2500 live births, with a still unrevealed specific cause for a genetic mutation of the CFTR gene (1-6). In recent years the clinical spectrum and severity of symptoms is more diverse, ranging from initial malabsorption to recurrent lower respiratory tract infections, fatty diarrhea or failure to thrive. Most patients suffer fatal outcome due to respiratory complications. Although cystic fibrosis continues to be a serious health risk, recent treatment and management breakthrough resulted in prolonged survival of these patients, with a median age close to 50 years. In 1938, when CF was first described by Dorothy H. Anderson, patients didn't survive their first years of life, but recently in developed countries, the fraction of adult patients exceeds that of children, resulting in higher survival rates (7- 13). Chest x- ray and computed tomography are considered the most valuable and frequently used diagnostic modules in the systematic follow- up of patients with cystic fibrosis since early childhood. Chest CT is a diagnostic gold standard for monitoring the progression of bronchiectasis and detecting air trapping which is defined as a regional low attenuation and reduced perfusion. These CT findings have a positive correlation with the severity of the disease and even more so, they appear before the decline of the pulmonary functions, thus proclaiming the CT as a valuable tool for early detection of developing lung damage (14, 15).
There isn't any study alike conducted in North Macedonia, so we aimed to implement a comprehensive assessment of the severity and prevalence of late lung parenchymal changes in patients diagnosed with cystic fibrosis (CF) by administering the Brody Scoring System (BSS) on High Resolution Computed Tomography (HRCT) exams.

## 2. MATERIALS AND METHODS

We analyzed and scored the HRCT scans of 11 patients diagnosed with cystic fibrosis with the mean age of 13, 5 (4 to 23 years old), by using the Brody Scoring System. All 11 patients underwent a HRCT according to appropriate diagnostic protocol on a 64- slice Somatom Definition AS+ Computed Tomograph (Siemens Healthineers, USA) on which we graded the findings of air trapping, peribronchial wall thickening, mucous plugging, bronchiectasis and the most common parenchymal findings like ground glass opacities, consolidation or cysts, in peripheral and central locations in all 6 lobes of the lungs. HRCT or thin- section CT, refers to a thin slice technique and high frequency

reconstruction algorithms that are used to create comprehensive images of the lung parenchyma with a near isotropic resolution (16, 17). We executed all scans in deep inspiration, including all lung fields from the apex to the base. We didn't perform any expiratory scans due to the ionization exposure as well as the lack of cooperation with most of the young patients.

The 2006- revised Brody Scoring System is a semi- quantitative assessment tool of the prevalence, distribution and extent of bronchiectasis, peribronchial wall thickening, mucous plugging, air trapping and parenchymal involvement in all six lung lobes, on central and peripheral location, by giving them an appropriate score. The BSS score value is ranging from zero to the maximum score value of 243. The HRCT Brody Scoring System (Alen, S. Brody, March 2006) is calculated for all six lobes, using the following prototype (18):

1. Bronchiectasis= (extent in central lung+ extent in peripheral lung)x average size multiplier (range 0- 12); where the average bronchiectasis size is calculated by the sum of the size of largest dilated bronchus+ the average size of dilated bronchi+ 2.
2. Peribronchial wall thickening= (extent in central lung+ extent in peripheral lung)x severity (range 0- 9);
3. Mucous plugging= extent in central lung + extent in peripheral lung (range 0- 6);
4. Air trapping= extent of air trapping x appearance of air trapping (range 0- 4.5);
5. Parenchymal involvement score= extent of dense opacity+ extent of ground glass opacity+ extent of cysts or bulla (range 0- 9).

The extent of all the variables is calculated by giving them an appropriate score: 0= none; 1= 1/3 of a lobe; 2= 1/3 to 2/3 of a lobe and 3= more than 2/3 of a lobe.

## 3. RESULTS

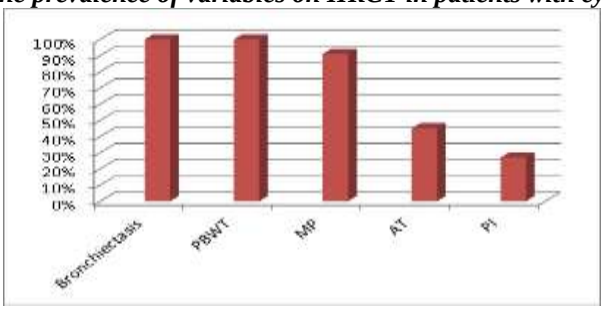
Out of 11 patients that we analyzed, eight (72.7%) were male and three (27.3%) female. The mean CT score for all 11 patients was 75.5± 54.6. Bronchiectasis and peribronchial wall thickening were the most prevalent with 100%, whereas mucous plugging was found in 91%, air trapping in 45% and parenchymal changes in only 27% of all the patients (Table 1, Figure 1). From the total Brody Severity Score of 820 calculated in all 11 patients, bronchiectasis were the most prevalent with a maximum score of 298, peribronchial wall thickening with a score of 241.5, mucous plugging of 196, air trapping 70.5 and the parenchymal involvement significantly less in comparison to the previous, with the score of only 14 (Table 1, Figure 2, 4a-f).

***Table 1. Brody Scores of different variables in all six lobes of patients with cystic fibrosis***

| | URL | ULL | MRL | LINGULA | LRL | LLL | TOTAL SCORE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BRONCHIECTASIS | 67.5 | 64.5 | 64.5 | 43.5 | 29 | 29 | 298 |
| PERIBRONCHIAL WALL THICKENING | 42.75 | 42.75 | 46 | 46 | 32 | 32 | 241.5 |
| MUCUS PLUGGING | 37 | 34 | 37 | 38 | 25 | 25 | 196 |
| AIR TRAPPING | 12.5 | 11 | 10.5 | 9.5 | 13.5 | 13.5 | 70.5 |
| CONSOLIDATION OR GROUND GLASS OPACITY | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 14 |
| TOTAL SCORE | 161.75 | 155.25 | 160 | 140 | 101.5 | 101.5 | 820 |

URL- upper right lobe, ULL- upper left lobe, MRL- medial right lobe, LRL- lower right lobe, LLL- lower left lobe.

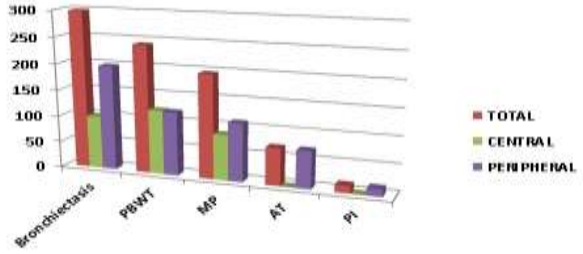
***Figure 1. The prevalence of variables on HRCT in patients with cystic fibrosis***




PBWT- peribronchial wall thickening, MP- mucous plugging, AT- air trapping, PI- parenchymal involvement.

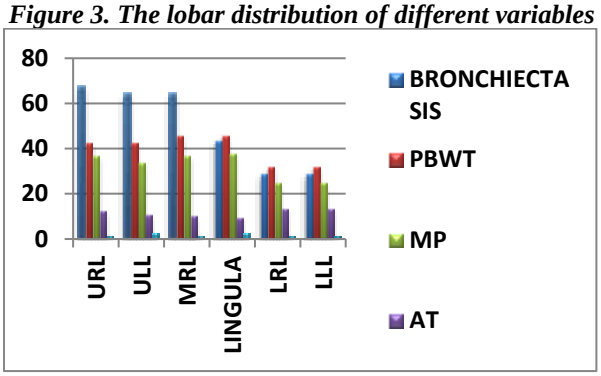
Considering the total score of 820 and subscores by lobar distribution, the procession is as follows, upper right lobe(URL): 67.5> upper left lobe and middle right lobe(URL and MRL): 64.5> lingula: 43> and lower right and left lobes(LRL and LLL):29, which didn't exhibit a significant difference. Bronchiectasis, mucous plugging and air trapping were more frequent in peripheral regions of the lungs (Figure 2 and 3).

***Figure 2. The zonal distribution of different HRCT findings***




PBWT- peribronchial wall thickening, MP- mucous plugging, AT- air trapping, PI- parenchymal involvement**.**

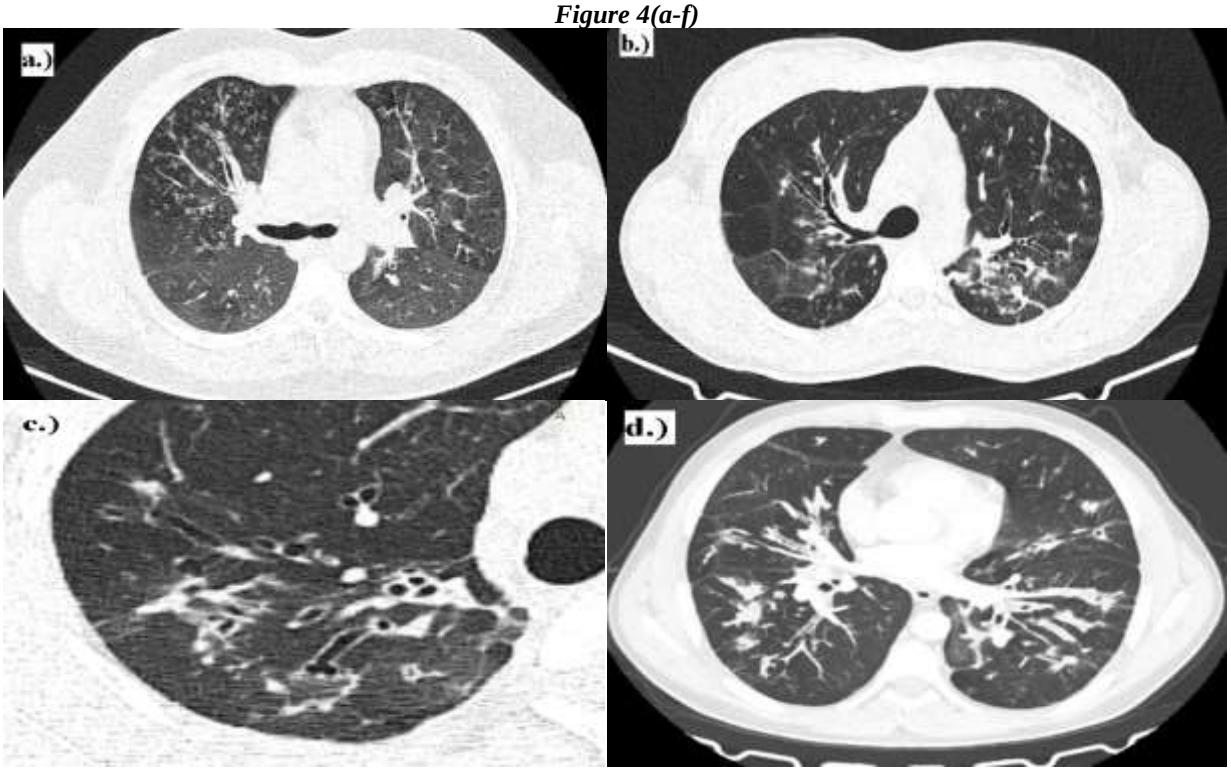
***Figure 3. The lobar distribution of different variables***




PBWT- peribronchial wall thickening, MP- mucous plugging, AT- air trapping, PI- parenchymal involvement, URL- upper right lobe, ULL- upper left lobe, MRL- medial right lobe, LRL- lower right lobe, LLL- lower left lobe.

Bronchiectasis, mucous plugging and peribronchial wall thickening were most frequent in the upper and middle lobes on both sides, whereas the air trapping was commonly found in the lower lobes on both sides as well as the upper right lobe (Table 1, Figure 2).

***Figure 4(a-f)***



a) peribronchial wall thickening, mucous plugging and air trapping in the upper right and left lobes; b) extensive air trapping due to bronchiectasis and peribronchial wall thickening in the upper right and left lobes; c) magnified image of bronchiectasis and peribronchial wall thickening; d) bronchiectasis and mucous plugging in the middle and inferior lobes on both sides; e) mucous plugging and air trapping in the middle and inferior lobes on both sides, more accentuated on the right side; f) air trapping and peribronchial wall thickening in the lower lobes on both sides.

The summary of all HRCT findings by lobar distribution and their scores is given in detail in Table 1 and Figure 3.

## 4. DISCUSSION

CF is recognized as common and fatal genetic disease among Caucasians (1-4). Since there are no early screening initiatives in most of the developing countries, the diagnosis is delayed until older age, when patients are referred to hospitals for recurrent pneumonias that serve as the main reason for extended parenchymal involvement and irreversible lung lesions such as bronchiectasis. Parenchymal involvement is most frequently noted in central and upper lung regions. In this study of 11 patients diagnosed with cystic fibrosis, there was no statistically significant zonal or lobar involvement. The bronchiectasis and peribronchial wall thickening were most prevalent in the upper and middle lobes, whereas the mucous plugging in lingula, upper and middle lobes. The air trapping was most commonly encountered in the lower lobes, and parenchymal involvement presented by consolidation and ground glass opacity in the left upper lobe. All variables were more common in the peripheral regions of the lungs, except the peribronchial wall thickening which was equally distributed in central and peripheral lung regions.

Almost identical results like ours, concerning the gravity and prevalence of bronchiectasis and PBWT in all 6 lobes, were published in a study by Bhalla et al. that included 14 patients with CF between 4 – 10 years old (19). There was no HRCT finding suggesting an exacerbation by atypical pulmonary infection in all 11 patients, and parenchymal involvement consisted of mostly cystic lesions and ground glass opacities, which didn't necessarily exclude it. The air trapping as a finding didn't offer authentic results since all the exams were performed in deep inspiration only, due to the lack of cooperation with the younger patients and the inability to perform a comparative expiratory exams.

## 5. CONCLUSION

High Resolution Computed Tomography is an important diagnostic tool that aids the timely assessment of prevalence and gravity of a spectrum of common, late lung parenchymal changes in patients diagnosed with cystic fibrosis, whereas by using the readily available, semi- quantitative scoring system of Brody, we can achieve accurate estimation of patient clinical status and predict any complications and unwanted outcomes.

## REFERENCES

Baltieri, S. (2014). Evaluation of lung disease progression with CT Brody score in patients with cystic fibrosis (CF).

Behrman, R., & Saunders, W. B.(2004). *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: WB Saunders.

Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge; et al. (2020). The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet. Respiratory medicine*, *8*(1), 65–124.

Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S.; et al. (2005). Cystic fibrosis is no longer an important cause of childhood death in the UK. *Archives of disease in childhood*, *90*(5), 547.

Bhalla, M., Turcios, N., Aponte, V., Jenkins, M., Leitman, B. S., McCauley, D. I., & Naidich, D. P. (1991). Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*, *179*(3), 783–788.

Bortoluzzi, C. F.,Volpi, S., D'Orazio, C. et al. (2014). Bronchiectasts at early chest computed tomography in children with cystic fibrosis are associated with increased risk of subsequent pulmonary exacerbations and chronic pseudomonas infection. *J Cyst Fibros*, 13(5):564-571.

Castellani, C. et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.*17, 153–178.

Drevinek, P., Farrell, P. M., Gravelle, A. M., & Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet. Respiratory medicine*, *8*(1), 65–124.

Goris, M. L., Zhu, H. J., Blankenberg, F., Chan, F., & Robinson, T. E. (2003). An Automated Approach to Quantitative Air Trapping Measurements in Mild Cystic Fibrosis. *Chest,* 123:1655-63.

Gunnell, E. T. et al. (2019). Initial clinical evaluation of stationary digital chest tomosynthesis in adult patients with cystic fibrosis. *Eur. Radiol.* 29, p1665–1673.

Van Straten, M., Brody, S. A., Ernst, C., Guillerman, P. et al. (2020). Guidance for computed tomography (CT) imaging of the lungs for patients with cystic fibrosis (CF) in research studies. *Journal of Cystic Fibrosis.* Vol. 19(2), p176- 183.

Martinez,T. M., Llapur, C. J., Williams, T. H., Coates, C., Gunderman, R., Cohen, M. D. et al. (2005). High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 172(20059):1133–8.

Mayo, J. R. (2009). CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging*., 24, 252-259.

Meltzer, C., Gilljam, M., Vikgren, J., Norrlund, R. R. at al. (2021). QUANTIFICATION OF PULMONARY PATHOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS–COMPARISON BETWEEN DIGITAL CHEST TOMOSYNTHESIS AND COMPUTED TOMOGRAPHY, *Radiation Protection Dosimetry*, Vol.195(3-4), p434–442

Mott, L. S., Park, J., Murray, C. P., Gangell, C. L., de Klerk, N. H., Robinson, P. J., Robertson, C. F., Ranganathan, S. C., Sly, P. D., Stick, S. M., & AREST CF (2012). Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*, *67*(6), 509–516.

Ramsey, B. W., Banks-Schlegel, S., Accurso, F. J., Boucher, R. C., Cutting, G. R., Engelhardt, J. F., Guggino, W. Karp, B., Knowles, C. L., Kolls, M. R., LiPuma, J. K., Lynch, J. J., McCray, S., Rubenstein, P. B., Jr, Singh, R. C., Sorscher, P. K., E., & Welsh, M. (2012). Future directions in early cystic fibrosis lung disease research: an NHLBI workshop report. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *185*(8), 887–892.

Stephenson, A. L., Tom, M., Berthiaume, Y., Singer, L. G., Aaron, S. D., Whitmore, G. A., & Stanojevic, S. (2015). A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *The European respiratory journal*, *45*(3), 670–679.

Stephenson, A. L., Stanojevic, S., Sykes, J., & Burgel, P. R. (2017). The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med* ;46(6 Pt 2):e87–e95.

Verschakelen, J. A. (2010). The role of high-resolution computed tomography in the work-up of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*., 16, 503-510.

Webb, W. R. (2005). Airway disease: Bronchiectasis, chronic bronchitis and bronchiolitis. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology. Philadelphia: PA: Lippincott, Williams and Wilkins; p. 527–37.

# PULMONARY FUNCTION EXAMINATION IN PATIENTS AFTER SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

**Plamena Stoimenova**
Medical University of Plovdiv, Bulgaria, pstoimenova@pathophysiology.info
**Stoilka Mandadzhieva**
Medical University of Plovdiv, Bulgaria, smandadzhieva@pathophysiology.info
**Blagoi Marinov**
Medical University of Plovdiv, Bulgaria, bmarinov@pathophysiology.info

**Abstract:** Covid-19 virus (SARS-CoV-2) came unexpectedly to the world population and affected more than 644 million people (confirmed cases) as of November 24th, 2022. Bulgaria is also among the affected countries with nearly 1,300,000 people of which 38,000 have resulted in death. In the coming years, Covid-19 is expected to have a major impact on the physical, cognitive, mental and social health of those affected, even with a mild form of the disease. A large proportion of patients develop Covid-19-associated pneumonia, which is usually bilateral, interstitial pneumonia, characterized with typical "ground-glass" appearance on CT scan. Autopsies performed on patients who died of severe Covid-19 infection showed the presence of diffuse alveolar damage (present in ARDS), but with a significant prevalence of thrombus formation in the pulmonary capillaries. A significant number of hospitalized patients develop severe Covid-19 pneumonia (evidence of pneumonia, plus one of the following: respiratory rate >30 breaths/min; severe distress syndrome; or saturation (SpO2) ≤93% at rest). They have the need for supplemental oxygen. All these data raise interest about the long-term consequences of this disease.
The aim of the study is to determine the changes in lung function indicators in patients who experienced a severe form of Covid-19 pneumonia.
A total of 35 patients between the ages of 44 and 67, examined between the second and sixth month of the acute illness, took part in the study. All patients were hospitalized with severe Covid-19 pneumonia without evidence of previous lung disease. A low saturation value (Sp02<90%) was reported during the hospital stay and a normal saturation at discharge. In this regard, we performed blood gas analysis of the patients, which showed normal pO2 values.
An objective assessment of lung function can be given by tests such as spirometry and lung diffusion capacity. The largest percentage of patients had disturbances related to damage in the diffusion capacity of the lung. The indicator that undergoes the most serious change after the Covid-19 infection is DLco. It measures the ability of the lungs to transport gas from inhaled air to the erythrocytes in the pulmonary capillaries. The performed spirometry of these patients did not show significant changes of restrictive or obstructive type. A subset of patients underwent a six-minute walk test (6MWT), in which slight desaturation was observed with rapid recovery.
In conclusion, the diffusion capacity of the lungs is severely altered after severe infection with Covid-19 and may serve as an indicator for pulmonary parenchymal recovery.
**Keywords:** Covid-19, Lung function, Diffusion capacity

## 1. INTRODUCTION

Covid-19 virus (SARS-CoV-2) came unexpectedly to the world population and affected more than 644 million people (confirmed cases) as of November 24th, 2022. Bulgaria is also among the affected countries with nearly 1,300,000 people of which 38,000 have resulted in death. In the coming years, Covid-19 is expected to have a major impact on the physical, cognitive, mental and social health of those affected, even with a mild form of the disease. A large proportion of patients develop Covid-19-associated pneumonia, which is usually bilateral, interstitial pneumonia, characterized with typical "ground-glass" appearance on CT scan. (1,2) Autopsies performed on patients who died of severe Covid-19 infection showed the presence of diffuse alveolar damage (present in ARDS), but with a significant prevalence of thrombus formation in the pulmonary capillaries. A significant number of hospitalized patients develop severe Covid-19 pneumonia which requires supplemental oxygen. (3) All these data raise interest about the long-term consequences of this disease.
Although there are studies that demonstrate the changes in lung function and in CT in the short term, data on the duration of these changes are scarce. An objective assessment of lung function can be obtained by examinations such as spirometry and diffusion capacity. The disorders in the largest percentage are related to damage in the diffusion capacity, followed by restrictive disorders and in the smallest percentage - obstructive disorders. (4) The British Thoracic Society recommends pulmonary function assessment three months after discharge in patients who

survived Covid-19 pneumonia with persistent respiratory symptoms and Chest X-Ray abnormalities. (5) Hence the need to follow up patients who have survived Covid-19 in order to receive prompt treatment and rehabilitation.

## 2. METHODS

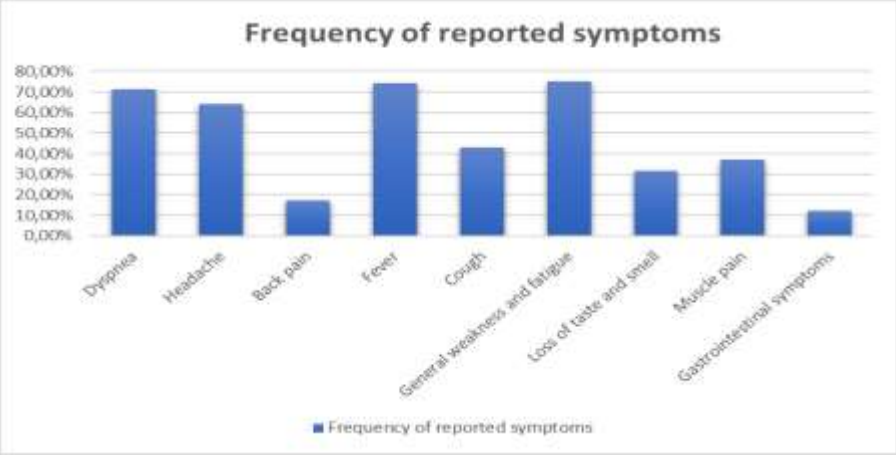
The present study included patients between 44 and 67 years of age who were admitted to St. George Hospital, Plovdiv, Bulgaria between November 2021 and May 2022. All procedures used were approved by the Institutional Ethics Committee at the Medical University – Plovdiv. All patients had evidence of a positive RT-PCR test for Covid-19, the presence of pneumonia on chest X-Ray, and were classified with severe form of the disease (evidence of pneumonia, plus one of the following: respiratory rate >30 breaths/min; severe distress syndrome; or saturation (SpO2) ≤93% at rest).

Patients underwent the following examinations between the second and sixth month after discharge: pulmonary function tests (spirometry and lung diffusion capacity), blood gas analysis, and 6MWT (six minute walking test). Anthropometric data such as height, weight and BMI were analyzed. Pulmonary function testing was performed in the department of Pathophysiology at the Medical University - Plovdiv with "Vyntus™ BODY Plethysmograph" (Vyaire Medical) diagnostic device. The gas mixture used for the diffusion capacity evaluation contained 0.3% CO, 0.3% CH4, 0.3% C2H2, 21% O2, N2-rest. The following indicators were reported: DLco, TLC, slow vital capacity (VC), FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio. An ABL800 FLEX blood gas analyzer (Radiometer) was used for blood gas analysis, and hemoglobin and PaO2 values were recorded.

The 6MWT was performed in a 30-meter corridor with a portable pulse oximeter (Nonin, Pulse Oximeter 2500A) and the following parameters were recorded: SpO2, heart rate, 6-min distance walked, and the modified Borg dyspnea scale score.

## 3. RESULTS

35 patients participated in the study, out of a total of 100 invited (withdrawn from the study due to thromboembolic complications, disability or unwillingness). Their average age was 56.20 years, and 54.3% of them were male. The most frequently observed comorbidities were arterial hypertension (20 patients, 57%), diabetes (12%), cerebrovascular disease (12%). 71.4% of the patients were non-smokers and the mean BMI was 34.06. Inclusion criteria for participation were: severe Covid-19 pneumonia (data of pneumonia, plus one of the following: respiratory rate >30 breaths/min; severe distress syndrome; or saturation (SpO2) ≤93% at rest), positive RT-PCR test for Covid-19, presence of pneumonia on X-ray and need for oxygen administration during hospitalization. Patients most often report the following symptoms: shortness of breath and heavy breathing (71.4%), fever (74.2%), general weakness and fatigue (75%), headache (64.2%), cough (42,8%), loss of taste and smell (31.4%), muscle pain (37.1%), back pain (17%), gastrointestinal complaints (12%). Dyspnea occurs on average on the 6.6th day from the initial symptoms, and part of the patients (28.6%) do not have a subjective feeling of shortness of breath, despite the low saturation measured with a pulse oximeter and the need for oxygen administration. (6,7)




The entire group of patients was overweight (9 patients) and obese (26 patients, 74.3%). There was no significant difference between the mean $SaO_2$ of those who were overweight (78.7%) and those who were obese (78.8%). The obese patients showed greater variability in saturation values ranging from 50% to 91%.

All patients underwent spirometry and lung diffusion capacity testing. One patient was unable to perform the spirometry maneuver due to psychiatric disorder (schizophrenia). Of the remaining 34 patients, 9 had VC<80% (26.4%), FVC<80% had 7 patients (20.5%), FEV1<80% - 8 patients (23.5%).
The most significant deviations were observed in the diffusion capacity of the patients with the main parameter - DLco. Out of 35 patients, one did not perform the maneuver correctly. Decreased DLco values <80% were observed in 25 patients (73.5%). Subjectively, after submaximal effort, patients scored a mean value on the modified Borg scale of 2.61 (SD of 2.44), corresponding to mild to moderate dyspnea. However 25.7% of patients still had severe dyspnea after exercise (Modified Borg Score >4). No significant correlation was found between DLco values and Borg scale score.

***Table 1 Data summary of the patients divided by gender***

| Parameters | | Studied group of patients | |
|---|---|---|---|
| | | **Males n=19** | **Females n=16** |
| Age | (years) | 53.9±8.18 | 58.8±6.59 |
| Height | (centimeters) | 176.5±5.57 | 165.5±6.16 |
| BMI | (kg/m2) | 33.1±6.16 | 35.1±8.28 |
| $sO_2$ after discharge | % | 96.1±1.72 | 94.1±2.79 |
| $sO_2$ at rest (on the 3th month after discharge) | % | 95.0±1.68 | 95.7±1.69 |
| FVC | L | 3.82±0.76 | 2.67±0.74 |
| $FEV_1$ | L | 3.15±0.67 | 2.21±0.60 |
| $MEF_{50}$ | L/s | 4.66±1.85 | 3.11±1.03 |
| $DL_{CO}$ | | 7.8±2.59 | 5.39±2.18 |
| $DL_{CO}$ | %predicted | **75.3±19.8** | **66.7±20.8** |
| KCO | | 1.40±0.34 | 1.34±0.28 |
| KCO | %predicted | 97.7±23.2 | 88.1±19.0 |

The lowest $sO_2$ values during the hospital stay were 78.0±11.9% and at discharge 95.3±1.7%. A 6-minute walking test (6MWD) was performed to assess functional capacity and dyspnea in these patients. The average values of this parameter at rest were 95.0±2.5%, and after 6MWD $sO_2$ decreased to 89.5±3.3%, without significant desaturation and with subsequent rapid recovery.
However, the blood gas analysis of 30 patients shows no changes in the pH and $PCO_2$ but there was a significant decrease in the $PaO_2$ (below 75mmHg) in 50% them.

**4. DISCUSSION**

The SARS-CoV-2 virus has caused much discussion about the course and consequences of this disease. A large number of studies have proven the importance of DLco as an parameter determining lung function after surviving Covid-19 infection. According to a retrospective multi-center cohort study in China, 17% of patients who recovered from SARS, regardless of disease severity, had abnormalities in DLco and CT scan of the lungs 6 months after recovery. (8) Another SARS study of a total of 97 patients that assessed lung function at 3, 6, and 12th month after symptom onset concluded that 23% of the survivors still had a significant decrease in DLco 1 year after symptom onset. (9) Our study confirms the results of all global studies and shows a significant reduction in DLco in the first months after discharge in patients who survived severe Covid-19 pneumonia. The percentage of abnormalities in spirometry is lower (26.4%). Other studies and meta-analyses have reported similar results. R. Torres-Castro et al. (2021) in a meta-analysis found that the main lung function disorders are reduced diffusion capacity, restrictive and obstructive ventilatory disorders, with a significant prevalence of diffusion capacity disorders - 66% of patients after severe infection (4,10,11). In comparison, our study reported a decrease in DLco in 73.5% of patients.
In the present study, no significant correlation was reported between DLco reduction and the modified Borg scale score, but this may be due to the small number of patients included in the study. (12) However, a large percentage of patients still had evidence of severe dyspnea after submaximal exercise (25,7%). This is in support of Fabio Anastasio's study, which evaluated the relationship between the degree of lung damage, lung function parameters and residual symptoms. (13)
The relationship between obesity and the severe course of Covid-19 pneumonia is interesting and important. 74.3% of patients included in our study had a BMI > 30, which shows the significance of this risk factor for the severity of the infection and mortality. This is also confirmed by a meta-analysis from June 3, 2022. including 3,140,413

patients from 167 studies. Obese patients were 1.5 times more likely to be seriously ill and 1.09 times more likely to die than non-obese individuals. (6, 14, 15, 16)

The comorbidities are also a significant factor in the development of Covid-19 infection, with arterial hypertension and diabetes being the most significant. (15, 16)

Our patients required oxygen administration during hospitalization due to the severity of the disease and $sO_2$ below the acceptable minimum (mean values in the range of 78.0±11.9%). At discharge, however, all patients recovered normal sO2 values, which ranged between 95.0±2.5%. In the follow-up of these patients, subsequent measurements of sO2 at rest were within the normal range but after the 6-minute walking test (6MWD), a decrease was reported, that quickly recovered to normal. However, when examining PaO2 through blood gas analysis, a significant decrease in this parameter (values below 75 mmHg) was observed in 15 patients (50%) out of 30 examined.

A publication by Antoniou KM et al. (2022) emphasizes the recommendations based on current sources that encourage respiratory function testing to be done up to 3 months after severe COVID-19. The testing should include static and dynamic pulmonary function parameters, expiratory debits and lung diffusion capacity. DLco has the main role for assessing long-term effects on the respiratory system. (17)

Pulmonary function parameters are a sensitive predictor of patients' long-term status, but should always be considered with caution due to the possibility of comorbidities or damaging effects caused by smoking and atmospheric pollution.

## 5. CONCLUSION

In conclusion, saturation is a valid indicator for oxygen administration during the acute stage of severe Covid-19 pneumonia, but at follow-up its role is variable. From the lung function tests, the most significant are the dynamics of the lung diffusion capacity parameters, which reveals their potential as a predictor at follow-up.

## LITERATURE

Xu Z et al. (2020) *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. Lancet Respir Med 2020; 8: 420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Wang Y et al. (2020) *Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study.* Radiology 2020; in press [10.1148/radiol.2020200843]

World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-93.www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200422-sitrep-93-covid-19.pdf?sfvrsn=35cf80d7_4

Torres-Castro R et al. (2021) *Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* Pulmonology. Jul-Aug;27(4):328-337. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.

George PM et al. (2020) *Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia.* Thorax. 2020;75(11):1009–1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314.

Zhou F et al. (2020) *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet 2020; 395: 1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Martin J. Tobin et al. (2020) *Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians.* Published online 2020 Aug 1. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP

Hui D.S. et al. (2005) *Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors.* Thorax. 2005; 60: 401-409

Hui D.S. et al. (2005) *The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors.* Chest. 2005; 128: 2247-2261

Xiaoneng Mo et al. (2020) *Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge.* Published online 2020 Jun 18. doi: 10.1183/13993003.01217-2020

Yu-miao Zhao et al. (2020) *Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery.* Published: July 14, 2020 doi: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463

Pierachille Santus et al. (2020) *Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home.* Published online 2020 Oct 13. doi: 10.4081/mrm.2020.713

Anastasio F et al. (2021) *Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life.* Eur Respir J 2021; 58: 2004015 doi: 10.1183/13993003.04015-2020

Romil Singh et al. (2022) *Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression.* Published online 2022 Jun 3. doi: 10.3389/fendo.2022.780872

Fei Zhou et al. (2020) *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study* Published: March 11, 2020 doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Irawaty Djaharuddin et al. (2021) *Comorbidities and mortality in COVID-19 patients* Published online 2021 Dec 17. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085

Antoniou KM et al. (2022) *European Respiratory Society statement on long COVID follow-up.* Eur Respir J.;60(2):2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021.

# PRIMARY HEALTH CARE IN BULGARIA - REVIEW

**Teodora Dimcheva**
Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, teodora.dimcheva@mu-plovdiv.bg

**Abstract:** The key to a successful organization and high quality each health care systems is the optimization of their sources. The priority place and role of the primary care are undeniable and officially recognized. The establishment of the primary care requires political will, a legislation base, public commitment, and financially fundings. The primary health care is not only the first stage in medical care, but also creates new doctor-patient relationships, new ethical issues, and a new health culture. Directly reflects of the economic, socio-political, and cultural history of the society. The concept of primary health care (PHC) evolved during the 1970s, influenced by and influencing the basic needs approach to social development. It explicitly outlined a strategy that respond more equitably, appropriately, and effectively to basic health care needs and also address the underlying social, economic, and political causes of poor health. Certain principles are to underpin the PHC approach, namely, universal accessibility and coverage based on need; comprehensive care with the emphasis on disease prevention and health promotion; community and individual involvement and self-reliance; intersectoral action for health; and appropriate technology and cost-effectiveness in relation to the available resources. Some of the changes required include the redistribution of existing resources (financial, material, and human) for health; a reorientation and a broadening of the skills of health personnel to enable them to respond to the challenges of implementing PHC and to work in teams as well as with other sector professionals and communities; and improved design, planning, and management of the health system to facilitate greater community involvement, intersectoral collaboration, and decentralization.
This article aims to present in a historical aspect the development of primary health care in Bulgaria, its organization and functioning.
**Keywords:** primary medicine; general practitioners (GP`s); health care policy; health care reform; health care legislation

# ПЪРВИЧНАТА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ В БЪЛГАРИЯ – ОБЗОР

**Теодора Димчева**
Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив, teodora.dimcheva@mu-plovdiv.bg

**Резюме:** Успехът на здравеопазната система, нейната организация и качество, във всяка държава, може да се разглежда като стратегия за оптимизиране на ресурсите в нея. В съвременните здравни системи приоритетното място и роля на първичната медицинска помощ (ПМП) са неоспорими и официално признати. Изграждането на първичната медицинска помощ изисква политическа воля, законова база, обществена ангажираност и финансиране. Първичната медицинска помощ е не само и просто първи етап в медицинската помощ, но създава и нови отношения лекар – пациент, нови етични проблеми и нова здравна култура. Пряко отразява икономическата, социално-политическата, културалната история на обществото. Концепцията за ПМП се развива през 70-те години на миналия век, повлияна и оказвайки влияние върху основните потребности към социалното развитие. Тя ясно очертава стратегийте за развитие на здравните системи, които трябва да отговорят по-справедливо, подходящо и ефективно на основните нужди от здравеопазване, също така да се справят и с основните социални, икономически и политически причини за лошо здраве. Определени принципи подкрепят подхода на ПМП, а именно универсална достъпност и покритие въз основа на нуждите; цялостна грижа с акцент върху превенцията на заболяванията и промоцията на здравето; общностно и индивидуално участие и самостоятелност; междусекторни действия за здраве; и подходяща технология и рентабилност по отношение на наличните ресурси. Някои от необходимите промени включват преразпределение на съществуващите ресурси (финансови, материални и човешки) за здравеопазване; преориентиране и разширяване на уменията на здравния персонал, за да им се даде възможност да отговорят на предизвикателствата на ПМП и да работят в екип, както и с други професионалисти в сектора и общността; и подобрен дизайн, планиране и управление на здравната система за улесняване на по-голямо участие на общността, междусекторно сътрудничество и децентрализация.

Настоящата статия има за цел да представи в исторически аспект развитието на първичната здравна помощ в България, нейната организация и функциониране.
**Ключови думи**: първична медицинска помощ; общопрактикуващи лекари; здравна политика; здравна реформа; здравно законодателство

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Исторически приоритетът на първичната медицинска помощ се наложи след приемането на концепцията и стратегията на Световната здравна организация (СЗО) през 1978 г. на световната конференция в Алма Ата. Отправна точка е определението от конференцията – „Основна здравна помощ, базираща се на практически, научно обосновани и социално приемливи методи и технологии, които са универсално достъпни за индивидите, техните семейства и обществото, като тази помощ се оказва при пълното участие на населението, в рамките на разходите, които обществото и страната могат да си позволят на всеки етап от своето развитие. Тази помощ се осъществява на нивото на първия контакт на индивида, семейството и обществото с националната система на здравеопазване, приближавайки в максимална степен здравната помощ до местоживеене и месторабота, като същевременно представлява първият по важност елемент от един непрекъснат здравеопазен процес“ (WHO, 1978).

Забелязва се ясен фокус върху първичната медицинска помощ, като приоритет в политиките на много държави, както и укрепване на услуги за първична медицинска помощ в реформите за здравеопазване в Европа. Причините за промяна и прилаганите стратегии не са сходни в отделните части на Европа. Въвеждат се протоколи, основани на доказателствата; подобрява се академичната основа; въвеждат се финансови стимули за пациентите или доставчици, за да се стимулират дългосрочните взаимоотношения между медицински специалисти и пациенти (Concerned Action Committee of Health Services Research for the European).

Първичната медицинска помощ се влияе от финансови бариери за консултации и географска достъпност. Националните различия се запазват, тъй като фокусът на здравните политики е не толкова уеднаквяване на структурите, колкото е във връзка със споделените ценности на солидарност, равенство и достъпност на медицинските услуги.

От 80-те години на миналия век започват да се натрупват проучвания в областта на първичната медицинска практика. През 1985 г. в Европейската икономическа общност се прави първо проучване Concerted Action Committee on Health Services Research /COMAC-HSR/ (Kringos et al. (2010), програмата финансира първия общоевропейски семинар по обща практика през 1987 г., както и проучвания на връзките на ОПЛ с медицинските специалисти и болници в 12 страни European Study of Referrals from Primary Care to Secondary Care, финансирано от тази програма (WHO, 1987).

Друго проучване, свързано с връзката между особеностите на националната здравна система и доставката на грижи в общата практика, един важен аспект на ПМП, и който се счита за първото проучване на европейско равнище е European Study of General Practitioners’Task Profiles (Boerma, 1997). Прави се сравнителен обзор на разнообразието в организацията на общата практика в Европа.

В различните страни линията между първичната медицинска помощ, специализираните грижи, общественото здраве и социалните грижи не е отявлена, т.е. в някои от тези страни професионалистите, които са част от първичната медицинска помощ работна сила, не са такива в други страни.

Съществуват различни конфигурации на ПМП в рамките на Европа, произтичащи от многообразието на основни потребности в общността. Но няма единен източник на информация, който дава основна информация за организацията и предоставяне на основни услуги. Не се инвестира в събирането на надеждни и валидни данни за функционирането на първична медицинска помощ, база за актуална сравнителна информация за първичната медицинска помощ (Boerma, 2003).

Наличието на осезаем политически интерес към първичната медицинска помощ, не е подкрепен с достатъчни финансови средства, информационна инфраструктура, за да се реализира системно наблюдение, анализ на първичната медицинска помощ.

Липсата на съпоставима информация в първичната медицинска помощ в Европа, като цяло, пречи на оформянето на политика за идентифициране на силните черти или подобряване на функционирането на първична медицинска помощ, както и за промяната на силата на първична медицинска помощ между страните.

## 2. ИЗЛОЖЕНИЕ

В България продължение на повече от 40 години системите за болнична и извънболнична помощ се изграждат на основата на държавно-планов модел.

Първите идеи за вида реформи у нас се появяват още в началото на демократичните промени в страната и особено след възстановяването на Българския лекарски съюз (БЛС).
През 90-те години на миналия век се реализира политическата воля за радикални промени на съществуващия модел и устройство на здравната система.
В политическите програми /1991 – 1997 г./ на основните политически партии се предлагат „решения“ за реформи – от незначителни до радикални промени. Тези промени са свързани с доктрината за демократичното социално, пазарно здравеопазване.
Образът на реформата е очертан едва през периода – 1997 – 2001 г. и като една сложна политическа и държавна дейност, включва конкретни елементи - проект (промените, които трябва да се направят и пр.), инструментариум (за извършване на промяната са нужни закони и подзаконови нормативни документи), план (нужна е последователност на провеждане на дейностите) .
Предвид това се създават основни правни инструменти за нейното извършване - законите за здравното осигуряване и лечебните заведения, Закон за здравето, Закон за професионално – съсловните организации на лекари и стоматолози, Закон за съсловната организация на магистър-фармацевти, Закон за съсловната организация на медицинските сестри, акушерките и асоциираните медицински специалисти, Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, Закон за контрол върху наркотичните вещества и прекурсорите и пр.
Функционирането на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) започва през 1999 г. с предмет на дейност задължително здравно осигуряване в Република България, което е и една социална здравна защита на населението, носеща пакет от здравни услуги на всеки гражданин.

**Регулаторна рамка на ПМП**

Реформата в първичната медицинска помощ започна с лекарите от участъковата система, които въпреки познанията си в областта предимно на вътрешните болести и педиатрията, не притежаваха достатъчна компетентност за извършване на новия вид дейности, включени в съдържането на общата медицинска практика.
В този смисъл специализацията по обща медицина се превърна в един от важните фактори за успех на реформата в първичната медицинска помощ, но поради нормативни, организационни и икономически причини процесът на специализацията протича изключително бавно.
Организацията на ПМП в България е определена в Закона за лечебните заведения от 1999 г. В него са отразени основните изисквания, предвид видовете практики, регистрация на практиките, дейностите извършвани от практикуващите лекари.
Промените в извънболничната помощ, както и в спешната помощ, са с най-радикален характер. На практика изцяло променят визията на първоначалния модел.
На практика ПМП се явява ядрото на реформата, ядрото на „първа линия“ - основният показател за реформираното здравеопазване в България.
Общопрактикуващите лекари са натоварени с множество функции, посредством възложените им задължения и отговорности, да бъдат и „пазачи“ входа на здравната система.
Тези лекари работят самостоятелно или формират екипи и финансирането по линията на задължителното здравно осигуряване, т.е. финансираният по линията на задължителното здравно осигуряване пакет дейности е определен в Наредба №40/24.11.2004 г., която е част от Националния рамков договор.
Основните, извършвани дейности, са регламентирани в Закон за лечебните заведения, а основният пакет от дейности включва:

- здравно-информационни - запознаване на пациента с неговите права и задължения, организацията и дейности, извършвани, съгласно медицинския пакет;
- промоция на здравето – оценка на здравните проблеми, преконцепционна консултация, семейно планиране и пр.;
- профилактика на здравето – контрол по изпълнението на различни програми, оценка на рискови фактори, оценка на вредни навици, профилактични дейности, съобразно национални здравни програми, профилактични прегледи на деца до 18 г. и бременни, съобразно наредба на Министерство на здравеопазването и др.
- диспансеризация – съгласно Наредба №39/ 2004 г. за профилактична дейност и диспансеризация, активно медицинско наблюдение на бременността и др.;
- контрол на инфекциозните заболявания – съгласно установените изисквания в нормативната уредба, извършване на имунизации и др. (Наредба №15/2005 г. за имунизациите в РБългария);

- диагностично-лечебна дейност – първичен основен преглед, вторични прегледи (предвид един и същи проблем), медицинска помощ при спешни състояния до пристигане на екип от ЦСМП или хоспитализация, медицинска помощ в дома на пациента, медицински манипулации и лечение, координация и насочване към лаборатории, инструментална диагностика и др.;
- други дейности, свързани с диагностиката и лечението на болни – насочване за планова консултация, планова хоспитализация, телефонни консултации;
- експертизна дейност – предбрачна медицинска експертиза, експертиза преди постъпване на работа, в т.ч. и за професии на специален режим, експертиза за временна неработоспособност, поради болест, насочване на медицинска експертиза към ЛКК (Лекарска консултативна комисия), подготвяне на документи за представяне на ТЕЛК.

Възможно е различно класифициране на обхвата на дейностите в ПМП. Например:

- оказване на неотложна помощ, педиатрични грижи, здравословни проблеми при жените, психо-социални проблеми;
- манипулации и малка хирургия;
- управление на болестта при пациенти с хронични заболявания;
- дейности от превантивна медицина и здравно образование.

Атрибутите, които отличават общата практика са, предвид осъществяване грижата за пациента за по-продължителен период от време, независимо от наличие или отсъствие на проблем и изграждащото се взаимоотношение в дългосрочен план – лекар –пациент, взаимно доверие, лоялност, отговорност. От друга страна се извършва координация на грижите, взаимодействие с различен тип тесни специалисти, институции и организации. Не осъществяването на подобна координация води до фрагментиране на грижите, което рефлектира върху качеството на медицинските услуги и ясно може да бъде забелязано при управлението на пациенти с хронични заболявания, особено мултиморбидните (Наредба № 41 за утвърждаване на „Медицински стандарти по Обща медицинска практика“, Обн. ДВ. бр.1 от 2006 г.).

Поради особения публичен характер и значение на първичната извънболнична медицинска помощ, нейната дейност се заплаща основно от фондовете на задължителното здравно осигуряване и в някои страни от ЕС от държавата.

В нашата страна НЗОК е основен източник на финансиране на ПИМП.

През последните години от бюджета на НЗОК се заделя постоянно само по 6-7% (169 млн. лв. за 2019-2020 г.).

Недостатъчното финансиране е основна причина за по-голяма част от проблемите в първичната медицинска помощ и в този смисъл неговото подобряване има ключово значение за функционирането на ПМП в страната.

**Организация на първичната медицинска помощ**

Заведенията за първична медицинска помощ представляват специализирани здравни институти, в които работят общопрактикуващите лекари.

В световната практика са се утвърдили три типа заведения за първична медицинска помощ:

1. Индивидуални практики за първична медицинска помощ (амбулатория);
2. Групови практики за първична медицинска помощ (амбулатории);
3. Здравни центрове за първична медицинска помощ.

Заведенията за първична медицинска помощ могат да имат частен, публичен или държавен статут, в зависимост от собствеността на ресурсите и системите за финансиране (бюджетно, здравноосигурително, непосредствени лични заплащания и др.). Създаването на тези здравни заведения става съобразно определени правила и норми, включени в различни закони. Те са специални за лечебните заведения и общи за разкриването и дейността на икономическите субекти (Иванов Г., 2012; Иванов Л. и колектив 2012).

В България разкриването на заведения за първична медицинска помощ, както и тяхната дейност, става по правилата и нормите на Законите за: лечебните заведения, здравното осигуряване, здравето и Търговския закон.

Индивидуалните практики за първична медицинска помощ работи – един лекар, подпомогнат от малък основен екип, обслужващ хората, които са го избрали. Обикновено броят им стига средно до 1500 - 2000 души. В известна степен, това е резултат от възрастовата структура и териториалното разпределение на населението (напр. преобладаване на възрастово население или малки деца, планински райони, лоша пътна инфраструктура).

Груповата медицинска практика за първична медицинска помощ е сдружение от няколко общопрактиуващи лекари, като всеки обслужва хората от общността, които са го избрали.

Предимството на груповата практика е при съвместната работа, по-пълноценно да бъдат използвани материалните ресурси (помещения, апарати). Възможност за създаване на разширени екипи от персонал, в различни области – рехабилитатор, диетолог, рецепционист и пр. При груповите практики е по-лесна организацията и взаимозаменяемостта и по този начин осигуряване на непрекъснато медицинско обслужване.

По данни на Националния статистически институт в края на 2018 г. на един общопрактикуващ лекар се падат средно по 1667 пациенти. През 2017 г. броят на пациентите на един личен лекар е бил средно със 100 по-малко. Най-много от тях работят в София – 797, като всеки има средно 1666 пациенти. Най-добра е осигуреността с лични лекари в Плевен, където средният брой пациенти на един лекар е 1144. Най-нисък е резултатът по този показател в Кърджали, където на един личен лекар се падат средно 2591 пациенти.

Здравните центрове за първична медицинска помощ са заведения, в които освен общопрактикуващи лекари, работят и лекари от някои основни специалности (акушер-гинеколози, педиатри и пр.). Разкрити са малки диагностични сектори като клинична лаборатория, образна диагностика и пр. В страни, като Великобритания, Австралия и др., заведенията за първична медицинска помощ се интегрират, обединяват се в „тръстове“ и така се представят пред публичните и професионалните организации, както и пред държавата.

Новият статут на лечебните заведения, установен след реформата в здравеопазването у нас, им предоставя юридическа и финансова самостоятелност. Приетите здравни закони определят нова номенклатура на лечебните заведения.

Заведенията за първична медицинска помощ в РБългария се регистрират в Търговския регистър (съобразно Търговския закон) след което подлежат на регистрация в Районна здравна инспекция (РЗИ). Тази процедура започва с подаване на заявление, към което се прилагат документи, описани в чл.40 от Закона за лечебните заведения.

От 2019 г. по Закона за лечебните заведения ( Чл. 7 б. (Нов - ДВ, бр. 102 от 2018 г., в сила от 01.01.2019 г. на ЗЛЗ) (1) Изпълнителна агенция "Медицински надзор") Изпълнителна агенция „Медицински надзор“ извършва регистрацията на лечебни заведения за извънболнична помощ при условие, че отговарят на редица изисквания, включително и на медицинските стандарти по обща медицина (чл.6, чл.6а от ЗЛЗ) одобрени от Министерство на здравеопазването. РЗИ – контролира тази дейност по места.

Според Търговския закон на нашата страна индивидуалните амбулатории за първична медицинска помощ се регистрират като еднолични фирми (еднолични търговци) със собственик общопрактикуващия лекар. Еднолично дружество с ограничена отговорност (ЕООД) е значително по-удобна форма за дейността, свързана често с данъчно облагане, но особено с отговорността за задължения на бизнеса.

Центровете се регистрират като търговски дружества, т.е. най-често дружества с ограничена отговорност (ООД).

Груповите амбулатории за първична медицинска помощ се регистрират като събирателни дружества или дружества с ограничена отговорност (ООД).

ООД или ЕООД е най-благоприятната и лесна за управление правна форма на дружество у нас.

Не е маловажно и да се спомене определянето на името на вече създадената фирма, защото според Закона за лечебните заведения, в името на фирмата задължително се включва точно обозначаване на вида на лечебното заведения и предметът на дейност, които е ограничен в рамките на специфичната дейност. Например "Амбулатория за извънболнична първична помощ",, с предмет на дейност: Амбулаториите за първична или специализирана извънболнична помощ могат да извършват диагностика, лечение, рехабилитация и наблюдение на болни; консултации; профилактика; диспансеризация; да предписват: лабораторни и други видове изследвания; извършването на медицински дейности и манипулации под техен контрол и отговорност; лекарства, превързочни материали и медицински пособия; извършват дейности по здравна промоция и профилактика, включително профилактични прегледи и имунизации. Регистрация в Районните здравни инспекции“.

В някои от европейските държави, като Финландия и Швеция и др. например, практиките за първична медицинска помощ се разкриват от общините, а общопрактикуващите лекари са наети служители (Иванов Г., 2012).

Съществен елемент е Медицинският стандарт за обща медицинска практика в България дава редица насоки за оценяване на качеството на първичната медицинска помощ. В документи е дадено определение на термините „обща медицина“ – с което се обозначава самостоятелна медицинска специалност, и „обща медицинска практика“ – специфична медико-социална дейност и вид лечебно заведение (синоним на практика за първична медицинска помощ).

Стандартите включват показатели, свързани със структурата на практиката – материална база, оборудване, персонал, професионална компетентност; обхват на услугите, стандарти по извършване на дейността (процесите) и такива за ефекти върху здравното състояние и удовлетвореността на пациентите (т.е. резултатите).
Стандартите са ориентирани към качеството на индивидуалната работа на ОПЛ и на условията за нейното извършване.
Значението на стандартите е насочено в две направления: всеки ОПЛ да направи структурна самооценка на своята практика и подготовка на условия за въвеждане на акредитация в системата на първичната медицинска помощ, като основна технология за измерване оценка на качеството.
Това, което е необходимо за всяка обща медицинска практика е да притежава „качества“, с което се гарантира осигуряването на първоначална, продължителна, цялостна, координирана медицинска помощ за всички индивиди, семейства и общности, при биомедицинско, психологическо, социално и природно разбиране за здравето.

**3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Въпреки, че към настоящия момент в нашата страна все още има достатъчен брой ОПЛ за осигуряване на съвременна първична извънболнична медицинска помощ, съществуват и отрицателни явления, които повлияват върху избора на тази специалност:
Интересът на младите лекари за професионална кариера в ПМП е изключително малък.

- Само 1% от ОПЛ са под 30 г., средната възраст е 51 г. - най-висока в сравнение с останалите групи лекари и почти 10% от тях са в пенсионна възраст или пенсионери.
- При тази възрастова структура, поради процесите на естествено отпадане, броят на ОПЛ в следващите 10 години ще се намали с близо 50%.
- Към това трябва да се добави, че около 40-50% от ОПЛ имат прояви на тежка степен на синдрома на изпепеляване (бърнаут синдром), което сериозно увреждa здравното състояние на тези лекари.

В момента съществуват множество административни регулации, забрани и ограничения, които сериозно препятстват работата на ОПЛ за постигане на високо качество и висока ефективност. Тяхното намаляване или пълно отстраняване ще създадат възможности за подобряване на качеството на диагностиката и лечението, на мониторинга на болните с хронични заболявания, ускоряване на процеса на медицинската помощ и др.
Първичната медицинска помощ трябва да се превърне в „атрактивна професионална област” за лекарите и икономически приемлива, което налага и ново здравно-политическо отношение отстрана на държавата и професионалната организация на лекарите.

**ЛИТЕРАТУРА**

Закон за здравето. Обн. ДВ. бр.70 от 2004 г., в сила от 30.06.2021 г.
Закон за здравното осигуряване. Обн. - ДВ, бр. 70 от 1998 г., изм., бр. 101 от 27.12.2019 г.
Закон за контрол върху наркотичните вещества и прекурсорите. Обн. ДВ. бр.30 от 02.04.1999 г., изм. и доп. ДВ. бр.84 от 12 Октомври 2018 г.
Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. Обн., ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., в сила от 11.12.2020 г.
Закон за лечебните заведения. Обн. ДВ. бр.62 от 1999 г., изм.и доп. ДВ. бр.84 от 12 Октомври 2018 г.
Закон за съсловната организация на магистър-фармацевтите. Обн. ДВ бр. 75 от 2006 г., изм. и доп. ДВ. бр.64 от 13 Август 2019 г.
Закон за съсловните организации на лекарите и лекарите по дентална медицина. Обн. ДВ бр. 76 от 2005 г., бр. 39 от 20.05.2011 г.
Закон за съсловните организации на медицинските сестри, акушерките и асоцииранте медицински специалисти на зъботехниците и на помощник-фармацевтите. Обн. ДВ бр. 91 от 2018 г., изм. и доп. ДВ. бр.85 от 2 Октомври 2020 г.
Иванов, Г., Димитрова Д. (2012) Въведение в общата медицина и общата медицинска практика. София, Национално сдружение на общопрактикуващите лекари в България (НСОПЛБ); 61-215.
Иванов Л., Иванов Г., Димитрова Д., Киров Л., Иванова Н., Петрова Зл. и съавтр. (2012) Бяла книга за здравеопазване основано на стойности. София, Бълг. асоц. на търговците на мед. Изделия; 250-259.
Наредба № 15 за придобиване на специалност Обща медицина от общопрактикуващи лекари, Обн. ДВ. бр.63 от 2008 г.
Наредба № 39 за профилактичните прегледи и диспансеризацията, Обн. ДВ. бр.106 от 2004 г., изм.

ДВ. бр.101 от 28 Декември 2010 г.
Наредба № 40 за определяне на основния пакет от здравни дейности, гарантирани от бюджета на НЗОК, Обн. ДВ. бр.112 от 2004 г., изм. ДВ. бр.97 от 9 Декември 2011 г.
Наредба № 41 за утвърждаване на „Медицински стандарти по Обща медицинска практика“, Обн. ДВ. бр.1 от 2006 г.
Национален статистически институт (НСИ). Лекари по специалности в лечебните и здравните заведения на 31.12. по статистически райони и области. Available at: https://www.nsi.bg/bg/content/3316/%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B8-%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB
Търговски закон, Обн. - ДВ, бр. 48 от 18.06.1991 г., в сила от 01.07.1991 г., доп. ДВ. бр.25 от 29 Март 2022 г.
Boerma WG, van der Zee J, Fleming DM. (1997) Service profiles of general practitioners in Europe. European GP Task Profile Study. Br J Gen Pract., 47(421):481-6.
Boerma Wienke G.W. (2003) Profiles of General Practice in Europe. An international study of variation in the tasks of general practitioners NIVEL. Available at: https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/profiles-of-general-practice-in-europe.pdf
Kringos DS, Boerma WG, Bourgueil Y, et al. (2010) The European primary care monitor: structure, process and outcome indicators. BMC Fam Pract.; 11:81.
The European study of referrals from primary to secondary care. (1992) Concerned Action Committee of Health Services Research for the European Community. Apr Occas Pap R Coll Gen Pract.;(56):1-75.
World Health Organization. (1978) Declaration of Alma-Ata. Available at: https://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf

# KNOWLEDGE OF ANALYTICAL PRINCIPLES IN LABORATORY HEMATOLOGY AND THEIR RELATION TO THE MOST COMMON ERRORS IN THE PRE-ANALYTICAL STAGE

**Ivelina Dobreva**
Trakia University –Medical College, Stara Zagora, Republic of Bulgaria, ivelinadob@abv.bg
**Pavlina Teneva**
Trakia University –Medical College, Stara Zagora, Republic of Bulgaria, pl.teneva@abv.bg

**Abstract:** Analytical principles in the clinical laboratory have been adopted by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, the Institute for Clinical and Laboratory Standards, the International Committee for Standardization. They are described and approved as an appendix to the Medical Standard "Clinical Laboratory" by regulation of the Minister of Health.
The main goal of laboratory tests is to obtain reliable results, which are a real assessment of the true values and bring useful information about the patients state of health. The reliability of a laboratory result is a function of a large number of factors that, by different mechanisms, influence the final result. These factors are grouped in several directions, one of them includes before the analytical stage in which they fall - taking, storing and transporting the biological material.
One of the most common mistakes when obtaining the biological material for hematological studies is clotted blood. Blood for blood count or hematological tests is taken with monovet with anticoagulant EDTA, keeping a certain blood-anticoagulant ratio, well mixed. The biological material thus obtained is examined with the help of a hematological analyzer or a counter for blood pictures- the concentration of hemoglobin, the number of blood cells in a volume of blood, etc. is examined. The analytical principles of these analyzers imply the use of properly taken biological material, clotted blood gives inaccurate results, there is also a risk of blocking the analyzer.
**Keywords:** analytical principles, stages, results.

# ПОЗНАВАНЕ НА АНАЛИТИЧНИ ПРИНЦИПИ В ЛАБОРАТОРНАТА ХЕМАТОЛОГИЯ И ВРЪЗКАТА ИМ С НАЙ-ЧЕСТИТЕ ГРЕШКИ В ПРЕДАНАЛИТИЧНИЯ ЕТАП

**Ивелина Добрева**
Тракийски уневерситет – Медицински колеж Стара Загора, ivelinadob@abv.bg
**Павлина Тенева**
Тракийски уневерситет – Медицински колеж Стара Загора, pl.teneva@abv.bg

**Резюме:** Аналитичните принципи в клиничната лаборатория са възприети от Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина, Института за клинични и лабораторни стандарти, Международния комитет по стандартизация. Описани са и утвърдени като приложение към Медицински стандарт „Клинична лаборатория“ с наредба от министъра на здравеопазването.
Основната цел на лабораторните изследвания е получаването на достоверни резултати, които са реална оценка на истинските стойности и носят полезна информация за здравословното състояние на пациента. Достоверността на лабораторния резултат е функция от голям брой фактори, които по различни механизми оказват влияние върху крайния резултат. Тези фактори се групират в няколко направления, едно от тях включва преданалитичния етап в който попадат – вземане, съхраняване и транспортиране на биологичния материал.
Една от най-честите грешки при получаване на биологичния материал за хематологични изследвания, това е съсирена кръв. Кръв за кръвна картина или хематологични изследвания се взима с моновета с аникоагулант ЕДТА като се спази определено съотношение кръв-антикоагулант, добре размесена. Така получения биологичен материал се изследва с помощта на хематологичен анализатор или брояч за кръвни картини – изследва се концентрация на хемоглобин, брой кръвни клетки в обем кръв и др. Аналитичните принципи на тези анализатори предполагат използването на правилно взет биологичен материал, съсирената кръв дава неточни резултати, има риск и от запушване на анализатора.
**Ключови думи:** аналитични принципи, етапи, резултати.

**1. ВЪВЕДЕНИЕ**

Аналитичните принципи в клиничната лаборатория са възприети от Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина, Института за клинични и лабораторни стандарти, Международния комитет по стандартизация. Описани са и утвърдени като приложение към Медицински стандарт „Клинична лаборатория“ с наредба от министъра на здравеопазването.

Основната цел на лабораторните изследвания е получаването на достоверни резултати, които са реална оценка на истинските стойности и носят полезна информация за здравословното състояние на пациента.

Около 60%–70% от клиничните решения относно приемане, лечение и изписване на пациента се основават на лабораторни резултати. Тъй като те играят значителна роля, трябва да се отдаде по-голямо значение на качеството на лабораторните тестове (Abdollah et al, 2014).

Правилното вземане на кръв и навременната обработка са критични преданалитични стъпки, необходими за достоверността на лабораторния резултат (Bowen & Remaley, 2014; Lippi et al, 2019).

Достоверността на лабораторния резултат е функция от голям брой фактори, които по различни механизми оказват влияние върху крайния резултат. Тези фактори се групират в няколко направления, едно от тях включва преданалитичния етап в който попадат – биологични фактори, подготовка на пациента, вземане, съхраняване и транспортиране на биологичния материал, подготовка на материала за изследване. Една от най-честите грешки при получаване на биологичния материал за хематологични изследвания, това е съсирена кръв.

Кръв за кръвна картина или хематологични изследвания се взима с моновета с аникоагулант Етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA), като е необходимо да се спази определено съотношение кръв-антикоагулант и да бъде добре размесена. Така получения биологичен материал се изследва с помощта на хематологичен анализатор или брояч за кръвни картини. Изследва се концентрация на хемоглобин, брой кръвни клетки в обем кръв и др. Аналитичните принципи на тези анализатори предполагат използването на правилно взет биологичен материал, съсирената кръв дава неточни резултати, има риск и от запушване на анализатора.

Автоматичното броене на кръвни клетки осигурява много добра възпроизводимост и точност на резултатите. Извършва се посредством два основни принципа: кондуктометричен, принцип на електрично съпротивление и принцип с разсейване на светлината. Кондуктометричен принцип – основава се на разликата между проводимостта на клетките и използвания за суспендирането им елекролитен разтвор, преминавайки през капилярен отвор, те предизвикват промени в електричното съпротивление. Промените в постоянното електрично съпротивление са пропорционални на общия обем на клетката, а промените в радиочестотния сигнал са пропорционални на обема на ядрото на клетката. При преминаването на високочестотен електричен ток през клетката може да се измери отношението ядро/цитоплазма. Двете различни качества на клетките – съпротивлението и проводимостта, могат да се използват за изграждането на двупосочна цитограма, а също и на петтипно диференциране на левкоцитите.

При хематологичните анализатори на принцип с разсейване на светлина – електронно-оптичен, клетките преминават през проточна кювета като предизвикват дифракция на напречно насочен светлинен лъч. Тази светлина попада във фотоумножител, превръща се в електрически импулс, който се регистрира.

При така описаните принципи на хематологичните анализатори, става ясно, че използвания биологичен материал трябва стриктно да отговаря на изискванията – да не е съсирена кръвта, да няма хемолиза, да е спазено съотношението кръв-антикоагулант и да е използван точния антикоагулант. (Пенев & Дукова-Пенева, 2007).

**2. ЦЕЛ**

Целта на нашето проучване е да представим най-честите причини, които биха довели до отхвърляне на пробата и непригодността и да бъде изработена с хематологичен анализатор.

**3. ДИСКУСИЯ**

Най-честите причини за неправилно взета кръв за определяне на хематологични показатели могат да бъдат групирани по следния начин:

**Недостатъчен или неподходящ обем на пробата**

Проблемът с недостатъчния обем кръв за изследване обикновено може да бъде разделен на две категории, при които липсващото количество кръв може да бъде абсолютно или относително.

Въпреки, че съвременната лабораторна апаратура използва много малки количества кръв, серум или плазма (т.е. обикновено между 2 и 20 μL на тест), все пак е необходим минимален обем за автоматична обработка

на пробите. Когато в лабораторията се получи моновета с много малко количество кръв, е необходимо да се поиска повторно вземане на кръв от пациента (Lippi et al, 2019; Lippi et al, 2007).

Във вторият случай, когато моноветата за кръв е недостатъчно напълнена, но общото количество кръв е достатъчно за извършване на всички изисквани диагностични тестове, проблемът обикновено е по-сложен и клинично предизвикателен. Някои автори описват, че ако 75% от обема на епруветки съдържащи добавки като, етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA), може много рядко да се генерира клинично значимо отклонение и само за много ограничен брой тестове (Xu et al, 2010).

**Грешен контейнер (епруветка за кръв)**

Лабораторното изследване включва анализ на специфични биологични материали, които често са различни според различните видове изследвания. Например хематологичното изследване изисква проби, задължително взети с антикоагулант EDTA. Въпреки че епруветките за събиране на кръв може да се различават при различните производители, събирането на подходяща проба за тестване е конвенционално улеснено чрез приемането на различни цветове на капачките. Цветовото кодиране на моноветите, има за цел да улесни визуалното им разпознаване от медицинските лаборанти и здравни специалисти, които са ангажирани с вземането на проби кръв.

Най-често в аналитичните методи на лабораторната хематология се използва пълна кръв. Заради това в момента на получаването кръвта трябва да се смеси с антикоагулант. Използват се соли на EDTA – $Na_2EDTA$, $K_2EDTA$, $K_3$ EDTA.

Солите на EDTA образуват с калциевите йони в кръвта хелати и по този начин блокират процеса на кръвосъсирването. Засега това се счита за най-добрият антикоагулант за хематологични анализи. K2E DTA и $K_3$ EDTA са по-лесно разтворими от $Na_2EDTA$. Според препоръките на ICSH (Международен съвет по стандартизация в хематологията) най-добри резултати се получават с $K_2EDTA$. Оптималната концентрация на антикоагуланта е 1,5-2,2 mg/ml. По-високи концентрации на антикоагуланта действат хипертонично и еритроцитите се сбръчкват. EDTA инхибира активността на алкалната фосфатаза, креатинкиназат и левцин аминопептидазата.

**Съсирена кръв**

Друга основна причина за отхвърляне на моноветата за хематологичен анализ е съсирената кръв. Наличието на съсиреци в кръвта повлиява изключително много на броя на тромбоцитите, които са уловени в съсирека. При работа със съсирена кръв на хемоанализатор рискуваме да се аспирира съсирека и да бъде запушен апарата. Честата причина за съсирване на кръвта е недостатъчното размесване на кръвта с EDTA веднага след като моноветата е напълнена (Arul et al, 2018; HarsimranKaur et al, 2016).

Наличието на съсиреци в пробите от EDTA може да се обясни също и с неправилно съотношение кръв към антикоагулант, когато количеството на кръвта е повече от обозначеното на моноветата (Ashavaid et al, 2009). Наличието на микросъсиреци може да бъде установено при изготвянето на кръвна натривка за диференциално броене на левкоцети и морфология на кръвните клетки.

**Наличие на течности за интравенозно приложение**

Интравенозните течности са потенциален източник на замърсяване при вземане на кръв. В ситуации, в които пациентът получава интравенозни течности, за предпочитане е да се използва противоположната ръка за венепункция. Ако не е възможно да се вземе кръв от другата ръка, банката за интравенозно приложение трябва да бъде изключена за не по-малко от 2 минути (в зависимост от веществото, което се влива) преди вземането на кръв. След като бъде изключина интравенозната течност, турникетът може да се постави под мястото на интравенозно въвеждане и да се вземе кръв. Дори при тези предпазни мерки първите 5 до 10 ml изтеглена кръв трябва да се изхвърлят, за да се избегне потенциално замърсяване с интравенозна течност (Carini et al, 2022; Upreti et al, 2013).

## 4. ИЗВОДИ

- Качеството на получените кръвни проби остава основен фактор за качеството на целия процес на тестване, който от своя страна ще доведе забавяне на диагностиката, пропуснати или грешни диагнози;
- Вземането на биологичен материал като процедура от преданалитичната фаза е най-уязвимата част от целия процес на работа и се счита за едно от най-големите предизвикателства пред лабораторните специалист;
- Институтът за клинични лабораторни стандарти (CLSI) е издал няколко стандарта, свързани с вземането на кръвни проби и транспортирането пробите. Спазването на тези насоки обаче е ниско, особено в случаите, когато кръвта се взема извън лабораторията и без прякото наблюдение на лабораторния персонал.

**ИЗПОЛВАНА ЛИТЕРАТУРА**

Abdollahi, A., Saffar, H., & Saffar, H. (2014). Types and Frequency of Errors during Different Phases of Testing At a Clinical Medical Laboratory of a Teaching Hospital in Tehran, Iran. *North American journal of medical sciences*, *6*(5), 224–228. https://doi.org/10.4103/1947-2714.132941

Ashavaid, T. F., Dandekar, S. P., Khodaiji, S., Ansari, M. H., & Singh, A. P. (2009). Influence of method of specimen collection on various preanalytical sample quality indicators in EDTA blood collected for cell counting. Indian journal of clinical biochemistry : IJCB, 24(4), 356–360. https://doi.org/10.1007/s12291-009-0064-4

Arul P, Pushparaj M, Pandian K, Chennimalai L, Rajendran K, Selvaraj E, Masilamani S. (2018). Prevalence and types of preanalytical error in hematology laboratory of a tertiary care hospital in South India. J Lab Physicians. 2018 Apr-Jun;10(2):237-240. doi: 10.4103/JLP.JLP_98_17. PMID: 29692594; PMCID: PMC5896195.

Bowen, R. A., & Remaley, A. T. (2014). Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays. *Biochemia medica*, *24*(1), 31–44. https://doi.org/10.11613/BM.2014.006

Carini, M., Micheletti, M., Martellosio, G., Caravaggi, E., Portesi, N., Biasiotto, G., Marini, M., Brugnoni, D., & Serana, F. (2022). A case of discrepant laboratory results in samples obtained from a central venous catheter and peripheral veins: when solving a pre-analytical mystery could improve patient care. *Biochemia medica*, *32*(3), 031001. https://doi.org/10.11613/BM.2022.031001

Cornes, M., van Dongen-Lases, E., Grankvist, K., Ibarz, M., Kristensen, G., Lippi, G., Nybo, M., Simundic, A. M., & Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) (2017). Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). Clinical chemistry and laboratory medicine, 55(1), 27–31. https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0426

HarsimranKaur, V. N., Selhi, P. K., Sood, N., & Singh, A. (2016). Preanalytical Errors in Hematology Laboratory-an Avoidable Incompetence. Iranian journal of pathology, 11(2), 151–154.

Lippi, G., von Meyer, A., Cadamuro, J. & Simundic, A. (2019). Blood sample quality. Diagnosis, 6(1), 25-31. https://doi.org/10.1515/dx-2018-0018

Lippi, G., Banfi, G., Buttarello, M., Ceriotti, F., Daves, M., Dolci, A., Caputo, M., Giavarina, D., Montagnana, M., Miconi, V., Milanesi, B., Mosca, A., Morandini, M., & Salvagno, G. L. (2007). Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. Clinical chemistry and laboratory medicine, 45(6), 728–736. https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.174

Simundic, A. M., Bölenius, K., Cadamuro, J., Church, S., Cornes, M. P., van Dongen-Lases, E. C., Eker, P., Erdeljanovic, T., Grankvist, K., Guimaraes, J. T., Hoke, R., Ibarz, M., Ivanov, H., Kovalevskaya, S., Kristensen, G. B., Lima-Oliveira, G., Lippi, G., von Meyer, A., Nybo, M., De la Salle, B., … Vermeersch, P. (2019). Recommandations communes EFLM-COLABIOCLI relatives au prélèvement sanguin veineux [Joint EFLM-COLABIOCLI recommendation for venous blood sampling]. Annales de biologie clinique, 77(2), 131–154. https://doi.org/10.1684/abc.2019.1419

S., Upreti, S., Bansal, R., Jeelani, N., & Bharat, V. (2013). Types and frequency of preanalytical errors in haematology lab. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR, 7(11), 2491–2493. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6399.3587

Xu, M., Robbe, V. A., Jack, R. M., & Rutledge, J. C. (2010). Under-filled blood collection tubes containing K2EDTA as anticoagulant are acceptable for automated complete blood counts, white blood cell differential, and reticulocyte count. International journal of laboratory hematology, 32(5), 491–497. https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2009.01211.x

Пенев, М., & Дукова-Пенева, П. (2007). *Лаборна хематология.* София: Артик

# THYROID VOLUME IN HEALTHY PREGNANT WOMEN FROM PLOVDIV REGION

**Boyan Delev**
Department of Clinical Laboratory, Farmacy Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital St. George, boyan.delev@mu-plovdiv.bg
**Tanya Deneva**
Department of Clinical Laboratory, Farmacy Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital St. George, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg
**Boyan Nonchev**
Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital Kaspela, boyan.nonchev@mu-plovdiv.bg
**Presiyana Nyagolova**
Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital Pulmed, presiyana.nyagolova@mu-plovdiv.bg
**Maria Miteva**
Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
University Hospital St. George, maria.miteva@mu-plovdiv.bg

**Abstract:** Pregnancy is a stress for the thyroid gland because during this period significant changes occur in the thyroid gland and its function. During pregnancy, the thyroid gland increases in size by 10% in iodine-rich countries, and by 20% to 40% in iodine-deficient areas. This hyperplasia is likely related to autoregulatory mechanisms of iodine on thyroid growth, and it has been suggested that in fact thyroid volume and function during pregnancy are physiologically adapted to meet increased iodine and energy demands**.** The aim of the study is to reveal the morphological features of the thyroid gland of healthy pregnant women in the different stages of pregnancy and to analyze the dynamics in the volume and structure of the gland in the context of physiological changes in thyroid function**.** 120 pregnant women from the Plovdiv region over the age of 18, respectively from the first, second and third trimester of pregnancy, were observed. The average age of pregnant women is 28 years. All participants were selected according to inclusion and exclusion criteria defined for the aims of this study. All women had a negative history of thyroid disease, proper iodine prophylaxis, and negative titers for thyroid antibodies (TPOAb, TgAb). Software products - IBM SPSS 26 - were used for statistical processing of the obtained data. The statistical analysis was performed according to the guidelines of the Institute of Clinical and Laboratory Standards (CLSI). A positive opinion was received from the Commission on Scientific Ethics at Medical University of Plovdiv (№ P-172 / 21.01.2020). The study included 120 pregnant women for each trimester of pregnancy. Thyroid volume during the first trimester of pregnancy averaged 7.19 ± 1.73 ml (mean±SD), with a minimum measured value of 4.12 ml and a maximum of 9.90 ml. The volume of the thyroid gland during the second trimester of pregnancy was on average 7.57±1.95 ml (mean ± SD), with the minimum measured value being 4.27 ml and the maximum 11.50 ml. Thyroid volume during the third trimester of pregnancy averaged 7.60 ± 1.70 ml (mean±SD), with a minimum measured value of 5.09 ml and a maximum of 11.69 ml. The volume of the thyroid gland was established by sonography. A standard formula was used to calculate thyroid volumes in ml. According to the World Health Organization (WHO), the normal thyroid volume in women should be between 4.4-18 ml. According to M. Boyanov, in healthy women (15-74 years of age) from the Bulgarian population, the norm for the average volume of the thyroid gland is 12.4±3.34 mL (9.06-15.74 mL). A slight increase in all observed parameters was found in the second and third trimesters compared to the first. In most pregnant women, the thyroid volume remains within the limits recommended by the World Health Organization. The slight increase in thyroid volume during the second and third trimesters is probably the result of physiological adaptation of the gland.
**Keywords**: pregnancy, thyroid gland, thyroid volume, тhyroid dysfunction, TSH, Plovdiv

# ТИРЕОИДЕН ОБЕМ ПРИ ЗДРАВИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ ОТ ПЛОВДИВСКА ОБЛАСТ

**Боян Делев**
Катедра по клинична лаборатория, Фармационен факултет, Медицински университет – Пловдив, България, УМБАЛ Св. Георги, boyan.delev@mu-plovdiv.bg
**Таня Денева**
Катедра по клинична лаборатория, Фармационен факултет, Медицински университет – Пловдив, България, УМБАЛ Св. Георги, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg
**Боян Нончев**
Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България, УМБАЛ Каспела, boyan.nonchev@mu-plovdiv.bg
**Пресияна Няголова**
Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България, УМБАЛ Пълмед, presiyana.nyagolova@mu-plovdiv.bg
**Мария Митева**
Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България, УМБАЛ Св. Георги, maria.miteva@mu-plovdiv.bg

**Резюме**: Бременността е стрес за щитовидната жлеза, защото в този период настъпват значителни промени в щитовидна жлеза и неината функция. По време на бременността щитовидната жлеза увеличава размера си с 10% в страните богати на йод, а с 20% до 40% в области с недостиг на йод. Тази хиперплазия вероятно е свързана с авторегулаторни механизми на йода върху растежа на тиреоидеята и се предполага че всъщност обемът и функцията на щитовидната жлеза по време на бременност се адаптират по физиологичен път за посрещане на повишените нужди от йод и енергия. Целта на изследването е да се разкрият морфологичните особености на щитовидната жлеза при здрави бременни жени в различните срокове на бременността и да се анализира динамиката в обема и структурата на жлезата в контекста на физиологичните промени във функцията на щитовидната жлеза. Наблюдавани са по 120 бременни жени съответно от първи, втори и трети триместър на бременността от Пловдивска област на възраст над 18 години. Средната възраст на бременните е 28 години. Всички участници бяха избрани според критериите за включване и изключване, определени за целите на това проучване. Всички жени са имали отрицателна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза, подходяща йодна профилактика и отрицателни титри за тиреоидни антитела (TPOAb, TgAb). За статистическа обработка на получените данни са използвани програмни продукти - IBM SPSS 26. Статистическият анализ е извършен съгласно препоръките на Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI). Получено е положително становище от Комисията по научна етика към МУ-Пловдив (№ Р-172 / 21.01.2020 г.). Проучването включва по 120 бременни жени за всеки триместър на бременността. Обемът на щитовидната жлеза през първия триместър на бременността е средно 7,19 ± 1,73 ml (средно ± SD), с минимална измерена стойност от 4,12 ml и максимална от 9,90 ml. Обемът на щитовидната жлеза през втория триместър на бременността е средно 7,57±1,95 ml (средно ± SD), като минималната измерена стойност е 4,27 ml, а максималната 11,50 ml. Обемът на щитовидната жлеза през третия триместър на бременността е средно 7,60 ± 1,70 ml (средно ± SD), с минимална измерена стойност от 5,09 ml и максимална от 11,69 ml. Обемът на щитовидната жлеза се установява чрез сонография. Използвана е стандартна формула за изчисляване на обемите на щитовидната жлеза в ml. Според Световната здравна организация (СЗО) нормалният обем на щитовидната жлеза при жените трябва да бъде между 4,4-18 ml. Според М. Боянов при здрави жени (15-74 г.) от българската популация нормата за среден обем на щитовидната жлеза е 12,4±3,34 mL (9,06-15,74 mL). Установено е леко повишение на всички наблюдавани параметри през втория и третия триместър в сравнение с първия. При повечето бременни жени обемът на щитовидната жлеза остава в границите, препоръчани от Световната здравна организация. Лекото увеличение на обема на щитовидната жлеза през втория и третия триместър вероятно е резултат от физиологична адаптация на жлезата.

**Ключови думи**: бременност, щитовидна жлеза, обем на щитовидната жлеза, тиреоидна дисфункция, TSH, Пловдив

**1.ВЪВЕДЕНИЕ**

По време на бременността щитовидната жлеза претърпява редица метаболитни, хемодинамични и имунологични промени, които обуславят различията в тиреоидните функционални показатели на здравите бременни жени спрямо общата популация. Нуждите от синтез на тироксин (Т4) се увеличават с 20-50 % вследствие на повишените естрогени, които от своя страна стимулират чернодробната продукция на тироксин-свързващ глобулин (ТСГ) и намаляват свободната (биоактивна) фракция на хормона в циркулацията. Тези промени водят до стимулиране на секрецията на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) до установяване на ново равновесие между общата и свободната фракция на Т4. Повишената нужда от Т4 персистира дори след стабилизирането на нивата на ТСГ около средата на бременността, отразявайки интензивния метаболизъм на тироксина, свързан с трансплацентарния му трансфер и инактивацията на тиреоидните хормони от плацентарните дейодинази (5,8). Високите нива на човешки хорион гонадотропин (hCG) през първия триместър предизвикват преходно, но понякога изразено намаляване на серумните нива на ТСХ (1,5). Поради увеличения синтез на тиреоидни хормони и повишения бъбречен клирънс нуждите от прием на йод са по-високи в периода на бременност (4). При жени с достатъчен йоден прием преди и по време на бременността нивата на йод остават стабилни и осигуряват адекватно количество тиреоидни хормони, докато при жени дори с лек до умерен йоден дефицит общата йодна концентрация отразена чрез уринната йодна екскреция намалява прогресивно до края на бременността (3). Здравата щитовидна жлеза се адаптира към тези особености чрез промяна на хормоналния метаболизъм, усвояването на йода и регулацията на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза (7). Тиреоидните функционални и морфологични показатели на здравите бременни жени се различават от тези на здравите небременни жени. Общоприето схващане е, че бременността е свързана с увеличаване размерите на тиреоидеята. Някои автори обаче оспорват това твърдение и го асоциират с патологично състояние, свързано с йоден дефицит (6). Зависимостта между обема на щитовидната жлеза и приема на йод се подчертава и от Berghout A и сътр (2).
Целта на настоящото проучване е да се проучат морфологичните особености на щитовидната жлеза на здрави бременни в отделните етапи на бременността и да се анализира динамиката в обема и структурата на жлезата в контекста на физиологичните промени в тиреоидната функция.

**2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

В проучването са включени по 120 бременни жени над 18 години за всеки един триместър от бременността от Пловдивска област. Средната възраст на бременните е 28 години. Всички наблюдавани жени са с отрицателна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза, правилна йодна профилактика и отрицателни титри за тиреоидни антитела (TPOAb, TgAb). Критериите за избор на пациенти са следните. Критерии за включване: потвърдена бременност през първи триместър, възраст над 18 години, едноплодна бременност, отрицателни титри за тиреоидни антитела (TPOAb, TgAb), уседналост, подписано информирано съгласие за участие в изследването. Критерии за изключване: бременност след методи за асистирана репродукция, прием на лекарства, повлияващи функцията на щитовидната жлеза (синтетични хормони на щитовидната жлеза, тиреостатици, хранителни добавки, съдържащи кафяви водорасли и др.), операция на щитовидната жлеза или лъчетерапия, заболявания или състояния, затрудняващи правилната оценка на функционалните показатели (хипертония, гестационен диабет, преждевременно раждане), ИТМ > 40 kg/m2.
За статистическа обработка на получените данни са използвани програмни продукти - IBM SPSS 26. Статистическият анализ е извършен съгласно насоките на Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI). Видът на статистическото разпределение на изследваните обеми беше оценен чрез графичен анализ (хистограми, диаграми), формални статистически тестове (Колмогоров-Смирноф и Шапиро-Уилк) и анализ на определени коефициенти на асиметрия (асимметричност) и излишък (ексценат). Всички участници получиха документ за целите и процедурите на изследването. То е напълно анонимно, като се дава форма на писмено информирано съгласие за участие. Изследването е проведено в съответствие с принципите на Хелзинкската декларация, ревизирана през 2013 г. Получено е положително становище от Комисията по научна етика към МУ-Пловдив (№ Р-172 / 21.01.2020 г.).

**3. РЕЗУЛТАТИ**

***Анализ на тиреоидните обеми през първия триместър от бременността***.

Наблюдаваната група жени през този период е n=120. Обема на щитовидната жлеза през първия триместър от бременността е средно 7,19 ± 1,73 ml (mean±SD), като минималната измерена стойност е 4,12 ml, а максималната 9,90 ml. Деветдесет и пет процентовия интервал на доверителност е [6,77; 7,60]. За оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през първия триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните

показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Данните за първия триместър установиха статистическа значима разлика между сравняваните величини (p<0,05): TSH (p=0,019), fT4 (p=0,040) и fT3 (p=0,028). (Таблица 1 и Таблица 2).

***Таблица 1. Средни стоиности на тиреоидните обеми при изследваната група от здрави бременни жени в I-ви, II-ри и III-ти триместър на бременността, описателни статистически параметри за наблюдаваната група.***

| Показател | n | mean ± SD | min | max | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| I-ви триместър Тиреоиден обем | 120 | 7,19±1,73 | 4,12 | 9,90 | [6,77; 7,60] |
| II-ри триместър Тиреоиден обем | 120 | 7,57±1,95 | 4,27 | 11,50 | [7,09; 8,05] |
| III-ти триместър Тиреоиден обем | 120 | 7,60±1,70 | 5,09 | 11,69 | [7,16; 8,04] |

***Таблица 2. Оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и лабораторните показатели на щитовидната жлеза през всеки триместър от бременността. Непараметричен анализ.***

| | Показател | TSH | fT4 | fT3 |
|---|---|---|---|---|
| I-ви триместър | Тиреоиден обем Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) | -0,282 0,019 | 0,247 0,040 | 0,265 0,028 |
| n | | 120 | 120 | 120 |
| II-ри триместър | Тиреоиден обем Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) | -0,024 0,846 | -0,199 0,109 | -0,050 0,698 |
| n | | 120 | 120 | 120 |
| III-ти триместър | Тиреоиден обем Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) | -0,009 0,945 | -0,112 0,394 | 0,103 0,434 |
| n | | 120 | 120 | 120 |

***Анализ на тиреоидните обеми през втория триместър от бременността***.
Наблюдаваната група жени през този период е n=120. Обема на щитовидната жлеза през втория триместър от бременността е средно 7,60±1,70ml (mean ± SD), като минималната измерена стойност е 4,27 ml, а максималната 11,50 ml. Деветдесет и пет процентовия интервал на доверителност е [7,09; 8,05]. За оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) на щитовидната жлеза през втория триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ. като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Не се установи статистически значима разлика (p>0,05) при наблюдаваните показатели за втория триместър: TSH (p=0,846), fT4 (p=0,109) и fT3 (p=0,698) (Таблица 1и Таблица 2).

***Анализ на тиреоидните обеми през третия триместър от бременността.***
Наблюдаваната група жени през този период е n=120. Обема на щитовидната жлеза през третия триместър от бременността е средно 7,19 ± 1,73 ml (mean±SD), като минималната измерена стойност е 5,09 ml, а максималната 11,69 ml. Деветдесет и пет процентовия интервал на доверителност е [7,16; 8,04]. За оценка на статистическата значимост между тиреоидните обеми и нивата на лабораторните показатели (TSH, fT4 и fT3) през третия триместъра от бременността, бе извършен непараметричен анализ, като използваните показатели са correlation coefficient и sig. (2-tailed). Не се установи статистически значима разлика (p>0,05) при наблюдаваните показатели за втория триместър: TSH (p=0,945), fT4 (p=0,394) и fT3 (p=0,434) (Таблица 1 и Таблица 2).

**4. ОБСЪЖДАНЕ**

Счита се, че тиреоидният обем по време на бременност се повлиява от различни фактори – йодно заместване, генетични фактори, възраст, TSH, антропометрични параметри, брой раждания, тютюнопушене и др. (9). Според Световната здравна организация (СЗО) нормалния тиреоиден обем при жени трябва да е между 4,4-18 ml. В Атласа по тиреоидна ултрасонография от 2017 г. е посочена като приемлива горна граница под 17,4 ml (10), а според М. Боянов за българска популация е приет норматив за среден обем на щитовидната жлеза при здрави жени (15-74 г. възраст) от 12,4±3,34 mL (9,06– 15,74 mL) (11). В нашето проучване не се установяват тиреоидни обеми надхвърлящи приетите норми в нито един триместър, но се установи леко повишение на всички наблюдавани параметри през втория и третия триместър спрямо първия. Подобни са резултатите на Fister et al. и на Özdikici et al., които установяват увеличение в обема на щитовидната жлеза в хода на бременността и разликата е значима между първи и трети триместър (12, 13). Борисова и колектив в своето проучване от 2019 г. също установяват значима разлика в тиреоидния обем между първи и трети триместър както и корелация между тиреоидния обем и пореден триместър (14). Те допускат, че тиреоидния обем вероятно не е повлиян от TSH като се имат предвид долно-граничните нива на хормона в хода на бременността. Според резултатите от тяхното проучване авторите (Борисова и колектив), заключват че тиреоидния обем при бременните българки в над 97% от случаите е нормален и пряко отразява установената нормална средна йодурия при тях. Лекото му увеличение в хода на бременността е израз на физиологична адаптация, в отговор на лек йоден дефицит в този период на повишени нужди.

В проучване от 2019г се установява, че възрастта и телесното тегло на майката са рискови фактори за развитие на хипотиреоидизъм по време на бременност (15). Това предполага и нашето проучване, където в поданализа според възрастта за групата 20-29 г. тиреоидният обем средно е 11,73 mL (медиана 11,58 mL), а за възрастта 30-44 г – 13,6 mL (медиана 12,93 mL). Fister P и колектив в своето проучване доказват, че в зони с достатъчно йод обемът на щитовидната жлеза се увеличава по време на бременност и намалява след раждането, а промените в обема са свързани с промени в TSH и BMI (12). Те могат да се разглеждат като индикатори за метаболитни и хемодинамични промени по време на бременност.

**5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При повечето бременни жени обемът на щитовидната жлеза остава в границите, препоръчани от Световната здравна организация. Лекото увеличение на обема на щитовидната жлеза през втория и третия триместър вероятно е резултат от физиологична адаптация на жлезата.

**ЛИТЕРАТУРА**

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U. (2003). Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Laboratory medicine practice guidelines. Thyroid, 13(1):3-126.

Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ & Touber JL (1987). Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine defic ient area. Clin Endocrinol, 26: 273–280.

Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W et al (2003). Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. J Endocrinol Invest, 26:389–396.

Glinoer D (2007). The importance of iodine nutrition during pregnancy. Public Health Nutr, 10:1542–1546.

Glinoer D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev, 18: 404-433.

Levy RP, Newman DM, Rejali LS, Barford DA (1980 Jul 15). The myth of goiter in pregnancy. Am J Obstet Gynecol.;137(6):701-3. doi: 10.1016/s0002-9378(15)33244-0. PMID: 7395933.

van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG (1987). Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. Lancet, 2:953–955.

Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B (1982). A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. Acta Endocrinologica, 101:531.

Hansen PS, Brix TH, Bennesbaek FN, Bonnema SJ, Kyvik KO, Hegedüs L (2004). Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: A study of healthy Danish twins. J Clin Endocrinol Metab, 89(5):2071–2077

Halenka M, Z. Frysak. (2017). Atlas of Thyroid Ultrasonography. 2.2. US Features of Diffuse goiter. Springer Int. Publishing AG, Cham, Switzerland

Boyanov M, Vidinov K. (2011). Ultrasound of the cervical region in the practice of the endocrinologist., Pages 25-32. Central Medical Library, Medical University – Sofia, Bulgaria.

Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S. (2009). Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 145(1): 45-48

Özdikici M. (2018). Ultrasonographic Evaluation of Changes in Thyroid Volume In Women During Pregnancy and Lactation. Biomed J Sci Tech Res, 6(5): 3382-5584.

Borissova, A.I., Ivanova, L.B., Trifonova, B.C., Dakovska, L.N., Mikhailova, E.N., Vukov, M.I. (2020). Changes in the Volume and Structure of the Thyroid Gland, Thyroid Autoimmunity in Pregnant Women – Bulgarian data from 2019. Endocrinologia, 4:256-76.

Pillai NS, Bennet J. (2018). Prevalence of hypothyroidism amongst pregnant women: a study done in rural set up. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. Apr, 7(4):1586-1591

# HEALTH CARE FOR THE ELDERLY AND OLD PEOPLE DURING THE COVID PANDEMIC

**Petya Krumova**
Trakia University, Medical College, Stara Zagora, Bulgaria, petya.krumova@trakia-uni.bg
**Anushka Uzunova**
Trakia University, Medical College, Stara Zagora, Bulgaria, anushka.uzunova@trakia-uni.bg

**Abstract:** Population ageing and the provision of health care for the elderly and the aged is proving to be a serious problem, especially during a pandemic and the subsequent economic crisis. The shortage of health professionals, and even more so of those providing health care for the elderly population, is of paramount importance. The elderly have polymorbidity, which is most often expressed by cardiovascular disease, diabetes, hypertension or respiratory diseases, which is a prerequisite for a more severe course of various infectious diseases. When this happens during the Kovid pandemic, things seem even more serious, and problems worsen instead of being solved. The elderly who are institutionalized deserve greater attention because of the risk of loneliness and social isolation resulting from the closure of health facilities and the prohibition of visits by relatives and friends. Although the virus can affect people of any age, older people appear to be the most vulnerable group in the population and the most severely affected. All this calls for greater and special attention to the health care needs of this specific age group. **Purpose of the study:** Exploring key issues related to the delivery of quality health care in nursing homes during the COVID pandemic.
**Keywords:** health care, elderly, old people, covid pandemic

# ЗДРАВНИ ГРИЖИ ЗА ВЪРАСТНИ И СТАРИ ХОРА ПО ВРЕМЕ НА COVID ПАНДЕМИЯ

**Петя Крумова**
Медицински колеж Тракийски Университет, България, petya.kumova@trakia-uni.bg
**Анушка Узунова**
Медицински колеж Тракийски Университет, България, anushka.uzunova@trakia-uni.bg

**Резюме:** Застаряването на населението и осигуряването на здравни грижи за възрастните и стари хора се оказва сериозен проблем, особено по време на пандемия и последвалата икономическа криза. От първостепенна важност е недостига на здравни специалисти, а още повече такива оказващи здравни грижи за възрастното население. При възрастните хора е налице полиморбидност, която се изразява най-често със сърдечно-съдови заболявания, диабет, хипертония или респираторни заболявания, което е предпоставка за по-тежко протичане на различни инфекциозни заболявания. Когато това се случва по време на COVID пандемията, нещата изглеждат още по сериозни, а проблемите вместо да се разрешават се задълбочават. Възрастните хора, които са настанени в институции, заслужават по-голямо внимание поради риска от самота и социална изолация, произтичащ от закриването на здравни заведения и забраната за посещения от страна на роднини и приятели. Въпреки, че вирусът може да засегне хора на всякаква възраст, по-възрастните хора се оказват най-уязвима група от населението и най-тежко засегната. Всичко това налага да се обърне по-голямо и специално внимание на потребностите от здравни грижи на тази специфична възрастова група.
Цел на проучването: Да се проучат основните проблеми при оказване на качествени здравните грижи в домовете за стари хора по време на COVID пандемията
**Ключови думи:** здравни грижи, възрастни, стари хора, ковид пандемия

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Застаряването на населението и осигуряването на здравни грижи за възрастните и стари хора се оказва сериозен проблем, особено по време на пандемия и последвалата икономическа криза. От първостепенна важност е недостига на здравни специалисти, а още повече такива оказващи здравни грижи за възрастното население. При възрастните хора се наблюдава така наречената полиморбидност т.е те страдат от две, три или повече заболявания, което предполага повече посещения при лекар, по-голяма потребност от здравни грижи, респективно по-чести и по-продължителни хоспитализации и повече разходи за лечение. Тази полиморбидност се изразява най-често със сърдечно-съдови заболявания, диабет, хипертония или респираторни заболявания, което увеличава рисковете от тежко протичане на различни инфекциозни

заболявания, а понягога и с фатален изход. Когато това се случва по време на Ковид пандемията, нещата изглеждат още по сериозни, а проблемите вместо да се разрешават се задълбочават. И накрая възрастните хора тези, които са настанени в институции, заслужават по-голямо внимание поради риска от самота и социална изолация, произтичащ от закриването на здравни заведения и забраната за посещения от страна на роднини и приятели. (World Health Organization, 2020)

На 11 март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) характеризира коронавирусната болест 2019 като (COVID-19), причинена от новия тежък остър респираторен синдром коронавирус-2 (SARS-CoV-2), като пандемия. От самото начало на пандемията противоепидемиологични мерки (социална дистанция, маски, дезинфекция) в институциите полагащи здравни грижи за възрастното населние са тревожно неясни. За посочения период остава неизвестно дали хората в домовете са били снабдени с маски и дезинфектанти, доколко им е било възможно да спазват задължителната хигиена и социалната дистанция, имало ли е специален фокус върху техния живот и здраве. Едно от малкото действия на правителството до края на извънредното положение се изчерпва с това да спрат настаняването в социални институции, включително и в старческите домове. (Armitage & Nellums, 2022) (Williams, Lyons & Rowland,1997) Въпреки че вирусът може да засегне хора на всякаква възраст, по-възрастните хора се оказват най-уязвима група от населението и най-тежко засегната (Verity at all, 2020)

**Цел на проучването:** Да се проучат основните проблеми при оказване на качествени здравните грижи в домовете за стари хора по време на COVID пандемията.

**Материали и методи:** Анализ на литературни източници и анкетен метод. Проведено е ретроспективно проучване за периода от ноември 2020 г. до ноември 2021 г., включващо 15 домове за възрастни и стари хора на територята на област Стара Загора и съседни области избрани на случаен принцип. Проучено е мнението, както на управителите на домове за възрастни и стари хора, така и на 62 специалисти по здравни грижи, относно проблемите при осигуряване на необходимите здравни грижи за възрастни и стари хора в условията на COVID пандемията.

## 2. ОБСЪЖДАНЕ И РЕЗУЛТАТИ

Според управителите на 15 домове за стари хора на теригорията на област Стара Загора и съседни общини, най-съществен проблем по време на пандемията е бил обезпечаването на институциите с необходимия медицински персонал и по-конкрктно с медицински сестри считат 10 от анкетираните (67%). Липсата на медицински сестри е един общ и всеизвестен проблем, който ескалира по време на COVID пандемията и поради отказ на здравни специалисти да изпълняват трудовите си здължения.

Друг проблем, с който са се сблъскали 4 (26.7%) от управителите е едновременото разболяване голяма част от персонала, което естествено рефлектира върху качеството на оказваните здравни грижи.

За висок процент на заболеваемост и смъртност сред домуващите съобщават двама (13%) от управителите на домове за стари хора, както и произтичащите финансови загуби за собствениците на частни домове за стари хора според 1 (7%) от управителите. Общия процент на отговорите е над 100%, защото според управителите не може да се посочи един единствен проблем, а става въпрос за редица фектори(*Фиг.1*)

***Фиг.1 Основни проблеми в домове за стари хора по време на COVID-19 пандемията***

От предприетите мерки за ограничаване риска от заразяване управителите посочиха въвеждането в работната среда на маските с висока защита срещу COVID-19, задължителна употреба на еднократни ръкавици, редовна дезинфекция на повърхностите, по-често проветряване на помещенията, употребата на допълнително защитно облекло, периодични тествания на персонала за носителство на заразата, ограничаване на достъпа на външни лица, като в 9 от домовете са забранили и посещенията на близките на домуващите. Въпреки предприетите мерки за посочения период от 1 година, всички управители на домаве за стари хора съобщават за 100% зарявявне на домуващите и обслужващия ги персонал. Около 82% от настанените в домове за стари хода са били хоспитализирани за лечение вследствие заразяване с COVID-19, като около 57% от тях загубват битката с COVID-19. Един от частните домове с леглова база от 16 места, преустановява своята дейност в резултат на смъртта на 13 от домуващите, останалите 3 са настанети в други часнти институции.

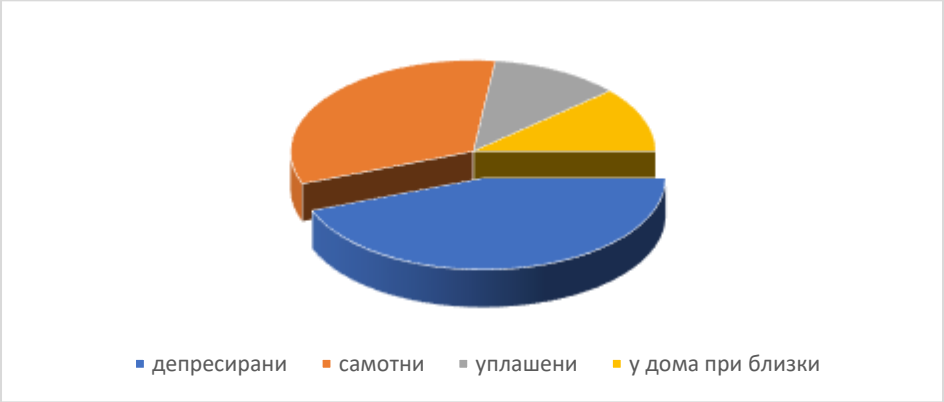
Паралелно с мнението на управителите на домове за стари хора беше проведено и проучване с 62 медицинските сестри, полагащи здравни грижи за възрастните и стари хора. Като основни затруднения при осигуряване на здравни грижи за домуващите посочват: липсата на достатъчно информация относно протичането и лечението на COVID-19 – 57 медицински сестри (91,8%); страх от заразяване са изпитвали 51 (82,1 %) от тях; недостатъчно знания относно правилната употреба на личните предпазни срадства пък изтъкват 48 (77,3%) от анккетираните; нуждата от спешна хоспитализация на домуващите е била притеснителна за 41 (66%) от сестрите; социална изолация за 36 (57,9%) от тях и едва 7 (11,3%) лица посочват други. *(Фиг.2)*

***Фиг.2 Затруднения при осигуряване на качествени здравни грижи по време на COVID-19 пандемията***

*ЛПС-Лични предпазни средства

Проучено бе и мнението на медицинските сестри, относно психо-емоционалното състояние на възрасните хора по време на пандемията. 23 (37%) от медицинските сестри работещи в домове за възрастни и стари хора са на мнение, че старите хора са били депресирани и подтиснати, 17 (27,4%) изказват мнение, че са се чувствали самотни и изоставени поради ограничения достъп на външни лица (в това число и посещенията на техните роднини), 16 (25,6%) пък са на мнение, че са били по-скоро уплашени и 6 (9,7%) са на мнение, че домуващите са имали желание да се приберат у дома при близките си. Според медицинските сестри, всяко едно от горепосочените психо-емоционални състояния неминуемо се е отразило върху качеството на съня, желанието за прием на храна и осъществяване на ежедневните дейности на възрастните хора. *(Фиг.3)*

**Фиг.3 Детерминанти на психо-емоционалното състояние на възрастните и стари хора**




На базата на проведеното изследване, могат да се направят следните **изводи:**

1. По време на COVID-19 пандемията най-съществен проблем за управителите на домове за стари хора при осигуряване на качествени здравни грижи е било липсата на персонал. Проучването посочва конкретно липсата на медицински сестри, като основните причини за това са напускане на работното място или едновременното разболяване на наличните медицински сестри.
2. За медицинските сестри пък, основно препядствие за осигуряване на необходимите здравни грижи е било липсата на достатъчна и достоверна информация, както за протичането и лечението на заболяването, така и за адекватните предпазни мерки. Това естествено е породило и чувството на страх и несигурност за собственото им здраве и живот, и е довело да напускането на част от медицинските сестри.
3. Негативните последствия върху психо-емоционалното състояние на възрастните хора по време на COVID-19 пандемията също дава отражение на качеството на здравни грижи.

**3. ЗАЛЮЧЕНИЕ**

Пандемията от COVID-19 промени живота хората в световен мащаб. Тази безпрецедентна по размер и продължителност и все още продължаваща глобална заплаха за здравето и благополучието на хората по цял свят, има сериозни последици най-вече за така наречените уязвими групи от обществото, каквито са възрастните и стари хора (Williams, Lyons & Rowland,1997) (Shrivastava, Shrivastava & Ramasamy 2013) По време на COVID пандемията медицинският персонал изиграва ключова роля в оказването на здравни грижи и подкрепа на възрастното население в домовете за стари хора.

Медицинските сестри са били изправени пред предизвикателството, да продължават да изпълняват задълженията си в състояние на страх за собственото си здраве и живот, да насърчават и окуражават старите хора, да продължават да живеят, както преди пандемията. Мотивирали са ги да се хранят, приемат лекарствта, да спазват определен двигателен режим. Подпомагали са домуващите при комуникацията с близките им благодарение на използването на възможностите на съвременните технологи.

Информацията, предоставена от настоящото проучване, помага да се направи преценка за състояние на здравните грижи за възрастните и стари хора в нашето общество по време на пандемията COVID-19, като по този начин ни дава ясна представа, че трябва да продължим да ги подкрепяме, като се грижим за тяхното физическо и психично здраве и подобряваме качеството им на живот. Дава ни още и ясена представа, за най-съществените проблеми в институциите предоставящи здравни грижи за възрастни и стари в условия на пандемия и трябва да се поучем от тях, както и да се стремим да ги избегнем при евентуални бъдещи пандемии.

**ЛИТЕРАТУРА**

Armitage, R.; Nellums, L.B. (2020) COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. Lancet Public Health, Volume 5, Issue 5, E256, DOI:https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30061-X

Beogo, I., Tchouaket, E. N., Sia, D., Bationo, N. J., Collin, S., Tapp, D., Kassim, S. A., Ramdé, J., & Gagnon, M. P. (2022). Promising best practices implemented in long-term care homes during COVID-19 pandemic to address social isolation and loneliness: a scoping review protocol. *BMJ open*, *12*(1), e053894. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053894

Jiménez-Etxebarria, E., Bernaras Iturrioz, E., & Jaureguizar, J. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic as perceived by Older People in Northern Spain. *Psychology research and behavior management*, *14*, 1789–1803. https://doi.org/10.2147/PRBM.S308537

Pascut, S., Feruglio, S., Crescentini, C., & Matiz, A. (2022). Predictive Factors of Anxiety, Depression, and Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling and Institutionalized Elderly during the COVID-19 Pandemic. *International journal of environmental research and public health*, *19*(17), 10913. https://doi.org/10.3390/ijerph191710913

World Health Organization. World Health Organization: Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. 2020. Available online: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf (accessed on 1 June 2021)

Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., Green, W., … Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, *20*(6), 669–677. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7

Sayin Kasar, K., & Karaman, E. (2021). Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, *42*(5), 1222–1229. https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2021.03.010

Williams, J., Lyons, B., & Rowland, D. (1997). Unmet long-term care needs of elderly people in the community: a review of the literature. *Home health care services quarterly*, *16*(1-2), 93–119. https://doi.org/10.1300/J027v16n01_07

Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2013). Health-care of Elderly: Determinants, Needs and Services. *International journal of preventive medicine*, *4*(10), 1224–1225.

www.goethe.de/ins/bg/bg/kul/mag/21905613.html

.

# PATHOGENESIS AS A MAIN FACTOR IN THE PRESENTATION AND INTERPRETATION OF THE ROENTGENOGRAM OF COVID 19 POSITIVE PATIENTS

**Dragana Mogilevska Gruevska**
Public Health Institution "General Hospital and Extended Care Facility",Department of Radiology-Kochani, Republic of North Macedonia, mogilevska@yahoo.com
**Gordana Panova**
University Goce Delcev, Faculty of Medical sciences – Shtip, Republic of North Macedonia, gordana.panova@ugd.edu.mk

**Abstract**: Radiological differentiation RTG of the shadows and shadings can be made when interpreting the radiology findings of COVID 19 patients depending on the pathogen mechanism (pathogenesis) i.e pathophysiology as well as following the Fleishner Society glossary. Consequently, they can be hazy shadings, ground glass opacity shadings and reticular shadowing.
Also radiology differentiation and presentation can be made by interpreting the most common complications in this patients such as bacterial pneumonias, pleural effusion and pleuropneumonia.
Conventional X-ray (roentgenogram) is the basis of all diagnostic examinations. If we take into consideration the financial aspect as well as the obviously lower exposure to radiation compared to CT (computer tomography) we can rightly say that the conventional X-ray RTG of chest organs is very beneficial for the medicine as well as for these patients. Conventional X-ray has also been highly used as a follow up method of the patients with medium and severe clinical pictures, which allows for an easier therapy approach besides the radiological and clinical evaluation of the disease.
Pathogenesis of these shadings is a key factor in the presentation, analysis and interpretation of the radiological findings.
**Keywords**: conventional X-ray, COVID 19, SARS-Co V-2, Fleishner Society glossary.

# ПАТОГЕНЕЗАТА КАКО ГЛАВЕН ФАКТОР ВО ПРЕЗЕНТАЦИЈАТА И ИНТЕРПРЕТАЦИЈАТА НА РЕНТГЕНГРАФИЈАТА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ ПОЗИТИВНИ ОД COVID-19

**Драгана Могилевска-Груевска**
ЈЗУ „Општа Болница со проширена дејност", Оддел за ренгендијагностика– Кочани;
Р. С. Македонија, mogilevska@yahoo.com
**Гордана Панова**
Унервезитет Гоце Делчев, Факултет за медицински науки – Штип, Р. С. Македонија,
gordana.panova@ugd.edu.mk

**Резиме**: Во интрепретацијата на рентген наодите кај пациентите со COVID-19, кои во зависност од патогениот механизам (патогенеза) т.е. патофизиологијата, како и водејќи се од Флејшнер класификацијата (Fleishner society glossary) може да се направи рентгенолошка-РТГ диференцијација на сенките односно засенчувања на: облачести (анг. Hazy) засенчувања, дифузно млеч стакло (анг. Ground glass opacity - GGO) засенчувања и ретикуларни засенчувања. Патофизиологијата исто така може да се примени во рентгенолошка деференцијација и презентација со интрепретација на најчесто настанатите компликации кај овие пациенти: бактериски пнеумонии, плеурална ефузија и/или плеуропнеумонија.
Конвенционалната рентгенграфија (рентгенограм) е базата за сите дијагностички испитувања.
Водејќи се од финансискиот аспект како и сигнификантно помалато изложување на пациентите на ренген зрачењето во споредба со СТ (компјутерска томографија), можеме да кажеме дека конвенционална рентгенграфија (РТГ) на градните органи е од голем бенефит во медицината и секако кај овие пациенти. Посебно најде голема применена како „follow up" метода за следење на овие пациенти кои се со средна и тешка клиничка слика со што се олеснува терапевскиот пристап, како и ренгенолошката а впрочем и клиничката евалуација на болеста.

Патогенезата на овие засенчувања е клучна во презентацијата, анализата и интерпретацијата на рентген наодите.

**Клучни зборови:** конвенционална ренген графија, COVID-19, SARS-CoV-2, Fleishner society glossary.

**1. ВОВЕД**

Во март 2020 година, Светската Здравствена Организација (СЗО) прогласи пандемија откако во декември 2019 година во градот Вухан во Н.Р. Кина беа откриени неколку сомнителни случаи на белодробна пневмонија. (Chen N, Zhou M, Dong X, et al. 2019).

Од респираторните епителни клетки на белите дробови кај инфицираните пациенти беше изолиран патоген вирус кој беше наречен SARS-CoV-2 (анг. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), додека болеста беше наречена COVID-19 (анг. Coronavirus disease). (Chan JFW, Yip CCY, To KKW, et al. 2020)

Инаку SARS-Co-V-2 претставува RNK вирус кој припаѓа на фамилијата coronaviridae. Името во превод значи круна, што го симболизира неговиот облик кој што е карактеристичен и воочлив под микроскоп (анг. Crownlike). Orthocoronavirinae подгрупата е патогена за човекот, која е типизирана во четири потипа (alpha, beta, gamma, delta). (Leao JC, et al. 2022)

Порта на пенетрација во клетката кај човекот претставува рецепторот на ангиотензин конвертирачки ензим-2 (Angiotensin Converting Enzyme ACE 2) што всушност претставува и патоген механизам за влез на вирусот во клетката и нејзино инфицирање. Овој рецептор го има во повеќе клетки од ткивата, како на пример алвеолите од белите дробови, гастроинтестиналнот систем, бубрези, срце. Затоа може да се каже дека ова заболување е системско со изразена клиничка манифестација на респираторната симптоматологија. Доминацијата на респираторните симптоми се јавува зарди директната и примарна контаминација на респираторниот систем, големата површина што ја поседуваат алвеолите кои впрочем се и депо за репликација на вирусот.

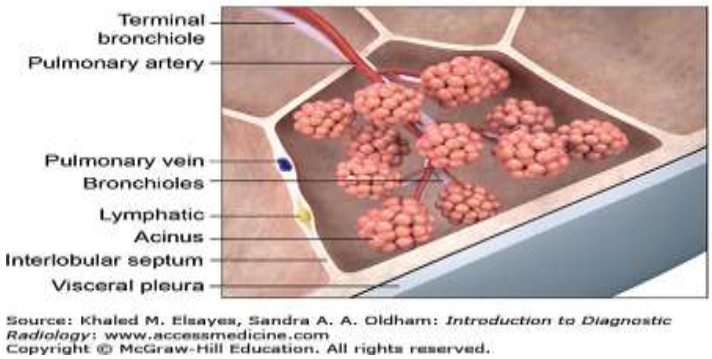
Клинички знаци и симптоми кои што најчесто се јавуваат се:

- општи симптоми: покачена телесна температура, малаксаност, болки во мускулите, главоболка;
- спицифични симптоми и знаци: кашлица, гушење, губење на сетилото за мирис и вкус како и гастроинтестинални симптоми кои повеќе се диференцираат и презентираат во детската популација.

Патогенезата на ова заболување врз белодробниот парехим може да биде презенирано преку двата најчесто настанати механизми и тоа:

- директно напаѓање на вирусот врз алвеоларниот епител заради репликацијата на вирусот во клетките што резултира со нивно уништување и секундарно настаната периалвеоларна воспалителна реакција, (Слика 1). (Harrison AG, et al. 2020)
- индиректна или прекумерна имунолошка реакција, која уште се нарекува и „Цитокинска бура''. Може да се дефинира како синдром на прекумерен имунолошки одговор од организмот врз вирусот. На ниво на белодробниот паренхим може да се презентира со настанување на пулмонален едем од некардиогена природа или крајно да резултира со АРДС (акутен репираторен дистрес синдром). (Ye Q, et al. 2020)

***Слика 1. – Приказ на основната анатомска и функционална белодробна единица (ацинус) со околните структури.***




Source: Khaled M. Elsayes, Sandra A. A. Oldham: *Introduction to Diagnostic Radiology*: www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Во интрепретацијата на РТГ наодите водејки се според Fleishner society glossar и во корелација со патолошката презентација (патогенеза) т.е. патофизиологијата, може да се применат (Hansell DM. 2008):

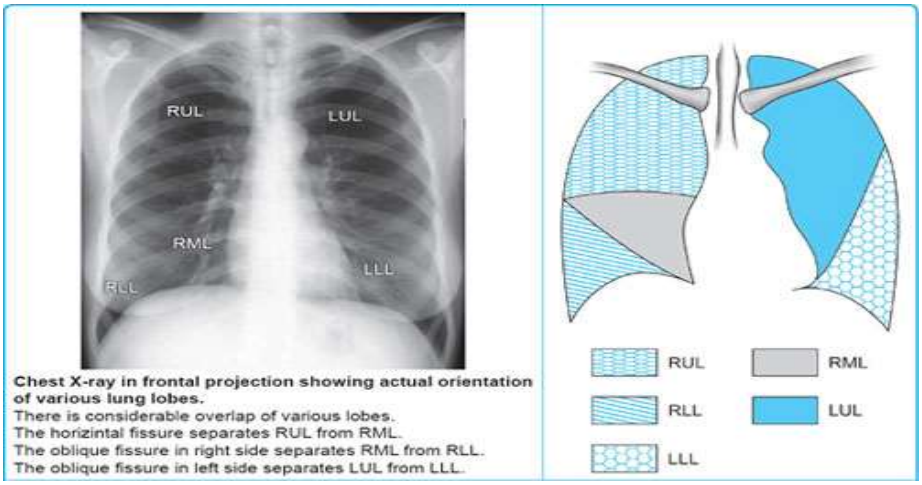
- облачестото засенчување (анг. Hazy) се дефинира како хомогено фокално (мултифокално) засенчување, **патогениот механизам е директна инвазија со деструкција на алвеоларните епителни клетки од вирусот и секундарно настаната пери-паралвеоларно инфламаторна реакција.**
- млеч стакло засенчување (анг. Ground glass opacity - GGO) се дефинира како дифузно млеч стакло засенчување со периферна-паракостална предилекција и експозиција на белодробниот паренхим, **каде промените т.е. патогенезата настануваат на ниво на интерстициајлниот простор, без зафаќање на крвните садови и бронхијалните зони,** (Могилевска-Груевска Д. et al. 2021)
- ретикуларните засенчувања се дефинирани како интерстицијални фибро-тракасти засенчувања, **водејќе се од патогенезата се јавува кај пациентите во рековалесцентнана фаза (фаза на повлекување на болеста)**,

Како најчести компликации кои се среќаваат кај овие пациенти, анализирајќи ги и поврзувајки ги со рентгенолошката презентација и патогенезата можат да се издвојат следниве:
- консолидацијата, која се дефинира како лобуларно, сегментно или лобарно хомогено засенчување со присутен позитивен бронхограм**. Од патогенезата постои инфламаторна реакција со зафајќање и пропагација на крвните садови и алвеолите на ниво на лобулус, сегмент или лобус,**
- плеуралната ефузија која се дефинирана како хомогено засенчување на ниво на френико/костален синус/и, дијафрагма/и или интерлобарен простор (кој уште е наречен и локализиран излив). **Патогенезата е ексудат или ексудација настаната помеѓу обвивките (висцерална и париетална) на плеурата.**
-плеуропнеумониа дефинирана како хомогено засенчување на ниво на френико/костален синус/и и дијафрагма/и со порпагација и засенченост на белодробниот парехим во континуитет. **Во патогенезата постои инфламаторна реакција која ќи зафајќа крвните садови и алвеолите на ниво на сегмент од белодробниот паренхим, како и пропагација на инфламаторната реакција на ниво на плеурата што резултира со настанување на плеурална ефузија.** (Collins J. Eric J. Stern 2008)

## 2. ДИСКУСИЈА

Од горе произнесеното, белодробните сенки/засенчувања според регионалната зафатеност рентгенолошки дескрипционо се класифицираат (Raoof S, et al. 2012):
-десна, лева или билатерална зафатеност на белодробните крила,
-периферна, централна или дифузна експозиција,
-зонална дистрибуција (според рентген анатомијата) на двете белодробни крила: десно (долен, среден и горен лобус со апекс) и лево (долен и горен лобус со апекс), Слика 2.

***Слика 2. а) рентгенолошка анатомија ; б) графичка презентација;***




Извор: „ Interpretation of chest-x-ray”- Balachandran G

**Практичната примена на горенаведената класификација на сенките – засенчувањата според зафатеноста на белодробниот паренхим може да се види од долу-презентираните рентгенолошки слики:**

**Фокалните облачести засенчувања (анг. Hazy)** се со билатерална мултифокална и периферна-паракостална експозиција. Од зонална дистрибуција облачестите засенчувања ги зафаќаат сите лобус од двете белодробни крила:

***Сл. 3 – Фокални облачести засенчувања (анг. Hazy)***

Извор: Сопствени работни материјали при оддел за ренгендијагностика– Кочани

**Млеч стакло засенчување (анг. Ground glass opacity - GGO)** е најчесто билатерално дифузно засенчување со периферна експозиција и зонална дистрибуција на секој лобус од двете белодробни крила:

***Сл. 4 – дифузно млеч стакло засенчување (анг. Ground glass opacity - GGO)***

Извор: Сопствени работни материјали при оддел за ренгендијагностика– Кочани

**Ретикуларни засенчувања** се билатерални интерстицијални линеарно-тракасти засенчувања со центрифугална експозиција и зонална дистрибуција на секој лобус од двете белодробни крила:

***Сл. 5 - ретикуларни засенчувања***

Извор: Сопствени работни материјали при оддел за ренгендијагностика– Кочани

Најчесто настанатите компликации како што се **консолидација, плеурална ефузија и плеуропнеумонија** се со фокална унилатерална или билатерална експозиција и зонална дистрибуција од лобуларна, сегментна или лобарна предилекција.

***Сл. 6 а) консолидација в) плеуропнеумониа***

Извор: Сопствени работни материјали при оддел за ренгендијагностика– Кочани

**3. ЗАКЛУЧОК**

Конвенционалната рентген графија (рентгенограм) е примарна и основна дијагностичка метода, која ја дава базата за сите понатамошни дијагностички испитувања.

Имајќи го во предвид финансискиот аспект како и сигнификантно помалато изложување на пациентите од ренген зрачењето во споредба со CT, со право може да се каже дека конвенционална ренген графија - РТГ на градни органи е од голем бенефит во медицината и кај пациентите со COVID 19. Посебно најде голема применена како „follow up" метода за следење на овие пациенти кои се со средна и тешка клиничка слика, со

што се олеснува терапевскиот пристап, како и ренгенолошката а впрочем и клиничката евалуација на болеста. (Могилевска-Груевска Д. et al. 2021)

Мора да се истакне дека патогенезата е клучна во презентацијата, анализата, дифереренцијацијата и секако интерпретацијата на рентген наодите кај овие пациенти.

**РЕФЕРЕНЦИ**

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet;395:507–13;

Chan JFW, Yip CCY, To KKW, et al. (2020) Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction as-say validated in vitro and with clinical specimens. J Clin Microbiol;58:e00310–20;

Leao JC, et al. (2022) Coronaviridae-Old friends, new enemy! Oral Dis. PMID:32475006;

Harrison AG, et al. (2020) Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis Trends Immunol; PMID:33132005;

Ye Q, et al. (2020) The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect.; PMID: 32283152;

Hansell DM. (2008) Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology;246:697–722;

Могилевска-Груевска Д. et al. (2021) РЕНТГЕНОЛОШКИ ДИФЕРЕНЦИЈАЦИИ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ КАЈ ПАЦИЕНТИ ПОЗИТИВНИ ОД COVID 19; vox medici - br. 110; 00628;

Collins J. Eric J. Stern (2008),Chest Radiology: The essentials. 2nd edition; Lippincott Williams & Wilkins;

Raoof S, et al. (2012) Interpretation of plain chest roentgenogram; Chest; PMID:22315122;

Могилевска-Груевска Д. et al. (2021). КОНВЕНЦИОНАЛНАТА РЕНТГЕН ГРАФИЈА НА ГРАДНИ ОРГАНИ КАКО „FOLLOW-UP" МЕТОДА КАЈ ПАЦИЕНТИ ПОЗИТИВНИ НА COVID-19; vox medici - br. 110; 00631;

# EFFECT OF TOPIRAMATE TREATMENT ON PASSIVE COGNITIVE FUNCTIONS AND LOCOMOTOR ACTIVITY IN A MODEL OF DRUG-INDUCED AMNESIA

**Michaela Shishmanova-Doseva**
Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, shishmanovamichaella@gmail.com

**Abstract:** Introduction: Epilepsy is a chronic neurological disorder which can affects negatively behavior and cognition. On the other hand, most antiepileptic drugs (AEDs) can also further impair cognitive functions. Benzodiazepines are widely used in experimental models to induce cognitive deficits. Topiramate (TPM) exerts its antiepileptic effects by several mechanisms of action and it is widely used in clinical practice. The aim of the present study was to investigate the effect of topiramate on cognitive functions and locomotor activity in a model of diazepam (DZP)-induced amnesia. Material and methods: We used 24 male adult rats (Wistar), which were randomly divided into 3 groups (n = 8), as follows: 1st group - control (treated with saline p.o.); 2nd group (DZP-veh)–treated with saline p.o. and Diazepam 2.5 mg/kg i.p. and the 3rd group (DZP-TPM) – treated with topiramate 5 mg/kg p.o. and DZP 2.5 mg/kg i.p. In the test for locomotor activity (Activity cage), the number of horizontal and vertical movements was recorded. In the two passive avoidance tests (step-through and step-down), the training session was conducted on two consecutive days. 24 hours after the last learning session was the test for short-term memory. The test for long-term memory in the Step-through was performed on the 10th day. The latency of reactions (the rat remaining in the light chamber of the apparatus for more than 178 sec in 2 consecutive training sessions) was considered as a criterion for acquisition and retention. In the step-down test, the long-term memory was tested on the 8th day. The latency of reactions (the rat remaining on the platform for more than 60 sec in 2 consecutive training sessions) was taken as a criterion for acquisition and retention. Results: One-way ANOVA showed that both groups DZP-veh and DZP-TPM decreased the number of horizontal movements compared to the controls on day 7 ($p < 0.001$, resp.) and day 14 ($p < 0.001$, $p < 0.05$, resp.). In the step-through test, the DZP-veh group had a shorter latency time than that of the C-veh animals in the short-term memory retention test ($p < 0.01$), while in the long-term memory retention test, both groups DZP-veh and DZP-TPM ($p < 0.05$, resp.) had a shorter latency time and spent less time in the light chamber of the device. In the step-down passive avoidance test, the DZP-veh group shortened the latency time compared to the controls during the learning session on day 2 ($p < 0.001$). In the short-term- and long-term memory tests, both groups DZP-veh ($p < 0.001$) and DZP-TPM ($p < 0.05$) spent less time on the platform compared to the control animals. Conclusion: Topiramate failed to counteract the cognitive deficit induced by diazepam administration, leading to impaired formation of short-term and long-term memory traces. Topiramate failed to restore the suppressed locomotor activity. The AED did not have a negative effect on learning abilities.
**Keywords:** Topiramate, Diazepam, learning, memory, step-through, step-down.

# ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕТО НА TOPIRAMATE ВЪРХУ ПАСИВНИТЕ КОГНИТИВНИ ФУНКЦИИ И ДВИГАТЕЛНА АКТИВНОСТ ПРИ МОДЕЛ НА МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРАНА АМНЕЗИЯ

**Михаела Шишманова-Досева**
Катедра Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Медицински университет – Пловдив, България, shishmanovamichaella@gmail.com

**Резюме:** Въведение: Епилепсията е хронично неврологично заболяване, което може да окаже негативен ефект върху поведението и когницията. От друга страна повечето антиепилептични медикаменти (АЕМ) също могат да влошат допълнително когнитивните функции. Бензодиазепините са често използвани в експериментални модели за предизвикване на когнитивен дефицит. Topiramate (TPM) осъществява своето антиепилептично действие по няколко механизма и се използва широко в клиничната практика. Целта на проучването беше да изследва ефекта на topiramate върху когнитивните функции и двигателната активност при модел на diazepam (DZP)-индуцирана амнезия. Материал и методи: В експеримента взеха участие 24 броя мъжки плъха (Wistar), разделени на случаен принцип в 3 групи (n = 8), както следва: 1-ва група – контрола (физ. разтвор p.o.); 2-ра група (DZP-veh)–третирана с физ. разтвор p.o. и Diazepam 2.5 mg/kg i.p. и

3-та група (DZP-TPM) – третирана с topiramate 5 mg/kg p.o. и DZP 2.5 mg/kg i.p. При теста за двигателна активност (Activity cage) бяха регистрирани броя на хоризонталните и вертикалните движения. При двата теста за пасивно избягване (step-through и step-down) обучителната сесия се проведе в два последователни дни. 24 часа след последната обучителна сесия се проведе тестът за краткотрайна памет. При step-through теста дълготрайната памет се изследва на 10-тия ден. Като критерии за обученост се приемаше престоят на животното в светлото помещение на апарата за 178 sec при 2 последователни тренировки. При step-down теста дълготрайната памет се изследва на 8-мия ден. Като критерий за обученост се приемаше престоя на животното върху платформата на апарата над 60 sec при 2 последователни тренировки. Резултати: One-way ANOVA показа, че DZP-veh и DZP-TPM животните понижиха броя на хоризонталните движения спрямо контролата на 7-мия ($p < 0.001$, съотв.) и 14-тия ден ($p < 0.001$, $p < 0.05$, съотв.). При step-through теста DZP-veh групата имаше по-кратко латентното време спрямо C-veh животните по времена теста за краткотрайни паметови следи ($p < 0.01$), докато при теста за дълготрайна памет и двете групи DZP-veh и DZP-TPM ($p < 0.05$, съотв.), имаха по-кратко време в светлото помещение на апарата. При теста за пасивно избягване step-down DZP-veh групата скъси латентното време спрямо контролата по време на обучителната сесия на 2-рия ден ($p < 0.001$). При тестовете за краткотрайна и дълготрайна памет и двете групи DZP-veh ($p < 0.001$) и DZP-TPM ($p < 0.05$) имаха по-кратко време на престой върху платформата. Заключение: Topiramate не успя да противодейства на когнитивния дефицит, предизвикан посредством прилагането на diazepam, като доведе до затруднено формиране на краткотрайни и дълготрайни паметови следи. Topiramate не успя да възстанови и потисната двигателната активност. Медикаметът не оказа негативен едект върху обучителните способности.

**Ключови думи:** Topiramate, Diazepam, обучение, памет, step-through, step-down.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е хронично неврологично заболяване, което засяга около 1% от населението на света като обхваща хора от различна възраст, пол, етнос и раса. (Falco-Walter, 2020). Повишената невронална активност при епилепсия може да окаже значително въздействие върху нормалните познавателни процеси, както и върху поведението (Meador, 2002). Поради факта, че основните механизми на епилептогенезата се различават, клиничните прояви и последствията върху когнитивните функции от заболяването варират значително. От друга страна не само самата епилепсия, но и повечето антиепилептични медикаменти (AEM) също могат да влошат допълнително когнитивните функции, засягайки най-често възприятието, вниманието, обучението и паметта (Watkins et al, 2019; Kilova & Kitova, 2021).

Съществуват няколко начина за дефиниране на паметта: (1) според нейната продължителност (краткосрочна и дългосрочна), (2) според информационната форма (декларативна и недекларативна) и (3) в зависимост от етапа, може да се засегне съответно: нейното придобиване, консолидиране или извличане (Savić et al, 2005).

Амнезията е количествено разстройство на паметта, което се проявява в неспособността да бъдат възстановени паметови следи за минал опит (Savić et al, 2005; Segura et al, 2021). Въз основа на времето за настъпване, се различават два вида амнезия: ретроградна – загуба на паметта за минали събития или антероградна – неспособност за придобиване на нови, дълготрайни паметови следи (Miller & Butler, 2022).

В експериментални условия широко използвани са методите за увреждане на когнитивните функции с цел да се изследва ефектът на медикаментите върху тях, както и да се проучат механизмите на тези ефекти. Бензодиазепините са често използвани в модели за предизвикване на когнитивен дефицит, т.к. е добре известно, че посредством усилване действието на γ-aminobutyricacid (GABA)-ергичната медиация, те водят до увреждане на епизодичната памет и по-често засягат дълготрайната отколкото краткотрайната памет (Savić et al. 2005). Има данни, че различните бензодиазепини могат и в различна степен да засегнат пасивното или активното обучение и памет (Beracochea, 2006). Нещо повече бензодиазепините имат различни ефекти върху паметта според продължителността, типовете или етапите на тестваната памет (Savić et al. 2005). Златен стандарт при този модел е прилагането на diazepam (DZP), който води до антероградна амнезия (Costa et al, 2010).

През последните години се създадоха редица нови антиепилептични медикаменти (AEM) с широкоспектърно действие, сред които е и topiramate (TPM). Той представлява сулфамид, чиято структурна близост с acetazolamide определя неговата противоепилептичната активност (Frisch et al, 2007). Противоречиви са данните в литературата за влиянието на topiramate върху когнитивните функции както при интактни животни, така и при различни експериментални модели на епилепсия и когнитивен дефицит.

Целта на настоящото проучване беше да изследва ефектът на topiramate върху двигателна активност, пасивното обучени и памет при експериментален модел на амнезия с diazepam.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В експеримента взеха участие 24 броя зрели мъжки бели плъха (Wistar) с тегло 150-180 g. Плъховете бяха отглеждани при стандартни лабораторни условия при съотношение на светлина:тъмнина – 12h:12h, t° = 22±2 °C, влажност – 50-55%, вода и храна *ad libitum*. Експериментът е одобрен от Българската агенция по безопасност на храните (№ 50/30.06.2011) и Комисията по етика към МУ – Пловдив (№3/26.06.2014).

На случаен принцип животните бяха разделени в 3 групи по 8, както следва: 1-ва група – контрола (физиологичен разтвор p.o.); 2-ра група (DZP-veh) – третирана с физиологичен разтвор p.o. и Diazepam 2.5 mg/kg i.p. и 3-та група (DZP-TPM) – третирана с topiramate 5 mg/kg p.o. и DZP 2.5 mg/kg i.p.

Приложените методи включваха тестове за пасивно условно избягване с наказателно подкрепление на плъхове (step-through и step-down тестове) и тест за двигателна активност (Activity cage).

- *Activity cage test*

Тест за двигателна активност. При този тест беше използван апарата Activity cage (Ugo Basile, Italy), който автоматично регистрираше броя на хоризонталните и броя на вертикалните движения на опитните животни за 3 минути. Поведението на животните беше регистрирано с инфрачервени термо-детектори.

- *Passive-Avoidance Step-through test*

Беше използван автоматичен електронен апарат Step-through (Ugo Basile, Italy) за пасивен авойданс с наказателно подкрепление. Експериментът беше проведен в клетка по стандартна програма. Клетката се състоеше от светла и тъмна част, разделени с вратичка. Всеки експериментален ден включваше три тренировки през 60 min, като характеристиката на една тренировка включваше: закъснение (delay) от 7 sec преди да се отвори вратата, последвано от 12 sec отворена врата. Ако плъхът не преминеше в тъмното помещение автоматично се включваше брояч за време (sec), който отчиташе максимално 3 минути (180 ± 2 sec). Обучителната сесия беше проведена в два последователни дни. Тестовете за запаметяване беха два: тест за краткосрочна памет - 24 часа след обучителната сесия и тест за дълготрайно съхраняване на паметовите следи на 10-ти ден (считано от първия ден на тренировката). Като критерий за обученост се приемаше престоят на животното в светлото помещение на апарата в рамките на максималното време от 178 sec при 2 последователни тренировки.

- *Passive-Avoidance Step-down test*

Беше използван автоматичен електронен апарат Step-down (Ugo Basile, Italy) за пасивен авойданс с наказателно подкрепление. Беше използвана стандартна клетка, с пластмасова платформа на пода. Всеки експериментален ден включваше 2 тренировки през 60 min. Постановка на експеримента: плъхът беше поставян върху пластмасова платформа, която след включване на апарата, вибрираше вертикално. При слизане на плъха от нея с 3-те или 4-те лапи беше отчетено времето за реакция и същевременно беше подадена електрическа стимулация по решетъчния под на клетката от 0.4 mA в продължение на 10 sec. Обучението беше проведено в два последователни дни. Тестовете за запаметяване бяха 24 часа след последния обучителен ден и на 8-мия ден от началото на теста “step-down”. Като критерий за обученост се приемаше престоя на животното върху платформата на апарата над 60 sec при 2 последователни тренировки.

*Статистически анализ*

Всички данни са представени като средна аритметична ± стандартна грешка на средната аритметична (X±SEM). След оценка на разпределението на получените стойности, проверено чрез непараметричен критерии на Kolmogorof-Smirnov, резултатите бяха подложени на параметричен и графичен анализ. Статистически значими се приемаха различията при $P < 0.05$. Вътрегруповите различия бяха анализирани с чифтен *t*-test, а за междугруповите различия беше приложен еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA).

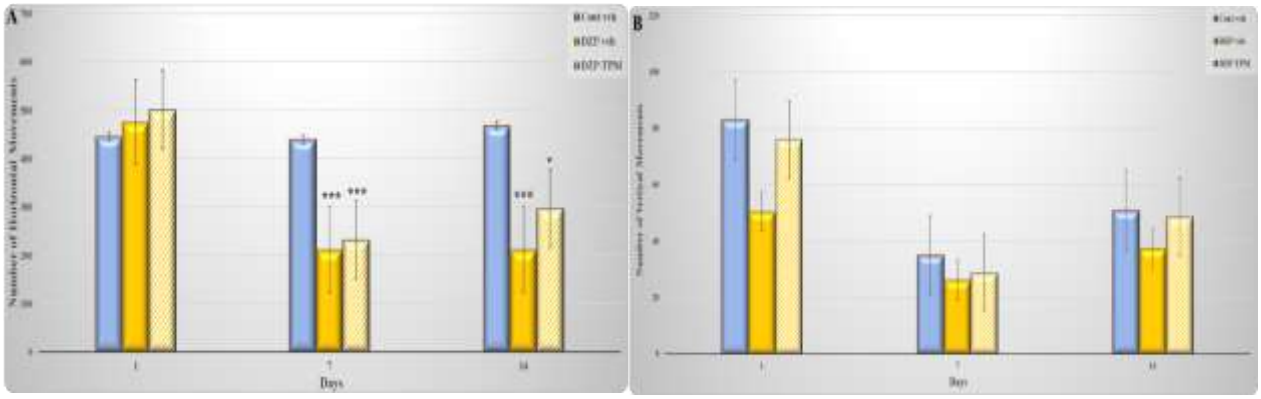
## 3. РЕЗУЛТАТИ

*Activity cage test*

One-way ANOVA показа, че животните с модел на DZP-индуцирана амнезия понижиха броя на хоризонталните движения спрямо контролната група като разликата беше статистически значима на 7-ми и 14-ти ден от тестването ($p < 0.001$, съответно) (Фиг. 1A). DZP-TPM групата също понижи броя на хоризонталните движения на 7-ми ($p < 0.001$) и 14-ден ($p < 0.05$) в сравнение с контролната група.

По отношение на вертикалните движения се наблюдаваше само тенденция за тяхното увеличаване от контролната група спрямо DZP-veh групата на 1-вия ден от тестването ($p = 0.077$) (Фиг. 1B).

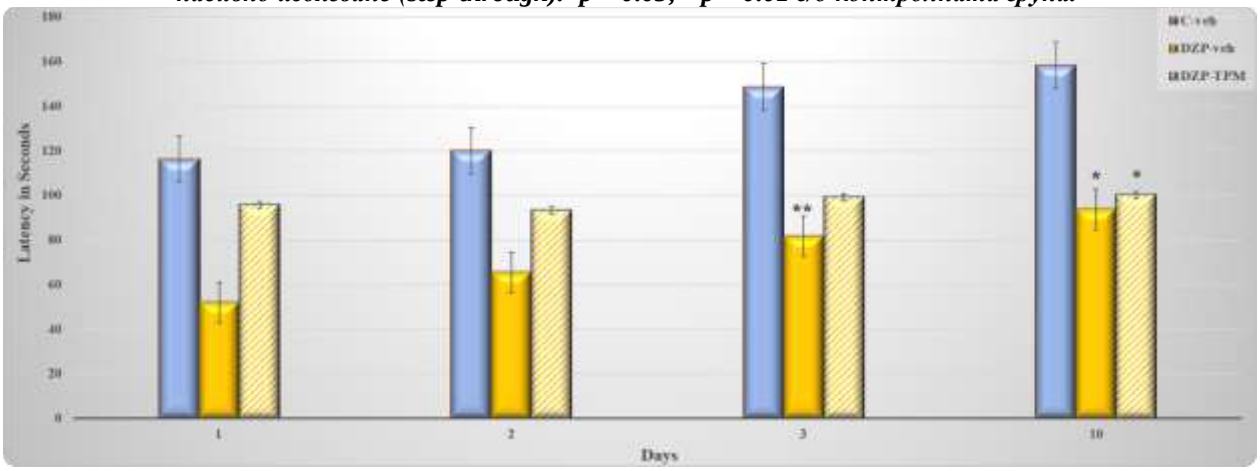
***Фигура 1. Ефект на прилагането на topiramate (TPM) върху (A) броя на хоризонталните движения при модел на diazepam-индуцирана амнезия. $^{*}p < 0.05$; $^{***}p < 0.001$ с/о C-veh животните. (B) броя на вертикалните движения при модел на diazepam-индуцирана амнезия.***




*Passive-Avoidance Step-through test*

One-way ANOVA показа, че групата с модел на амнезия имаше тенденция за по-кратко латентното време спрямо контролните животни по време на обучителната сесия на 1-вия ($p = 0.084$) и 2-рия ($p = 0.064$) ден. Разликата достигна статистическа значимост както по времена теста за краткотрайни паметови следи ($p < 0.01$), така и по време на теста за дълготрайна памет ($p < 0.05$) (Фиг. 2). Групата с модел на амнезия и третирана с topiramate също скъси времето на престой в светлото помещение на апарата спрямо контролната група като разликата беше статистически значима само при ре-теста за дълготрайна памет ($p < 0.05$).

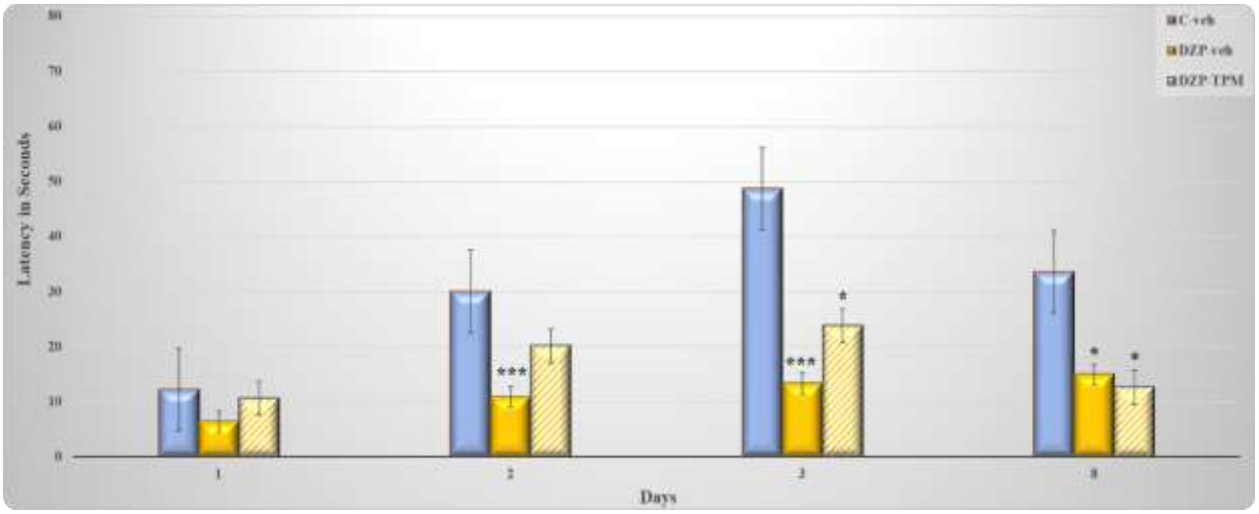
***Фигура 2. Ефект на прилагането на topiramate (TPM) върху латентното време (sec) при теста за пасивно избягване (step-through). $^{*}p < 0.05$; $^{**}p < 0.01$ с/о контролната група.***




*Passive-Avoidance Step-down test*

При теста за пасивно избягване Step-down DZP-veh групата скъси латентното време за престой върху платформата спрямо контролните животни както по време на обучителната сесия на 2-рия ден ($p < 0.001$), така и време на теста за краткотрайна ($p < 0.001$) и дълготрайна памет ($p < 0.05$) (Фиг. 3). DZP-TPM животните също доведоха до по-кратко латентно време спрямо контролните животни като разликата достигна статистическа значимост само по време на двата теста за краткотрайни и дълготрайни паметови следи ($p < 0.05$, съответно).

***Фигура 3. Ефект на прилагането на topiramate (TPM) върху латентното време (sec) при теста за пасивно избягване (step-down). $^{*}p < 0.05$; $^{***}p < 0.001$ с/о контролната група.***




**4. ОБСЪЖДАНЕ**

Настоящето проучване изследва ефекта на topiramate върху процесите на обучение и памет при плъхове с модел на амнезия, предизвикана чрез прилагането на бензодиазепина DZP. Той доведе до значително влошаване на пасивното обучение и памет както и на потискане на двигателната активност, което е в съответствие с други автори (Savić et al, 2005). Установихме, че прилагането на topiramate не успя да противодейства на тези ефекти и той също доведе до намаляване на хоризонталните движения. По отношение на пасивното обучение медикаментът не оказа негативен ефект, докато формирането на краткотрайните и дълготрайните паметови следи също беше нарушено. Установено е, че topiramate осъществява своето действие по няколко механизма: усилва хлорния инфлукс, медииран от $GABA_A$ рецепторите; блокира карбоанхидразата; блокира бързата инактивация на волтаж-зависисмите $Na^+$-канали; инхибира селективно волтаж-зависимите L-тип $Ca^{2+}$-канали и е антагонист на йонотропните глутаматергични α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainite рецептори (Gryder & Rogawski, 2003). Предвид факта, че бензодиазепините усилват действието на GABA-ергичната медиация и този ефект допълнително се потенциира от topiramate, вероятно това е един от механизмите, водещ до наблюдавания от нас негативен ефект върху когнитивните функции.

Противоречиви са данните за влиянието на topiramate върху когнитивните функции както при интактни животни, така и при различни експериментални модели на епилепсия. Нашите данни са в съответствие с други автори, които установяват, че системното прилагане на медикамента (от 3 до 30 mg/kg) при интактни плъхове води до увреждане на работната памет, без да оказва негативен ефект върху вниманието (Shannon & Love, 2007). Други автори наблюдават, че ниски дози TPM 0.01, 0.1 и 1 mg/kg водят до подобряване, докато високите дози от 10 и 100 mg/kg увреждат консолидацията и възстановяването на разпознавателната памет при плъхове (de Lima et al., 2007). Тези резултати допълват други наши данни, при които установяваме, че при модел на епилепсия, topiramate проявява изразен позитивен ефект върху редица когнитивни домейни, което се дължи на значителен невропротективен ефект в хипокампуса (Shishmanova-Doseva et al, 2022). От друга страна, редица клинични данни показват, че при част от болните, лекувани с topiramate, се засягат когнитивните функции, най-често проявени като нарушения в концентрацията и вниманието; близо 8-16% имат проблеми с паметта и трудно намират думи (Stefan et al, 2008; Yang et al, 2009). Повечето имат преходен характер и са свързани обикновено със скоростта на титрация. Голяма част от страничните действия на topiramate са резултат от бързото повишаване на дозата или от взаимодействието с други АЕМ.

**5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Topiramate не успя да противодейства на когнитивния дефицит, предизвикан посредством прилагането на diazepam, като доведе до затруднено формиране на краткотрайни и дълготрайни паметови следи при двата пасивни теста. Topiramate не успя да възстанови и потисната двигателната активност. Медикаметът не оказа

негативен едект върху обучителните способности. Допълнителни изследвания са необходими за изясняване на механизмите на тези ефекти.

**REFERENCES**

Beracochea, D. (2006). Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. Scientific World Journal, 6, 1460-1465.

Costa, J. C., Costa, K. M., & do Nascimento, J. L. (2010). Scopolamine- and diazepam-induced amnesia are blocked by systemic and intraseptal administration of substance P and choline chloride. Peptides, 31(9), 1756-1760.

de Lima, M.N., Presti-Torres, J., Dornelles, A., Bromberg, E., & Schröder, N. (2007). Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats. Epilepsy and Behavior, 10(1), 32-37.

Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. Seminars in Neurology, 40(6), 617-623. doi: 10.1055/s-0040-1718719.

Frisch, C., Kudin, A. P., Elger, C. E., Kunz, W. S., Helmstaedter, C. (2007). Amelioration of water maze performance deficits by topiramate applied during pilocarpine-induced status epilepticus is negatively dose-dependent. Epilepsy Research, 73(2), 173-180.

Gryder, D. S., & Rogawski, M. A. (2003). Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. Journal of Neuroscience, 23(18), 7069-7074.

Kilova, K., & Kitova, T. (2021). Student opinion on the quality of distance medical learning in pandemic conditions. Journal of Environmental Protection and Ecology; 22(4), 1706-1714.

Meador, K. J. (2002). Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. Neurology, 58(8 Suppl 5), S21-6. doi: 10.1212/wnl.58.8_suppl_5.s21.

Miller, T. D., Butler, C. R. (2022). Acute-onset amnesia: transient global amnesia and other causes. Practical Neurology, 22(3), 201-208. doi: 10.1136/practneurol-2020-002826.

Savić, M. M., Obradović, D.I., Ugresić, N.D., & Bokonjić, D.R. (2005). Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. Neural Plasticity, 12(4), 289-98.

Segura, I. A., McGhee, J., Della Sala, S., Cowan, N., & Pompéia, S. (2021). A reappraisal of acute doses of benzodiazepines as a model of anterograde amnesia. Human Psychopharmacology, 2021; 36(3):e2774.

Shannon, H. E., & Love, P.L. (2007). Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats. Epilepsy and Behavior, 10(1), 16-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.11.004.

Shishmanova-Doseva, M., Atanasova, D., Ioanidu, L., Uzunova, Y., Atanasova, M., Peychev, L., Tchekalarova, J. (2022). The anticonvulsant effect of chronic treatment with topiramate after pilocarpine-induced status epilepticus is accompanied by a suppression of comorbid behavioral impairments and robust neuroprotection in limbic regions in rats. Epilepsy and Behavior, 134, 108802. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108802.

Stefan, H., Hubbertz, L., Peglau, I., Berrouschot, J., Kasper, B., Schreiner, A., Krimmer, J., Schauble, B., & TOP-GER-13. (2008). Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. Acta Neurologica Scandinavica, 118(3), 164-174. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01018.x.

Watkins, L.V., Pickrell, W.O., & Kerr, M.P. (2019). Treatment of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy and intellectual disabilities: Is there a role for the neurologist? Epilepsy and Behavior, 98(Pt B), 322-327.

Yang, L., Weihua, Y., & Wang, X. (2009). Efficacy of topiramate in adult patients with symptomatic epilepsy: an open-label, long-term, retrospective observation. CNS Drugs, 23(4), 351-359. doi: 10.2165/00023210-200923040-00006.

# EFFECT OF LAMOTRIGINE TREATMENT ON ACTIVE AVOIDANCE PERFORMANCE IN A MODEL OF DIAZEPAM-INDUCED AMNESIA

**Michaela Shishmanova-Doseva**
Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, shishmanovamichaella@gmail.com

**Abstract:** Introduction: Epilepsy is a neurological disorder that affects around 50 million people worldwide. It is often associated with cognitive and behavioral dysfunction which could be a result of the disease or the applied therapy. Memory is the process by which information is encoded, stored, and retrieved. Amnesia is a deficit in memory. There are two main types of amnesia – retrograde and anterograde amnesia. Diazepam is widely used in experimental models of drug-induced anterograde type of amnesia. Purpose: The present study was undertaken to assess the effect of one widely applied in clinical practice anticonvulsant – lamotrigine (LTG) on cognitive function in a model of drug-induced amnesia with diazepam (DZP). Materials and methods: We trained 24 male adult rats, divided into three groups (n=8): the first group was treated with saline p.o. (C-veh); second – with saline p.o. and 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-veh); and third – with 10 mg/kg LTG and 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-LTG). We use a Shuttle box (Ugo Basile, Italy) – apparatus for active and passive avoidances. The learning session was held for 5 consecutive days and consisted of 30 trials each. During each trial, subjects were given a conditioned light stimulus (6 sec) and sound stimulus which were followed by 4-sec foot electrical stimulation (0.4 mA) and a 10-sec pause. The measured behavioral parameters were: the number of avoidances, number of escapes, and number of intertrial crossings. Results: The DZP-veh animals decreased significantly the number of avoidances during the learning session on days 2 ($p<0.01$), 4 ($p<0.01$) and 5 ($p < 0.001$) and during the memory retention test ($p < 0.01$) compared to the C-veh group. The DZP-LTG rats increased the number of conditioned responses on days 4 and 5 ($p < 0.01$) of the learning session and during the re-test ($p<0.01$) in comparison with the DZP-veh animals. For the number of escapes one-way ANOVA showed that the DZP-veh animals decreased significantly their number on days 1 ($p < 0.01$), 2 ($p < 0.001$), 3 ($p < 0.001$) and 4 ($p < 0.01$) of the learning session as well as on day 12 ($p < 0.01$) compared to the C-veh rats. The DZP-LTG group increased the number of unconditioned responses compared to the DZP-veh animas on days 1 ($p < 0.01$), 2 ($p < 0.05$), 3 ($p < 0.001$) and 4 ($p < 0.05$) and during the test for long-term memory traces ($p < 0.05$). For the number of intertrial crossings, there was only a tendency for DZP-veh group to decrease them during the learning session in comparison with the controls while the DZP-LTG animals increased them. The difference reached statistical significance only on day 5 ($p < 0.01$) of the learning session compared to the DZP-veh rats. Conclusion: Lamotrigine improves active learning abilities as well as the formation of long-term memory traces in a model of drug-induces amnesia with diazepam.
**Keywords:** Lamotrigine, Diazepam, learning, memory, shuttle box.

# ЕФЕКТ НА ТРЕТИРАНЕТО С LAMOTRIGINE ВЪРХУ АКТИВНОТО ОБУЧЕНИЕ И ПАМЕТ ПРИ МОДЕЛ НА ДИАЗЕПАМ-ИНДУЦИРАНА АМНЕЗИЯ

**Михаела Шишманова-Досева**
Катедра Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Медицински университет – Пловдив, България, shishmanovamichaella@gmail.com

**Резюме:** Въведение: Епилепсията е неврологично заболяване, което засяга около 50 милиона души по света. Тя често се свързва с когнитивни и поведенчески нарушения, които могат да бъдат резултат от самото заболяването или от приложената терапия. Паметта е процесът, при който информацията се кодира, съхранява и извлича. Амнезията е дефицит в паметта. Има два основни типа амнезия – ретроградна и антероградна амнезия. Диазепам се използва широко в експериментални модели на лекарствено-индуциран антероградeн тип амнезия. Цел: Настоящото изследване е проведено с цел да се проследи ефектът на един широко прилаган в клиничната практика антиконвулсант – lamotrigine (LTG) върху когнитивните функции при модел на медикаментозно индуцирана амнезия с diazepam (DZP). Материал и методи: В проучването участваха 24 мъжки възрастни плъха (Wistar), разделени в три групи (n=8): 1-вата група беше третирана с физиологичен разтвор p.o. (C-veh); 2-рата група – с физиологичен разтвор p.o. и 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-veh); и 3-тата група – с 10 mg/kg LTG и 2.5 mg/kg DZP i.p. (DZP-LTG). Използвахме Shuttle box (Ugo Basile,

Italy) – апарат за активно и пасивно избягване. Обучителната сесия беше проведена в 5 последователни дни и се състоеше от 30 тренировки всеки ден. По време на всяко тестване, плъховете получаваха условен светлинен стимул (6 секунди) и звуков стимул, които бяха последвани от 4-секундна електрическа стимулация по решетъчния под (0.4 mA) и 10-секундна пауза. Измерените поведенчески показатели бяха: брой на активните избягвания (авойданси), броя на пасивните избягвания (ескейпи) и брой на междутренировъчните преминавания. Резултати: DZP-veh животните намалиха значително броя на активните избягвания по време на обучителната сесия на 2-рия ($p<0.01$), 4-тия ($p<0.01$) и 5-тия ($p <0.001$) ден, както и по време на теста за дълготрайни паметови следи ($p<0.01$) спрямо C-veh групата. DZP-LTG плъховете увеличиха броя на авойдансите на 4-тия и 5-тия ден ($p < 0.01$) от обучителната сесия и по време на ре-теста ($p<0.01$) спрямо DZP-veh животните. По отношение броя на безусловните отговори one-way ANOVA показа, че DZP-veh животните значително намалиха техния брой на 1-вия ($p < 0.01$), 2-рия ($p <0.001$), 3-тия ($p <0.001$) и 4-тия ($p <0.01$) ден от обучението, както и на 12-тия ($p<0.01$) ден в сравнение с C-veh плъховете. DZP-LTG групата увеличи броя на безусловните отговори в сравнение с DZP-veh животните на 1-вия ($p <0.01$), 2-рия ($p <0.05$), 3-тия ($p <0.001$) и 4-тия ($p <0.05$) ден, както и по време на теста за дългосрочна памет ($p<0.05$). По отношение броя на междутренировъчните преминавания DZP-veh групата показа само тенденция за тяхното намаляване по време на обучителната сесия спрямо контролата, докато DZP-LTG животните ги увеличиха. Разликата достигна статистическа значимост само на 5-тия ($p<0.01$) ден в сравнение с DZP-veh групата. Заключение: Lamotrigine подобрява активното обучение, както и формирането на дълготрайни паметови следи в модел на лекарствено-индуцирана амнезия с diazepam.
**Ключови думи**: Lamotrigine, Diazepam, обучение, памет, shuttle box.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е социално-значимо заболяване, засягащо близо 50 млн. души по света (Perucca et al, 2020). Когнитивните и поведенческите дисфункции при епилепсия могат да се проявят независимо от контрола върху припадъците. Рецидивиращата гърчова симптоматика изисква продължителна употреба на антиепилептични медикаменти (АЕМ). Повечето от тях потискат абнормните гърчови разряди, но едновременно с това потискат и променят нормалната невронална активност и интерневронни взаимоотношения като допълнително влошават когнитивните функции на пациентите (Watkins et al, 2019). Когнитивните дисфункции включват дефицит в една или повече от следните области: внимание, възприятие, формиране на концепция, четене, мисловен процес, обучение и памет (Shannon & Love, 2007; Kilova & Kitova, 2021). Паметта е способността на мозъка да приема, обработва и съхранява определено количество информация, която да може да се използва в бъдещ момент. Различават се два основни вида памет: първична памет, която е краткотрайна и вторична памет, която е дълготрайна (Caroni et al, 2012). Амнезията е количествено разстройство на паметта, което се изразява в невъзможността да бъдат възстановени паметови следи за минал опит (Savić et al, 2005; Segura et al, 2021). Въз основа на времето за настъпване и броя на забравените събития, се различават два вида амнезия:

- ✓ ретроградна – загуба на паметта за минали събития. Тя може да бъде епизодична или епохална в зависимост от това дали загубата на памет е свързана със специфични, изолирани събития или с по-дълги периоди от време.
- ✓ антероградна – неспособност за придобиване на нови, дълготрайни паметови следи. Тя е свързана с увреждане или атрофия на хипокампалните и медиалните темпорални мозъчни зони (Verwey et al, 2005).

Причини, които могат да доведат до амнезия са: (а) психогенна амнезия – свързва се с психични разстройства; и (б) органични причини – удар, травма, инфекциозни заболявания на мозъка, сенилно мозъчно заболяване, тумори, алкохолизъм, злоупотреба с различни субстанции. Същите тези причини могат да доведат до нарушаване и на когнитивните функции (Miller & Butler, 2022).

Различни експериментални модели, които водят до увреждане на когнитивните функции, се използват за изследване на механизмите, лежащи в основата на обучението, паметта и вниманието. γ-Aminobutyricacid (GABA) - ергичната медиация оказва негативен ефект върху процесите на обучение и памет (Beracochea, 2006). По тази причина бензодиазепините намират приложение при експериментални модели на амнезия. Те водят до антероградeн тип амнезия, като най-често се използва Diazepam (Costa et al, 2010).

През последните години се създадоха редица нови антиепилептични медикаменти с широкоспектърно действие, сред които е и lamotrigine (LTG). Невропротективното действие на новите АЕМ се изследва върху експериментални модели на амнезия, мозъчна дегенерация, хипоксия, епилептични гърчове и др. Водещи показатели за невропротективното действие са съхраняване на когнитивните функции и подобряване на паметовите възможности на опитни животни.

**Цел** на настоящето проучване беше да изследва промените, настъпващи при обучение и памет на опитни животни, третирани с lamotrigine при експериментален модел на амнезия с diazepam (DZP).

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

*Опитни животни:* 24 броя зрели мъжки бели плъха (Wistar), разделени в 3 групи по 8 плъха, с тегло 180-220 g, отглеждани при стандартни лабораторни условия в пропиленови кафези, при съотношение на светлина : тъмнина – 12h : 12h, t° = 22±2 °C, влажност – 50-55%, вода и храна *ad libitum*. Експериментът е одобрен от Комисията по етика към МУ – Пловдив (№3/26.06.2014) и Българската агенция по безопасност на храните (№ 50/30.06.2011).

*Експериментални групи*: 1-ва група – контрола (физиологичен разтвор p.o.); 2-ра група (DZP-veh) – физиологичен разтвор p.o. и diazepam 2,5 mg/kg i.p. и 3-та група (LTG-DZP) – с lamotrigine 10 mg/kg p.o. и DZP 2,5 mg/kg i.p.

*Апаратура:* Използвахме Shuttle box (UgoBasile, Italy) – като този метод представлява тест за активно двупосочно, условно избягване с наказателно подкрепление.

*Дизайн на проучването*

Една седмица животните се третират само с лекарствената субстанция. През втората седмица се започва 5 дневна тренировъчна програма в апарата Shuttle box. Всеки ден 30 min преди опита, животните се третират с lamotrigine, а DZP се прилага интраперитонеално. Провеждат се по 30 тренировки дневно. Характеристиката на една тренировка включва: 6 секунди светлинен и звуков стимул (5W,670 Hz и 70 dB); 4 секунди електростимулация по решетъчния под на клетката (0.4 mA); 10 секунди междутренировъчна пауза. Седем дни след обучителната сесия се провежда ре-тест, за да се проследи съхранението на паметовите следи. Регистрират се следните показатели: брой на условни отговори (авойданси), брой на безусловни отговори (ескейпи) и брой на междутренировъчни преминавания.

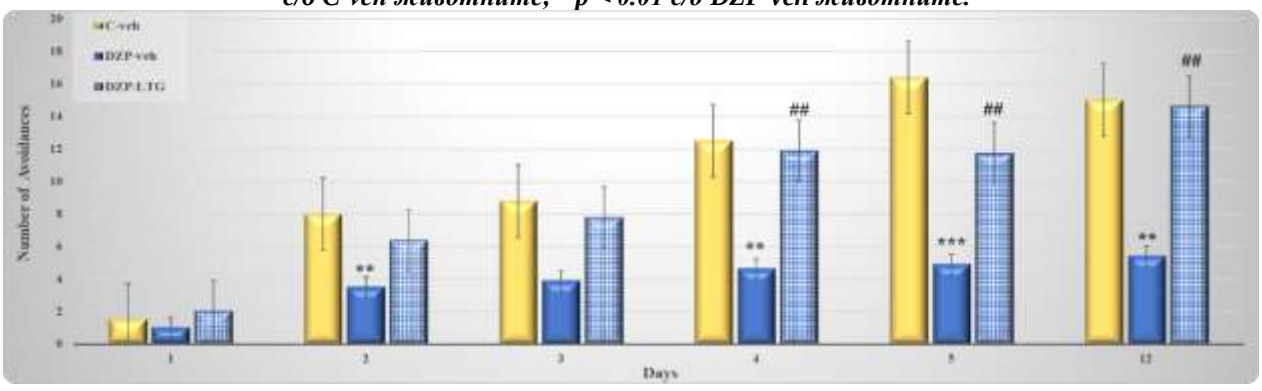
*Статистически анализ*

Всички данни са представени като средна аритметична ± стандартна грешка на средната аритметична (X±SEM). След оценка на разпределението на получените стойности, проверено чрез непараметричен критерии на Kolmogorof-Smirnov, резултатите бяха подложени на параметричен и графичен анализ. Статистически значими се приемаха различията при $p < 0.05$. Резултатите от измерванията бяха подложени на еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). При наличие на сигнификантна стойност на F-критерия в зависимост от хомогенността на дисперсиите (установена с тест на Levene), за оценка на междугруповите различия бе приложен Tukey *post hoc* или Games-Howell *post hoc* тест. За статистическа обработка на данните беше използвана програмата SPSS 19.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

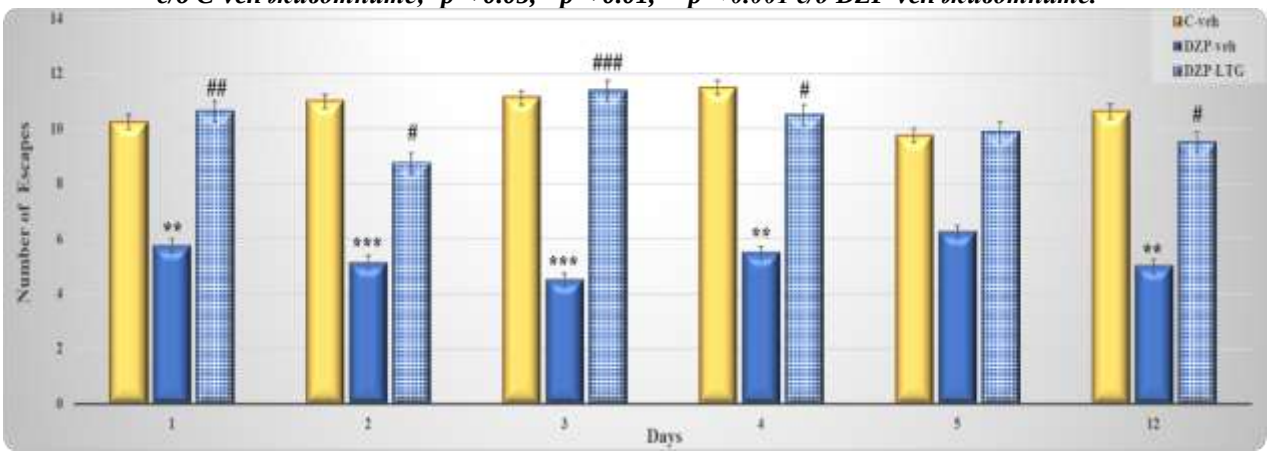
One-way ANOVA показа, че броят на активните избягвания на групата с модел на DZP-индуцирана амнезия, доведе до значимо намаляване на техния брой както през обучителната сесия на 2-ри ($p < 0.05$), 4-ти ($p < 0.05$) и 5-ти ($p < 0.01$) ден, така и по време на теста за дълготрайни паметови следи ($p < 0.05$) спрямо контролната група животни (Фиг. 1). Групата с модел на амнезия и третирана с LTG повиши броя на авойдансите като разликата достигна статистическа значимост на 4-тия и 5-тия ден от обучението ($p < 0.05$, съотв.) и на 12-тия ден ($p < 0.05$) спрямо DZP-veh групата.

***Фигура 1. Ефект на lamotrigine (LTG) върху броя на активните отговори на плъхове с модел на diazepam (DZP) – индуцирана амнезия по време на обучение и памет в shuttle box. $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$ с/о C-veh животните; $^{\#\#}p < 0.01$ с/о DZP-veh животните.***



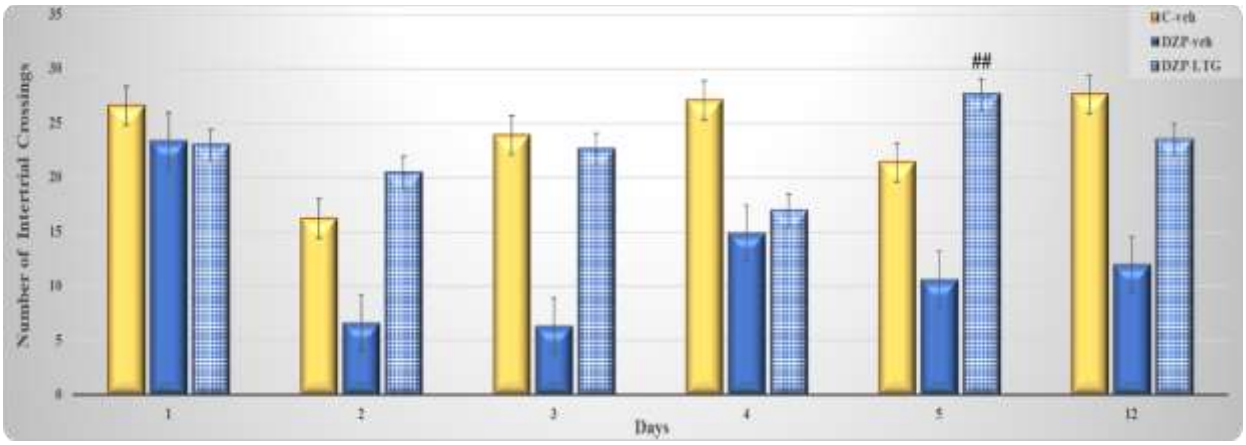
По време на обучителната сесия животните с модел на амнезия доведоха до значимо намаляване на безусловните отговори на 1-вия ($p < 0.01$), 2-рия ($p < 0.001$), 3-тия ($p < 0.001$) и 4-тия ден ($p < 0.01$) спрямо контролната група животни (Фиг. 2). Сигнификантна разлика по отношение на ескейпите се наблюдаваше между двете групи и по време на теста за дълготрайни паметови следи ($p < 0.01$). DZP-LTG групата значимо повиши броя на безусловните отговори на 1-ви ($p < 0.01$), 2-ри ($p < 0.05$), 3-ти ($p < 0.001$) и 4-ти ден ($p < 0.05$) от обучението, както на ре-теста на 12-тия ден ($p < 0.05$) спрямо DZP-veh животните.

***Фигура 2. Ефект на lamotrigine (LTG) върху броя на безусловните отговори на плъхове с модел на diazepam (DZP) – индуцирана амнезия по време на обучение и памет в shuttle box. $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$ с/о C-veh животните; $^{\#}p < 0.05$, $^{\#\#}p < 0.01$, $^{\#\#\#}p < 0.001$ с/о DZP-veh животните.***




One-way ANOVA показа, че DZP-veh животните намалиха броя на междутренировъчните пребягвания по време на обучителната сесия спрямо контролната група, като тенденция за такъв ефект се наблюдаваше на 3-тия ($p = 0.08$) и 5-тия ($p = 0.060$) ден. Тази тенденция се запази и по време на ре-теста за дългосрочна памет. Групата с модел на амнезия и третирана с LTG показа също тенденция за повишаване броя на междутренировъчни преминавания по време на обучителната сесия, като разликата достигна статистическа значимост на 5-тия ден ($p < 0.01$) спрямо DZP-veh животните.

***Фигура 3. Ефект на lamotrigine (LTG) върху броя на междутренировъчните пребягвания на плъхове с модел на diazepam (DZP) – индуцирана амнезия по време на обучение и памет в shuttle box. $^{\#\#}p < 0.01$ с/о DZP-veh животните.***




## 4. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящето проучване изследва ефекта на lamotrigine върху процесите на обучение и памет при плъхове с модел на амнезия, предизвикана чрез прилагането на бензодиазепина DZP. Той доведе до значително влошаване на когнитивните функции и потискане на двигателната активност, което е в съответствие с други автори (Savić et al, 2005). Установихме значително подобряване на процесите както на активно, така и на

пасивно обучение. Lamotrigine улесни и формирането на дълготрайни паметови следи. По отношение на двигателната активност медикаментът доведе и до нейното възстановяване, след като тя беше потисната от прилагането на diazepam. Установено е, че lamotrigine осъществява своето антиепилептично действие чрез многобройни механизми. Lamotrigine стабилизира пресинаптичните натриевите канали, като блокира тяхната бърза инактивация и по този начин инхибира освобождаването на патологично секретираните глутамат и аспартат, без да има директен ефект върху NMDA рецепторите (Hakami, 2021). Приложен при нормални физиологични условия, lamotrigine не повлиява освобождаването на глутамата и не засяга нормалните невромедиаторни процеси. Следователно, LTG повлиява само епилептоформената активност, резултат от интензивно възпламеняване на невроните при нарушен баланс между възбудните и инхибиторни процеси. Вероятно тези механизми имат отношение към позитивния ефект на препарата върху когнитивните функции, както и за възможността той да се използва и при други заболявания, като биполярното разстройство за стабилизиране на настроението (McIntyre et al, 2020). Има данни за допълнителни механизми на lamotrigine, имащи отношение към дълготрайната потенциация и формирането на паметови следи. Изследвания показват, че lamotrigine може да прояви положителен ефект върху когнитивните функции чрез взаимодействие с норадренергичната система. Kaster et al (2007) установяват в експериментални условия, че lamotrigine повишава нивата на норадреналин и по този начин активира $\alpha_1$- и $\alpha_2$- адренорецепторите. Добре известно е, че адренергичната система има важна роля за консолидацията на паметта при емоционално значими преживявания. Нивото на норадреналина (NA) се покачва значително (75%) при животни, подлагани на активни и пасивни тестове с наказателно подкрепление (McGaugh, 2000). Освобождаването на NA в амигдалата е важен механизъм за възприемането и запаметяването на емоционално значими събития (Tully & Bolshakov, 2010). От една страна NA може да подобри процесите на обучение и памет като усилва дълготрайната потенциация чрез глутаматергичните рецептори, инхибирайки потискащото действие на GABA ергичната система. А от друга, NA води до фосфолириране на GluR1 субединицата на AMPA рецепторите и по този начин улеснява потока през тези рецептори до синапсите като индуцира дълготрайна потенциация в хипокампуса (Hu et al, 2007). Тези допълнителни механизми вероятно обясняват и неговия положителен ефект върху когнитивните функции при модела на DZP-индуцирана амнезия.

Има противоречиви данни за ефекта на lamotrigine върху процесите на обучение и памет. Получените от нас резултати за подобряване на процесите на обучение и памет в резултат от прилагането на lamotrigine при експериментален модел на амнезия допълват други автори. Agarwal et al (2011) наблюдават, че lamotrigine не влошава когнитивните функции на опитни животни при продължителна употреба. Lee et al (2011) установяват при пациенти с наскоро диагностицирана епилепсия, че прилагането на lamotrigine при краткосрочно проучване, не влошава когнитивните функции и подобрява качеството на живот на пациентите. От друга страна, Shannon & Love (2005) съобщават, че lamotrigine влошава процеса на обучение и повишава броя на допуснатите грешки при изпълнение на задачите.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Lamotrigine подобрява активното обучение, както и формирането на дълготрайна паметови следи на опитни животни с модел на diazepam-индуцирана амнезия. Медикаментът възстановява и подтисната от diazepam двигателна активност. Допълнителни проучвания са необходими за изясняване на механимите на тези ефекти.

## REFERENCES

Agarwal, N.B., Agarwal, N.K., Mediratta, P.K., & Sharma, K.K. (2011). Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. Seizure, 20(3), 257-262.

Beracochea, D. (2006). Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. Scientific World Journal, 6, 1460-1465.

Caroni, P., Donato, F., & Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. Nature Reviews Neuroscience, 13(7), 478-490.

Costa, J. C., Costa, K. M., & do Nascimento, J. L. (2010). Scopolamine- and diazepam-induced amnesia are blocked by systemic and intraseptal administration of substance P and choline chloride. Peptides, 31(9), 1756-1760.

Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. Neuropsychopharmacology reports, 41(3), 336-351.

Hu, H., Real, E., Takamiya, K., Kang, M. G., Ledoux, J., Huganir, R. L., & Malinow, R. (2007). Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA receptor trafficking. Cell, 131, 160-173.

Kaster, M. P., Raupp, I., Binfaré, R.W., Andreatini, R., & Rodrigues, A.L.S. (2007). Antidepressant-like effect of lamotrigine in the mouse forced swimming test: Evidence for the involvement of the noradrenergic system. European Journal of Pharmacology, 565, 119–124.

Kilova, K., & Kitova, T. (2021). Student opinion on the quality of distance medical learning in pandemic conditions. Journal of Environmental Protection and Ecology; 22(4), 1706-1714.

Lee, S. A., Lee, H. W., Heo, K., Shin, D. J., Song, H. K., Kim, O. J., Lee, S.M., Kim, S. O., Lee, B. I. (2011). Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. Seizure, 20, 49-54.

McGaugh, J. L. (2000). Memory - a century of consolidation. Science, 287, 248-251.

McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L.V., Malhi, G.S, Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A.H., Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. Lancet, 396(10265), 1841-1856. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0.

Miller, T. D., Butler, C. R. (2022). Acute-onset amnesia: transient global amnesia and other causes. Practical Neurology, 22(3), 201-208. doi: 10.1136/practneurol-2020-002826.

Perucca, P., Bahlo, M., & Berkovic, S.F. (2020). The Genetics of Epilepsy. Annual Review of Genomics and Human Genetics, doi: 10.1146/annurev-genom-120219-074937.

Savić, M. M., Obradović, D.I., Ugresić, N.D., & Bokonjić, D.R. (2005). Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. Neural Plasticity, 12(4), 289-98.

Segura, I. A., McGhee, J., Della Sala, S., Cowan, N., & Pompéia, S. (2021). A reappraisal of acute doses of benzodiazepines as a model of anterograde amnesia. Human Psychopharmacology, 2021; 36(3):e2774.

Shannon, H. E., & Love, P.L. (2007). Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats. Epilepsy and Behavior, 10(1), 16-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.11.004.

Shannon, H.E., & Love, P.L. (2005). Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by a five-choice serial reaction time task in rats. Epilepsy and Behavior, 2005, 7(4), 620-628.

Tully, K., & Bolshakov V. (2010). Eemviewotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. Molecular Brain, 2010; 3, 15.

Verwey, B., Muntendam, A., Ensing, K., Essink, G., Pasker-de Jong, P.C., Willekens, F.L., & Zitman, F.G. (2005). Clinically relevant anterograde amnesia and its relationship with blood levels of benzodiazepines in suicide attempters who took an overdose. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 29(1), 47-53.

Watkins, L.V., Pickrell, W.O., & Kerr, M.P. (2019). Treatment of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy and intellectual disabilities: Is there a role for the neurologist? Epilepsy and Behavior, 98(Pt B), 322-327.

# INCIDENCE OF TUMOURS IN THE MAXILLOFACIAL REGION

**Ivan Gerdzhikov**
Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Sofia, Bulgaria
ivan_ger1971@abv.bg

**Abstract:** Oncological diseases are a main problem of modern society, which together with cardiovascular diseases is the most common cause of death. Studies show that a significant part of them affect the maxillofacial region showing a tendency towards steady increase. A significant increase in the incidence of cancer of the tongue, gingiva and the floor of the oral cavity is observed, with squamous cell carcinoma being the most common type histologically. Increased incidence is also observed in malignant diseases of salivary glands, which affect both adults and children . According to some data, oral cancer is the most common cancer after lymphoma and leukaemia in certain countries. The fourfold increase in incidence leads some authors to define oral cancer as the disease of the 21st century. There are many studies on the incidence of these diseases in different countries. The data show wide variations in mortality rate with the smallest increase being observed in countries with a high level of economic development and a modern healthcare system. Research shows, that this is due to the various degrees of exposure to risk factors, economic conditions, lifestyle and access to medical care and screening. Race also influences the incidence and the prevalence of oncological diseases of the head and neck with cancer of the larynx and hypopharynx established to be less likely in black patients. The research data also prove the effect of risk factors such as tobacco and alcohol use in increasing cancer incidence. Use of marijuana and electronic cigarettes, as well as human papillomavirus are other important etiological factors for cancer of the head, neck and oropharynx. Epidemiological and demographic studies show that maintaining good oral hygiene, screening and cessation of smoking and alcohol are measures that reduce the incidence of head and neck cancer. The need to develop national and global policies for the control, prevention and treatment of oncological diseases is acknowledged. The results of screening studies on the risk of head and neck cancer show a higher likelihood of disease in men and prove the role of smoking as a leading etiological factor. The important role of good oral hygiene and education of patients in cancer prophylaxis and prevention is also acknowledged. The summarized data show the need for the development of national and global policies for control, prevention and treatment of oncological diseases and the creation of a global strategy for battling with cancer.
**Keywords:** tumours, cancer, oral cancer, maxillary defects, obturator.

# ЧЕСТОТА НА ТУМОРИТЕ В ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНАТА ОБЛАСТ

**Иван Герджиков**
Катедра Протетична дентална медицина, Факултет Дентална медицина,Медицински университет София, ivan_ger1971@abv.bg

**Абстракт:** Онкологичните заболявания са основен проблем на съвременното общество, който заедно със сърдечно съдовите заболявания е най-честата причина за смъртността. Проучванията показват, че значителна част от тях засягат лицево-челюстната област като показват тенденция за непрекъснато увеличаване. Наблюдава се значително увеличаване на честотата на рака на езика, гингивата и пода на устната кухина като хистологично най-често срещания вид е плоскоклетъчния карцином. Повишена заболеваемост се наблюдава и при злокачествените заболявания на слюнчените жлези, които засягат както възрастни така и деца. Според някои данни ракът на устната кухина в дадени страни е най-разпространената онкологична болест след лимфома и левкемията. Четирикратно повишената заболеваемост дава основание някои автори да определят рака на устната кухина за болестта на 21 век. Съществуват множество проучвания за честотата на тези заболявания в различните страни. Данните показват големи различия в смъртността като най-малко увеличение се наблюдава при страните с висока степен на икономическо развитие и съвременна система на здравеопазване. Проучванията показват, че това се дължи на различната степен на излагания на рискови фактори, икономическите условия, начина на живот и достъпа до медицински грижи и скрининг. Влияние върху честотата и разпространението на онкологичните заболявания на главата и шията оказва и расовата принадлежност като се установява по-малка вероятност от рак на ларинкса и хипофаринкса при чернокожите пациенти. Данните от проучванията

доказват и влиянието на рискови фактори като употребата на тютюн и алкохол за повишаване честотата на онкологичната заболеваемост. Употребата на марихуана и електронни цигари, както и човешкия папиломен вирус са други важни етиологични фактори за рака на главата, шията и орофаринкса. Епидемиологичните и демографски проучвания показват, че поддържането на добра орална хигиена, скрининга и спирането на тютюнопушенето и алкохола са мерки, които намаляват заболеваемостта от рак на главата и шията. Потвърждава се необходимостта от разработването на национални и световни политики за контрол, превенция и лечение на онкологичните болести. Резултатите от скрининговите проучвания за риска от раково заболяване на главата и шията, показват по-голяма вероятност от заболяване при мъжете и доказват ролята на тютюнопушенето като водещ етиологичен фактор. Потвърждава се и важната роля на добрата устна хигиена и образованието на пациентите за профилактиката и предпазването от онкологични заболявания. Обобщените данни показват необходимостта от разработването на национални и световни политики за контрол, превенция и лечение на онкологичните болести и създаването на глобална стратегия за борба с рака.
**Ключови думи:** тумори, рак, рак в устната кухина, максиларни дефекти, обтуратор.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените заболявания са основен проблем на съвременното общество, който се възприема като заплаха за глобалното развитие на човечеството (Fitzmaurice, C. et al., 2019). Проучванията показват значително нарастване на случаите с рак като за периода 2006-2016г увеличението е с 28% (Fitzmaurice, C. et al., 2018). За същият период от време повишена заболеваемост се регистрира в 130 от 195 страни като в 143 от тях се наблюдава и понижаване на средната възраст на болните. Данните за 2016 г. показват 17,2 милиона случаи на рак в световен мащаб и 8,9 милиона смъртни случаи в резултат на заболяването. Установяват се големи различия в смъртността при отделните страни като най-малко увеличение се наблюдава при тези с висока степен на икономическо развитие.

Тенденция за нарастване на онкологичната заболеваемост се отчита и през 2017 г когато са регистрирани 24,5 милиона случаи на рак в света (Fitzmaurice, C. et al., 2019). Наблюдават се големи различия между отделните страни, които зависят от излаганията на рискови фактори, икономическите условия, начина на живот и достъпа до медицински грижи и скрининг (Cohen, N., et al., 2018).

Повишена заболеваемост се регистрира и при туморите на главата и шията, които включват хетерогенна група заболявания (Cohen, N., et al., 2018). Данните показват, че това се дължи на различни рискови фактори най-често свързани с употребата на тютюн и алкохол (Sonkodi, I. et al., 2018). Установява се, че използването на марихуана и електронни цигари също оказва влияние върху честотата на рака на главата и шията (Mourad, M. et al., 2017). Специално внимание се обръща и на човешкия папиломен вирус, който се явявя важен етиологичен фактор за развитието на рак на орофаринкса (Hussein, A. et al., 2017). Епидемиологичните и демографски проучвания доказват, че добрата устна хигиена, скрининга и ограничаването на тютюнопушенето и алкохола са основните средства за намаляване на заболеваемостта от рак на главата и шията (Fitzmaurice, C. et al., 2019).

## 2. ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ

Литературните данни показват значително увеличаване на честота на туморите в лицево-челюстната област като в някои страни рака на устната кухина е най-разпространената онкологична болест след лимфома и левкемията (Al-Balawi, S. A. et Nwoku, A., 2002). Проучванията на Suba, Z. et al. (2009) установяват четирикратно нарастване, което дава основание на авторите да определят рака на устната кухина за болестта на 21 век.

В литературата са описани няколко обширни проучвания за честотота и вида на туморите в лицево-челюстната област. Резултатите сред 2161 пациенти на Клиниката по лицево-хирургия на Медицинския колеж в Синдзян за периода 1995-2009 г показват 58,49% честота на доброкачествените тумори, 33,13% на злокачествените и 8,38% на тумороподобните лезии (Lin, C., et al., 2010). Най-често срещаните доброкачествени тумори са плеоморфния аденом, хемангиома, папилома, аденолимфома и амелобластома. Хистологичните изследвания показват, че плоскоклетъчния карцином съставлява по-голямата част от злокачествените тумори. Най-разпространените злокачествени тумори на слюнчените жлези са аденоиднокистичните карциноми, а от одонтогенни тумори амелобластома. По отношение на локализацията най-често засегнати са езика, устната, паротидната жлеза и букална лигавица.

Данните от друго, двайсетгодишно проучване сред 26 826 пациенти с тумори в областта на главата и шията показват 2,4 пъти по-висока злокачествена заболеваемост при мъжете в сравнение с жените (Wang, A. Y., 1992). Подобна тенденция се наблюдава и по отношение на доброкачествените тумори, където

съотношението е 1:0,84. Сходни са резултатите от проучванията в Клиниката по лицево-челюстна хирургия на Медицинския университет в Токио за периода 1980-2014 г. сред 6219 пациенти. Забелязва се нарастване на онкологичната заболеваемост от 50% през 1980-1984 г. до 80% през 2010-2014 г. при съотношение 6:4 в полза на мъжете (Yanagi, A. et al., 2018). По-голяма заболеваемост при мъжете се забелязва и в ретроспективно проучване сред 6539 пациенти със злокачествени тумори в лицево-челюстната област където съотношението е 2,31:1 (Wen, Y. et al., 2001). Проучване на Японското дружество на лицево-челюстните хирурзи сред 1809 пациенти с рак на устната кухина също показва по-висока заболеваемост от 59,2% (1071 случая) сред мъжете спрямо 40,8% (738 случая) при жените (Ariyoshi, Y. et al., 2008). Съотношението мъже:жени е 1,45:1 при средна възраст от 65,2 години. Най-често засегнати са езика (40,2%), гингивата (32,7%), букална лигавица (10,1%) и пода на устната кухина (9,0%) като в 88,7% от случаите се касае за плоскоклетъчен карцином (88,7%) следван от аденоиднокистичен (2,1%) и мукоепидермален карцином (1,7%). Повечето от случаите се класифицират като $T_2N_0$ (32.1%) следвани от $T_1N_0$ (21.4%), $T_4N_0$ (8.0%) и $T_2N_1$ (7.6%). Неепителни тумори се диагностицират при 1,8% от пациентите като в повечето случаи се касае за меланом. Размерите на туморите варират от 1,0 до 7,0 cm (среден размер 3,7 cm).

Проучване за честотата на злокачествените тумори в устната кухина и лицево-челюстната област на Университета Джилин за периода 2000-2017 г сред 3 382 пациенти регистрира повишена заболеваемост от 1,9:1 при мъжете и средна възраст 57 години (Zhou, T. et al., 2018). Основно засегнати са езика, гингивата и пода на устната кухина като в 65,1% от случаите се касае за плоскоклетъчен карцином следван от мукоепидермален и аденоиднокистичен карцином. По-висока е честота на заболяванията при възрастните мъже като най-честа е локализацията в областта на езика.

Ретроспективно епидемиологично проучване за честотата на туморите в орофациалната област на Катедрата по орална медицина в Сегед проведено в периода 1960-2014 г. сред 7491 пациенти установява 4668 случая (62,3%) на заболявания при жените и 2823 (37,7%) при мъжете в съотношение 1:1,65 (Sonkodi, I. et al., 2018). Средната възраст на болните е 55,3 години като най-голяма част от тях са между 51-60 г. (17,1%). По-често засегнати са възрастните пациенти - 6477 случаи (86,3%) в сравнение с децата - 1014 (13,6%). Злокачествени заболявания се диагностицират при 6420 пациенти (85,7%), а доброкачествени при 1071 (14,3%). Повечето от лезиите са от мезенхимен произход - 5574 (77,4%), а тези с немезенхимен 982 (13.1%). Най-разпространена е травматичната фиброма - 1806 пациенти (32,4%), а от инфекциозно възпалителен произход пиогенения гранулом – 465 случаи (8,3%). Най-честата кистозна лезия е мукоцеле - 805 болни (10.7%). В повечето случаи лезиите са локализирани в устната - 2081 случая (27,8%), следвани от гингивата - 2024 (27,0%), бузата - 1069 (14,3%), езика - 981 (13,1%) и кожата на лицето - 695 (9.3%). Проучването показва, че фиброма е най-разпространения доброкачествен тумор, а устната е най-честата му локализация.

Повечето изследвания сочат, че мъжете над 40 години страдат по-често от злокачествени заболявания в лицево-челюстната област (Wen, Y. et al., 2001; Parkins, G. E. et al., 2009). През последните години обаче се наблюдава повишаване на честотата на плоскоклетъчния карцином в устната кухина и при млади хора (Túri, K. et al., 2013). Основната причина за това е папилома вирусната инфекция (HPV), която става все по-разпространена на фона на променящите се сексуални навици. Съвременните изследвания се опитват да проследят връзката между HPV инфекцията и наследствената уязвимост на генетичния код на някои протеини. Обсъжда се и ролята на тютюнопушенето и алкохола в комбинация с HPV за нарастващата туморна заболеваемост в млада възраст. В същото време проучванията показват по-добра прогноза и продължителност на живот при младите пациенти (Mourad, M. et al., 2017).

Според някои данни прогнозата за лечението на туморите на главата и шията както и разпространението на HPV инфекциите показват регионални и етнически особености (Túri, K. et al., 2013). Това се обяснява с различията в качеството на здравната система и в отношението на младите хора към профилактиката. Данните на PubMed и Google за периода 1975 - 2016 г проследяващи географските различия и тенденции в световен мащаб за честотата на рак на устната кухина и орофаринкса при младите пациенти показват 78 публикации по темата (Hussein, A. et al., 2017). Забелязва се трайна тенденция за нарастване на случаите с рак на езика и орофаринкса. Данните сочат, че ракът при младите пациенти има характерни клинични особености и се характеризира с различна етиология и патогенеза. Установяват се и значителни географски различия като честотата на оралния и орофарингеалния рак в Северна Америка е 5,5%, Африка 17,2%, а в Близкия Изток 14,5%. Независимо от географските особености се наблюдава прогресивно нарастване на заболяването по целия свят.

Ролята на човешкия папилома вирус като етиологичен фактор за появата на онкологични заболявания се разглежда и в проучване за епидемиологичните тенденции при разпространението на рака на главата и шията в САЩ (Mourad, M. et al., 2017). Резултатите за периода 2002-2012г отчитат 149 301 случаи с рак на

главата и шията и намаляване на заболеваемостта с 0,22% годишно. В същото време честотата на орофарингеалния рак свързан с HPV нараства с 2,5% годишно като по-голяма част от заболелите са на възраст над 50г. Увеличение се регистрира и при случаите с рак на ларинкса, които нарастват с 1,9% годишно.

Някои проучвания разглеждат влиянието на расовата принадлежност върху честотата и разпространението на плоскоклетъчен карцином на главата и шията (Zandberg, D. et al., 2016). Установява се, че чернокожите пациенти са по-малко склонни да се разболеят от рак на устната кухина и по-вероятно да боледуват от рак на ларинкса и хипофаринкса в сравнение с белите. При тях се наблюдава намалена преживяемост в сравнение с белите пациенти, при които заболяването се диагностицира в по-ранен стадий. Тези данни се потвърждават и от други проучвания, които показват, че пациенти с по-лоши социално-битови условия на живот страдат повече от заболяването и са с по-неблагоприятна прогноза за лечението (Rylands, J. et al., 2016).

Проучванията показват, че туморите на слюнчените жлези се срещат по-рядко и засягат както възрастни така и деца (Carlson, E. et Schlieve, T., 2019). Повечето публикации проследяват общата честота на туморите на големите и малките жлези, което затруднява оценката на тяхното разпространение. Изследване проведено в периода 1942-2012г сред 170 пациенти с такива заболявания показва 52% честота на доброкачествените тумори като най-често, в 44% от случаите, се касае за плеоморфен аденом (Abrahão, A. et al., 2016). Най-разпространеният злокачествен тумор е мукоепидермалния карцином, който се среща при 14% от пациентите. По-голяма заболеваемост от 61% се наблюдава при жените, както при доброкачествените така и при злокачествените тумори, като в 95,56% от случаите локализацията е на небцето. Резултати са географски повлияни и специфични за Бразилия и Южна Америка и се различават от честотата на разпространение в други региони. Проучвания в Североизточен Китай в периода 2004-2014г сред 18 670 пациенти установяват 485 случаи (2.60%) с тумори на малките слюнчени жлези, от които 268 (55,26%) доброкачествени и 217 (44,74%) злокачествени тумори (Wang, X. et al., 2015). Съотношението мъже жени е 1:1,43, а средната възраст на пациентите с доброкачествени и злокачествени заболявания е съответно 47,58 и 51,51 години. Плеоморфният аденом и аденоиднокистичния карцином са съответно най-разпространените доброкачествени и злокачествени тумори като най-честата им локализация е небцето (64,74%), букалната лигавица (7,63%) и езика (5,98%).

Литературните данни показват редки появи на метастази в лицево-челюстната област, които се наблюдават единствено в последните стадии на някои онкологични заболявания (Rogulj, A. et al., 2018). В повечето случаи се касае за различни видове рак на бъбреците, черния дроб, белите дробове, щитовидната жлеза и хранопровода (Shen, M. L. et al., 2009).

Подобно на другите страни и в България се наблюдава увеличаване на общата и лицево-челюстната онкологична заболеваемост. Проучванията на Черноземски, И. и Мушамов, М. (1991) показват нарастване с около 1,5% годишно на броя на онкологично болните за периода 1990-2000г. Анализът на лечебната работа в Клиниката по лицево-челюстна хирургия на Медицински университет София регистрира 21,79% туморна заболеваемост в лицево-челюстната област, от която 10% злокачествени тумори (Угринов, Р., 2009). Тези данни показват значително нарастване спрямо по-стари данни на катедрата за периода 1971-1980 г. (Тхай, Ч. У. et al., 1983). Наблюдава се по-голяма заболеваемост при мъжете над 40г, които в 66% от случаите боледуват от злокачествени заболявания. За такива данни съобщават и проучванията на Анастасов, К. (1963) през 60$^{те}$ години на миналия век, които отчитат повишена заболеваемост при мъжете. Според други данни, честотата е еднаква за двата пола, но мъжете страдат по-често от злокачествени тумори. (Боримечков, Л. et Коларов, Д., 1965).

Сарачев, Е. и Ананощев, Н. (2001) проследяват тенденциите за разпространение на рака в устната кухина в България за периода 1985-1999 г. и **установяват, че неговата честотата е** 2,21% , което за този период е 2 пъти по-малко в сравнение с разпространението от 4% в световен мащаб. Въпреки това регистрират повишаване от 58,6 %, при което заболеваемостта на мъжете нараства от 8,9 до 10,12 , а на жените от 1,4 до 2,25 случая на 100 000 души. При мъжете се регистрира 6,9 пъти по-висок риск от заболяване, особенно над 60-годишна възраст, в сравнение с жените, при които увеличението е двукратно.

Проучванията на Меламед, М. (1980) показват нарастване на броя на пациентите със злокачествени тумори на носа и околоносните кухини. Установява се, че този вид заболявания представляват от 0,2 до 2% от общата онкологична заболеваемост и 6% от тази на горните дихателни пътища. Данните сочат, че мъжете страдат два пъти повече от тези заболявания в сравнение с жените.

Резултатите от скрининговите проучвания за риска от ракови заболяване на главата и шията показват по-голяма вероятност от заболявания при мъжете и доказват ролята на

тютюнопушенето като водещ етиологичен фактор (Hapner, E. R. et Wise, J., 2011). Данните се потвърждават от Ghani, W. et al., (2019), които установяват зависимост между употребата на алкохол и цигари и честотата на онкологичните заболявания. Доказва се, че ограничаването на дъвченето на тютюн, цигари и алкохол намалява честотата на рака съответно с 22,6%, 8,5% и 6,9%. Важна роля за профилактиката и предпазването от онкологични заболявания оказват също поддържането на добра устна хигиена и образованието на пациентите (Chen, F. et al., 2017).

## 3. ДИСКУСИЯ

Онкологичните заболявания са основен проблем на съвременното общество, който е и основна причина за преждевременната смъртност. Всички данни показват значително увеличаване както на общата онкологична заболеваемост така и на тази засягаща лицево-челюстната област (Fitzmaurice, C. et al., 2018, 2019; Cohen, N., et al., 2018). Наблюдава се значително увеличаване на честотата на рака на езика, гингивата и пода на устната кухина в световен мащаб като в повечето случаи диагнозата е плоскоклетъчен карцином (Lin, C., et al., 2010; Ariyoshi, Y. et al., 2008; Zhou, T. et al., 2018). Проучванията показват, че мъжете страдат повече от жените от онкологични болести в лицево-челюстната област като най-често засегнати са езика и орофаринкса (Wang, A. Y., 1992; Yanagi, A. et al., 2018; Wen, Y. et al., 2001; Ariyoshi, Y. et al., 2008; Zhou, T. et al., 2018). Отчита се и нарастване на честотата на плоскоклетъчния карцином в устната кухина при млади хора (Túri, K. et al., 2013). В основата на тази негативна тенденция ясно се откроява влиянието на папилома вируса като важен етиологичен фактор (Mourad, M. et al., 2017).

Проучванията показват категорично, че излаганията на рискови фактори, икономическите условия, начина на живот и достъпа до медицински грижи оказват съществено влияние върху честотата на рака в лицево-челюстната област (Cohen, N., et al., 2018; Rylands, J. et al., 2016). Установяват се големи различия в онкологичната смъртност в отделните страни като тя е значително по-ниска при тези с висока степен на икономическо развитие и съвременна система на здравеопазване (Fitzmaurice, C. et al., 2019). Влияние върху честотата на разпространение на някои заболявания оказват също географския район и расовата принадлежност (Zandberg, D. et al., 2016). Безспорно се доказва влиянието на рискови фактори като употребата на тютюн, алкохол, марихуана и електронни цигари за повишаване честотата на онкологичната заболеваемост в устната кухина (Sonkodi, I. et al., 2018; Mourad, M. et al., 2017).

## 4. ИЗВОДИ

Епидемиологичните и демографски проучвания показват, че поддържането на добра устна хигиена, ограничаване на тютюнопушенето и алкохола са мерки, които намаляват заболеваемостта от рак в лицево-челюстната област. Резултатите от скрининговите проучвания за риска от раково заболяване на главата и шията, показват по-голяма вероятност от заболяване при мъжете и доказват ролята на тютюнопушенето като водещ етиологичен фактор.

Обобщените данни показват необходимостта от разработването на национални и световни политики за контрол, превенция и лечение на онкологичните болести и създаването на глобална стратегия за борба с рака. Преодоляването на икономическите неравенствата и осигуряването на свободен достъп до здравни грижи се явява приоритет при лечението на пациенти с рак на устната кухина.

## БИБЛИОГРАФИЯ

Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H. et. al. (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 7. JAMA Oncol., 5(12), 1749-68.

Fitzmaurice, C., Akinyemiju, T. F., Al Lami, F. H., Alam, T. , Alizadeh-Navaei, R. et. al. (2018) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol., 4(11), 1553-68.

Cohen, N., Fedewa, S., Chen, A. (2018) Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. Oral Maxillofac Surg Clin North Am., 30(4), 381-95.

Sonkodi, I., Boda, K., Decsi, G., Buzás, K., Nagy, K. (2018) A Clinicopathological Retrospective Epidemiological Analysis of Benign Tumors and Tumor-Like Lesions in the Oral and Maxillofacial Region, Diagnosed at the University of Szeged, Department of Oral Medicine (1960-2014). Orv Hetil., 159(37), 1516-24.

Mourad, M., Jetmore, T., Jategaonkar, A., Moubayed, S., Moshier, E., Urken, M. (2017) Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. J Oral Maxillofac Surg., 75(12), 2562-72.

Hussein, A., Helder, M. N., de Visscher, J., Leemans, C., Braakhuis, B., de Vet, H. et al. (2017) Global Incidence of Oral and Oropharynx Cancer in Patients Younger Than 45 Years Versus Older Patients: A Systematic Review. Eur J Cancer., 82, 115-27.

Al-Balawi, S. A., Nwoku, A. (2002) Management of oral cancer in a tertiary care hospital. Saudi Med J., 23(2), 156-59.

Suba, Z., Mihályi, S., Takács, D., Gyulai-Gaál, S. (2009) Oral cancer: morbus Hungaricus in the 21st century. Fogorv Sz., 102(2), 63-68.

Suba, Z., Mihályi, S., Takács, D., Gyulai-Gaál, S. (2009) Oral cancer: morbus Hungaricus in the 21st century. Fogorv Sz., 102(2), 63-68.

Lin, C., Li, L., Lu, J. (2010) Analysis of 2161 cases of neoplasm in oral maxillofacial region in Xinjiang. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi., 45(9), 553-55.

Wang, A. Y. (1992) Analysis of 26,826 patients with tumors in the head and neck. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi., 14(4), 308-10.

Yanagi, A., Sumita, Y., Hattori, M., Kamiyanagi, A., Otomaru, T., Kanazaki, A. et al. (2018) Clinical Survey Over the Past 35 Years at the Clinic for Maxillofacial Prosthetics Tokyo Medical and Dental University. J Prosthodont Res., 62(3), 309312.

Wen, Y., Dai, X., Wang, C., Li, L., Fu, F., Wang, X. et al. (2001) A retrospective clinical study of 6539 cases of malignant oral-maxillofacial tumors. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi., 19(5), 296-99.

Ariyoshi, Y., Shimahara, M., Omura, K., Yamamoto, E., Mizuki, H., Chiba, H. et al. (2008) Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. Epidemiological Study of Malignant Tumors in the Oral and Maxillofacial Region: Survey of Member Institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. Int J Clin Oncol., 13(3), 220-28.

Zhou, T., Jia, Y., Bi, Y., Li, B., Zhao, X., Zhang, Z. (2018) A Retrospective Clinical Study of 3 382 Cases of Malignant Oral Maxillofacial Tumors. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi., 53(7), 480-83.

Parkins, G. E., Armah, G., Tettey, Y. (2009) Orofacial tumours and tumour-like lesions in Ghana: a 6-year prospective study. Br J Oral Maxillofac Surg., 47(7), 550-54.

Túri, K., Barabás, P., Csurgay, K., Léhner, G., Lőrincz, A., Németh, Z. (2013) An Analysis of the Epidemiological and Etiological Factors of Oral Tumors of Young Adults in a Central-Eastern European Population. Pathol Oncol Res., 19(3), 353-63.

Zandberg, D., Liu, S., Goloubeva, O., Ord, R., Strome, S., Suntharalingam, M. et al. (2016) Oropharyngeal Cancer as a Driver of Racial Outcome Disparities in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: 10-year Experience at the University of Maryland Greenebaum Cancer Center Head Neck., 38(4), 564-72.

Rylands, J., Lowe, D., Rogers, S. N. (2016) Outcomes by Area of Residence Deprivation in a Cohort of Oral Cancer Patients: Survival, Health-Related Quality of Life, and Place of Death. Oral Oncol., 52, 30-36.

Carlson, E., Schlieve, T. (2019) Salivary Gland Malignancies. Oral Maxillofac Surg Clin North Am., 31(1), 125-44.

Abrahão, A., Netto, J., Pires, F. R, dos Santos, B., Cabral, M. (2016) Clinicopathological Characteristics of Tumours of the Intraoral Minor Salivary Glands in 170 Brazilian Patients. Br J Oral Maxillofac Surg., 54(1), 30-34.

Wang, X., Meng, L., Hou, T., Zheng, C., Huang, S. (2015) Frequency and Distribution Pattern of Minor Salivary Gland Tumors in a Northeastern Chinese Population: A Retrospective Study of 485 Patients. J Oral Maxillofac Surg., 73(1), 81-91.

Rogulj, A., Loncaric, T., Muller, D., Blivajs, I., Andabak, M., Boras, V. V. et al. (2018) Solid Malignant Metastases in the Jaw Bones. Br J Oral Maxillofac Surg., 56(8), 705-8.

Shen, M. L., Kang, J., Wen, Y. L., Ying, W. M., Yi, J., Hua, C. G. et al. (2009) Metastatic Tumors to the Oral and Maxillofacial Region: A Retrospective Study of 19 Cases in West China and Review of the Chinese and English Literature. J Oral Maxillofac Surg., 67(4), 718-37.

Черноземски, И., Мушамов, М. (1991) Методични указания за диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Мед и физк., София, 7-12.

Угринов, Р. (2009) Тумори в лицево-челюстната и шийната област. София, 3-5.

Тхай, Ч. У., Стоев, Б., Величков, Р. (1983) Честота, вид и локализация на туморите, засягащи челюстните кости, според материал на Клиниката по лицево-челюстна хирургия за периода 1971-1980г. Стом., 65(2), 122-27.

Анастасов, К. (1963) Тумори на устната кухина и челюстите. Мед и физк, София, 140-45.

Боримечков, Л., Коларов, Д. (1965) Честота, вид и локализация на туморите на челюстите. Стом., 47(3), 188-92.

Сарачев, Е., Ананощев, Н. (2001) Тенденции в заболеваемостта от рак на устната кухина в три региона на Южна България за период от 15 години (1985-1999). Фолия Мед., 43(1-2), 150-54.

Меламед, М. (1980) Рехабилитация на болните с тумори на главата и шията. Рехабилитация на болни от рак. Мед и физк., 73-85.

Hapner, E. R., Wise, J. (2011) Results of a large-scale head and neck cancer screening of an at-risk population. J Voice, 25(4), 480-83.

Ghani, W., Razak, I., Doss, J., Yang ,Y. H., Rahman, Z., Ismail, S. M. et al. (2019) Multi-ethnic Variations in the Practice of Oral Cancer Risk Habits in a Developing Country. Oral Dis., 25(2), 447-55.

Chen, F., He, B. C., Yan, L. J., Qiu, Y., Lin, L. S., Cai, L. (2017) Influence of Oral Hygiene and Its Interaction With Standard of Education on the Risk of Oral Cancer in Women Who Neither Smoked Nor Drank Alcohol: A Hospital-Based, Case-Control Study. Br J Oral Maxillofac Surg., 55(3), 260-65.

# PROSTHETIC APPROACH OF DENTAL EROSION IN PATIENT WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE - CASE REPORT

**Natasha Stavreva**
Faculty of Dentistry-Skopje, Department of Prosthodontics, University "St. Cyril and Methodius"-Skopje, North Macedonia, natasha_stavreva@yahoo.com
**Natasha Tosheska Spasova**
Faculty of Dentistry-Skopje, Department of Orthodontics, University "St. Cyril and Methodius"- Skopje, North Macedonia, natasa.toseskaspasova@gmail.com

**Abstract :** Dental erosion is defined as the loss of tooth structure due to a multifactorial chemical process that does not involve bacterial action. Erosion may be due to extrinsic sources of acid, such as acidic foods, drinks, and acidic medications. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common source of dental erosion, where the cause this erosion can be a chronic regurgitation of gastric acid in patients, resulting in extensive loss of coronal tooth tissue.
Case report. This clinical report describes prosthetic approach to tooth erosion caused by GERD in 65 years old male patient. After the medical treatment of GERD we made preparation of the teeth and provisional restoration where the vertical occlusal dimension was reestablished. After three weeks wearing without discomfort and difficulty in function we fabricated full mouth restoration – metal-ceramic fixed partial dentures for both mandibular and maxillary arches, cemented with glass-ionomer cement.
Discussion and conclusion. GERD very often is a reason for dental erosion and loss of tooth tissue. Dental rehabilitation should follow the medical treatment and elimination of the acid reflux. After medical control of GERD, the patient's dentition was restored to correct form, function, and esthetics with metal-ceramic fixed partials dentures with a long-term prognosis.
**Keywords:** erosion, gastroesophageal reflux, prosthetic approach

## 1.INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD), is defined as involuntary muscle relaxing of the upper esophageal sphincter, which allows refluxed acid to move upward through the esophagus into the oral cavity (Picos, Badea and Dumitrascu, 2018). Dental erosion is very often present at the population as high as 42% (Gregory-Hhead, Curtis, Kim and Cello, 2000). In adult population, GERD as disease ranges from 21% to 56% in some countries (Broliato, Volcato, Reston, Kramer, Marquezan and Ruzzarin, 2008; Gayal, 2001).
Acid reflux in the esophagus can damage the mucosal lining. Reflux esophagitis can be mild, involving only microscopic changes in the cells of the mucosa, or erosive, causing bleeding and superficial linear ulcers. From a dental standpoint, acid reflux in the oral cavity causes the loss of coronal tooth structure by chemical erosion. It has been reported that patients experiencing vomiting once or more times during a week, heartburn, pain on awakening, acid taste, or stomach pain have dental erosion thirtyone times more frequently than controls (Ortiz, Fideles, Pomini and Buchaim, 2021).
Risk factors for GERD are hiatal hernia, obesity, and pregnancy. Approximately one half of persons age 50 and more have hiatal hernias. 84% of patients with erosive esophagitis have hiatal hernias (Rodney, 2002). GERD and heartburn are reported by 45%–85% of women during their pregnancy (Milani, Borba, Farre, Grando, Bertol and Fornari, 2022). Substernal burning after eating, the most common symptom, is worsened by fatty or spicy foods, large meals, alcohol, or caffeine. Heavy lifting, or bending following a meal may cause food or liquid to rise into the throat.
GERD can be diagnosed by endoscopy. To identify the existence of GERD visual identification of mucosal inflammation and oseophagitis can be used (Jarvinen, Meurman, Hyvarinen, Rytomma and Murtomaa, 1988). How long the disease has been present and the frequency and quantity of regurgitation can influence the degree of erosion (Ramashandran, Raja Khan and Vaitheeswaran, 2017).
Erosion from dietary or gastric acids forms smooth lesions which typically appear as cupped occlusal/incisal and concave buccal/facial surfaces. When erosion is the dominant factor, the lingual and buccal surfaces of the upper incisors appear smooth and shiny with a loss of anatomy. The tooth surface constantly changes as the acid partially dissolves the outer layer of enamel or dentine which then becomes more susceptible to abrasion or attrition (Bartlett, 2005).
Studies show that refluxed acid first attacks the palatal surfaces of the upper incisor teeth. Later, erosion of the occlusal surfaces of the posterior teeth in both arches and the labial or buccal surfaces results from an extended

period of acid reflux (Lechien, Chiesa-Estomba and Calvo Henriquez, 2020; Yanushevich, Maev and Krikheli, 2022).

Oral symptoms associated with GERD can be dental sensitivity, vertical dimension loss, burning mouth syndrome, and some esthetic problems (Ali, Brown, Rodriguez, Moody and Nasr, 2002). Wear of tooth which can be progressive but usually slow, is a complicated process caused by multiple factors. This can result in shortened clinical crowns and in conjunction with alveolar compensation complicates the treatment attrition (Bartlett, 2005).

## 2. CASE REPORT

A 65 years old male patient came to the Department of Prosthodontics at the University Dental Clinic in Skopje with the lack of esthetics and function of his teeth.

In his medical examination he had gastroesophageal reflux disease history for about 3-4 years. The clinical examination showed dental erosion including dentin on the occlusal buccal and palatinal surfaces of maxillary teeth; occlusal and buccal surfaces of mandibular teeth and cervical lesions were seen. [Figures 1, 2, 3]

***Fig. 1 Pre-treatment front view***

***Fig. 2 Pre-treatment view of upper arch***

***Fig. 3 Pre-treatment view of lower arch***

There was also decreased occlusal vertical dimension after we took impressions of both arches with irreversible hydrocolloid (Cavex Impressional, Cavex Holland BV, The Netherlands). We made a working cast mounted on a semi-adjustable articulator. The patient was instructed to visit a gastroenterologist. On the endoscopic examination GERD was confirmed. The appropriate pharmacological agent was prescribed and GERD was successfully controlled. Our dental treatment followed the medical treatment.

Because of increased occlusal vertical dimension (OVD), we made temporary acrylic dentures with increasement of the vertical dimension by 1-1,5 mm. After wearing them for about three weeks, there was no complain for a muscle

pain, discomfort or difficulty in function reported by the patient. At this moment the patient was ready for metal-ceramic fixed partial dentures. We took the definitive impression of the prepared maxillary and mandibular teeth using polysiloxane impression material. Working casts were mounted into articulator using interocclusal records. Metal-ceramic fixed partial dentures were fabricated as full mouth restoration in both maxillary and mandibular arches, because of splinting all teeth which will give better support to individual teeth. Patient was clearly informed of the importance of oral hygiene by giving more attention using proximal brushed and dental floss. Full mouth restorations were cemented with glass-ionomer cement (Meron, Voco, Germany). [Figure 4]

***Fig.4 Post-treatment front view***

**3. DISCUSSION**

Dental erosion by definition is loss of tooth structure due to a chemical process that may be multifactorial in origin and does not involve bacterial action. Erosion is very usual finding during oral examination (Li, Liu, Chen, Wang and Zhang, 2017). It may be due to extrinsic sources of acid, such as acidic foods, drinks, and acidic medications. However, the most common source of intrinsic acid in children is regurgitation of gastric contents into the oral cavity, as occurs in GERD (Linnett and Seow, 2001).

First affected are the palatal surfaces of the maxillary teeth. Extended period of acid reflux can lead to erosion of the occlusal surfaces of the posterior teeth in both arches and the labial or buccal surfaces. And last affected are the lower anterior teeth (Yanushevich, Maev and Krikheli, 2022).

Many patients with GERD do not experience symptoms like unexplained sour taste or regurgitation, heartburn, or belching. This is also called “silent GERD” (Ali, Brown, Rodriguez, Moody and Nasr, 2002). The first symptom of GERD can be enamel erosion of the posterior teeth. For diagnosing GERD visit to a physician or gastroenterologist for appropriate examination. Dental rehabilitation should not be initiated until medical treatment has eliminated the acid reflux.

**4. CONSLUSION**

This case report describes fabricating metal-ceramic fixed partial dentures as a treatment of a patient with GERD after his medical diagnosis and treatment.

Gastroesophageal reflux disease affects patient at all ages. The prosthetic specialists must consider this fact when has to restore teeth with significant loss of coronal tooth structure. Attrition or abrasion, in combination with GERD by may be responsible for the loss.

After the diagnose and prescription of pharmacologic agent GERD was successfully controlled. After GERD was medically controlled, the patient’s dentition was restored to correct form, function, and esthetics with an expectation of a long-term prognosis.

**REFERENCES**

Ali, D.A., Brown, R.S., Rodriguez, L.O., Moody, E.L., Nasr, M.F. (2002). Dental erosion caused by silent gastroesophageal reflux disease. J Am Dent Assoc, 133:734-737.

Bartlett, D.W. (2005). The role of erosion in tooth wear: aetiology, prevention and management. Int Dent J, 55:277-284.

Broliato, G.A., Volcato, D.B., Reston, E.G., Kramer, P.F., Marquezan, M., Ruzzarin, F. (2008). Esthetic and functional dental rehabilitation in a paient with gastroesophageal reflux. Quint Int, 39:131-137.

Gayal, R.K. (2001). Diseases of the esophagus, in Braunwold E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, Vol 2 (ed 15). New York, McGraw-Hill, pp 1645-1649

Gregory-Head, B.L., Curtis, D.A., Kim, L., Cello, J. (2000). Evaluation of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease. J Prosthet Dent, 83:675-680.

Jarvinen, V., Meurman, J.H., Hyvarinen, H., Rytomma, I., Murtomaa, H. (1988). Dental erosion and upper gastrointestinal disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 65:298-303.

Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., Calvo Henriquez, C., et al. (2020). Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: a systematic review. PLoS One, 15:e0237581.

Li, W., Liu, J., Chen, S., Wang, Y., Zhang, Z. (2017). Prevalence of dental erosion among people with gastroesophageal reflux disease in China. J Prosthet Dent, 117:48-54.

Linnett, V., Seow, W.K. (2001). Dental erosion in children: A litera- ture review. Pediatr Dent;23:37-43

Milani, D.C., Borba, M., Farré, R., Grando, L.G., Bertol, C., Fornari, F. (2022). Gastroesophageal reflux disease and dental erosion: the role of bile acids. Arch Oral Biol, 139:105429.

Ortiz, A.C., Fideles, S.O., Pomini, K.T., Buchaim, R.L. (2021). Updates in association of gastroesophageal reflux disease and dental erosion: systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 15:1037-46.

Picos, A., Badea, M.E., Dumitrascu, D.L. (2018). Dental erosion in gastro-esophageal reflux disease. A systematic review. Clujul Med, 91:387-90.

Ramachandran, A., Raja Khan, S.I., Vaitheeswaran, N. (2017). Incidence and pattern of dental erosion in gastroesophageal reflux disease patients. J Pharm Bioallied Sci, 9:S138-41.

Rodney, W.M. (2002). Gastrointestinal disorders, in Rakel RE (ed): Textbook of Family Practice (ed 6). Philadelphia, PA, Saun- ders, pp 1159-1192

Yanushevich, O.O., Maev, I.V., Krikheli, N.I., et al. (2022). Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Dent J (Basel), 10:126.

# TRAUMATIC DENTAL INJURIES IN THE PRIMARY DENTITION

**Sanja Nashkova**
Faculty of medical science, "Goce Delcev" University, Stip, North Macedonia,
sanja.naskova@ugd.edu.mk

**Abstract:** Traumatic dental injuries to the primary dentition and oral cavity are common occurrences in children and young people. A recent international epidemiological study on traumatic dental injuries (TDIs) involving primary teeth revealed a worldwide prevalence of 22.7%. They frequently occur in young children as they learn to crawl, walk, run and embrace their physical environment. These injuries often represent painful, distressing events and may result in adverse long-term physical, aesthetic and psychological consequences for the child. Various studies have examined the risk factors that increase the likelihood of TDIs in the primary dentition. Children with increased overjet and inadequate lip coverage have a higher incidence of dental injuries. In primary dentition, the risk of dental trauma is three times greater with an increased overjet greater than 6 mm, whereas children with an overjet less than 3.5 mm are half as likely to suffer from dental trauma. A positive association between anterior open bite and traumatic injuries has also been found. Traumatic dental injuries can be classified into soft tissue injuries, hard tissues injuries (e.g., fractures), and periodontal injuries (e.g., luxations). Tooth mobility, color, tenderness to manual pressure, and the position or displacement of the tooth/teeth should be recorded at the initial assessment. The color of injured and uninjured teeth should also be recorded at every clinic visit. Discoloration is a recognized common complication following luxation injuries. It is usually seen 10 to 14 days after the original injury. Clinically, teeth with grey discoloration can recover to their original color, become yellowed or remain grey. Teeth with dark discoloration can remain clinically asymptomatic with no radiographic signs of necrosis until natural exfoliation. Root canal treatment is not recommended for discolored teeth unless there are clinical signs of infection of the pulp. Radiographs are an important diagnostic tool for diagnosing TDIs and serve as a baseline when compared to follow-up appointments. Intra-oral radiographs may include periapical radiographs (size 0 sensor/film, paralleling technique) or occlusal radiographs (size 2 sensor/film). The management of traumatic dental injuries to the primary dentition aims to prevent damage to the developing permanent tooth germ, alleviate pain, and minimize possible complications, such as infection. There is currently limited evidence to support many of the treatment options of primary dentition. The child's cooperation in an emergency, the time for natural exfoliation of the tooth, and the impact on the occlusion are all important considerations that influence treatment. A conservative approach involving observation is often the most appropriate option. But, extracting the traumatized tooth is usually required in cases of tooth fracture with pulp involvement, luxation injuries close to the developing permanent tooth, and those that interfere with occlusion. At the initial presentation, a rapid referral should be made to a child-orientated team with expertise in managing TDIs.
**Keywords:** traumatic dental injuries, primary dentition, dental trauma, TDIs

# ТРАУМАТСКИ ДЕНТАЛНИ ПОВРЕДИ ВО МЛЕЧНА ДЕНТИЦИЈА

**Сања Нашкова**
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев" – Штип, Република Северна Македонија, sanja.naskova@ugd.edu.mk

**Резиме:** Трауматските дентални повреди на млечната дентиција и усната празнина се вообичаени појави кај децата и младите. Според една неодамнешна меѓународна епидемиолошка студија за трауматски дентални повреди (ТДП) кои ги вклучуваат млечните заби преваленцата во светот изнесува 22,7%. Тие често се појавуваат кај малите деца додека учат да лазат, одат, трчаат и ја осознаваат нивната физичка околина. Овие повреди често претставуваат болни, вознемирувачки ситуации и може да резултираат со негативни долгорочни физички, естетски и психолошки последици за детето. Различни студии ги испитувале факторите на ризик кои ја зголемуваат веројатноста за ТДП во млечната дентиција. Децата со зголемен оверџет и несоодветна покриеност на усните имаат поголема инциденца на забни повреди. Во млечната дентиција, ризикот од дентална траума е три пати поголем со зголемен оверџет поголем од 6 mm, додека децата со оверџет помал од 3,5 mm имаат половина помала веројатност да настрадаат од дентална траума. Пронајдена е и позитивна поврзаност помеѓу предниот отворен загриз и трауматските повреди. Трауматските дентални повреди може да се класифицираат на повреди на меките ткива, повреди на тврди

ткива (на пример, фрактури) и пародонтални повреди (на пример, луксации). Подвижноста на забите, бојата, осетливоста на дигиталниот притисок и положбата или поместувањето на забот/забите треба да се евидентираат при првичната посета. Бојата на повредените и неповредените заби исто така треба да се евидентира при секоја следна посета. Промената на бојата претставува честа компликација по повреди од типот на луксација. Обично се забележува 10 до 14 дена по настанатата повреда. Клинички, забите со сива промена на бојата можат да се вратат во првобитната боја, да бидат пожолтени или да останат сиви. Забите со темна промена на бојата може да бидат клинички асимптоматски без радиографски знаци на некроза до природна негова замена. Третман на коренскиот канал не се препорачува доколку нема клинички знаци на инфекција на пулпата. Радиографските снимки се важно дијагностичко средство за дијагностицирање на ТДП и служат како основно средство за споредба во наредните посети. Интраоралната радиографија може да вклучува периапикална радиографија (сензор/филм со големина 0, техника на паралела) или оклузална радиографија (сензор/филм со големина 2). Санирањето на трауматските дентални повреди на млечните заби има за цел да го спречи оштетувањето на трајниот заб заменик во развој, да ја ублажи болката и да ги минимизира можните компликации, како инфекција. Во моментов има ограничени докази за поддршка на многу од опциите за третман на млечната дентиција. Соработката на детето во итен случај, времето за замена на забот и влијанието врз оклузијата се важни ситуации кои влијаат на третманот. Конзервативниот пристап кој вклучува набљудување е често најсоодветна опција. Екстракцијата на траумативираниот заб обично е потребно во случај на фрактура на заб со зафатеност на пулпата, повреди на луксација блиску до трајниот заб во развој и оние кои ја попречуваат оклузијата. На првата посета, треба да се направи брзо упатување до соодветниот тим за лекување на ТДП.
**Клучни зборови:** трауматски дентални повреди, млечна дентиција, дентална траума, ТДП

## 1. ВОВЕД

Трауматските дентални повреди (ТДП) се чести и може да имаат значителни и долгорочни последици како за тврдите така и за меките ткива на усната празнина. Трауматските дентални повреди на примарната дентиција и усната празнина се вообичаени појави кај децата и младите. Според една неодамнешна меѓународна епидемиолошка студија за трауматски дентални повреди (ТДП) кои ги вклучуваат млечните заби преваленцата во светот изнесува 22,7%. Трауматските дентални повреди често се случуваат кај малите деца додека се учат да лазат, одат, трчаат и сакаат да ја запознаат нивната физичка околина. Овие повреди често претставуваат болни, вознемирувачки настани и може да резултираат со негативни долгорочни физички, естетски и психолошки последици за детето. Ненамерните падови, судирите и слободните активности се најчестите причини за ТДП. Најчесто повредени после траума се млечните заби, посебно максиларните централни и латерални инцизиви. Децата со зголемен оверџет и несоодветно покривање на усните имаат поголема инциденца на дентални повреди. Во млечната дентиција, ризикот од дентална траума е три пати поголем со зголемен оверџет поголем од 6 mm, додека децата со оверџет помал од 3,5 mm имаат половина помала веројатност да настрадаат од дентална траума. Пронајдена е и позитивна поврзаност помеѓу предниот отворен загриз и трауматските повреди.

## 2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА

Оваа студија ја прикажува презентацијата, клиничките карактеристики и справувањето со ТДП кои се случуваат на примарните заби. Бидејќи овие повреди се вообичаени, трудот содржи информации релевантни за стоматолозите во примарната и секундарната здравствена заштита. Нашата цел беше да ги наведеме етиолошките и ризичните фактори за трауматското дентално оштетување на примарната дентиција, да ја согледаме епидемиологијата на детските трауматски повреди, да ја опишеме историјата и стоматолошкиот преглед на трауматските дентални повреди во млечната дентиција и да ги согледаме опциите на третман за трауматски повредените млечни заби.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Трауматските дентални повреди сочинуваат 5% од сите физички повреди во сите возрасни групи, а кај децата од предучилишна возраст процентот се зголемува на 17%. Според прегледот на литературата од 2010 па натаму може да се заклучи дека една третина од децата со млечна дентиција претрпеле ТДП, една четвртина од децата на училишна возраст со трајни заби и една третина од сите возрасни претрпеле ТДП. Сепак, распространетоста и инциденцата на ТДП значително варираат низ целиот свет, што се поврзува со социо-економските фактори, разликите во однесувањето и недостатокот на стандардизиран систем за класификација и регистрација за трауматските дентални повреди. Трауматските дентални повреди на млечната дентиција може да бидат и првата посета на детето на стоматолог или на одделот за итни случаи,

што би можело да биде и предизвик бидејќи мало дете е тешко да се прегледа и лекува поради стравот и недоволното сфаќање и разбирање на целата ситуацијата. Многу од претходните негативни стоматолошки искуства се поврзани со значајна дентална анксиозност кај децата и затоа треба да се обидеме да ја минимизираме анксиозноста уште при прват посета на детето и родителот. Од суштинско значење е да се овозможи соодветен пристап, да се земе точна и исцрпна анамнеза, да се спроведат соодветни испитувања, да се постави дијагноза и да се постави соодветен план на терапија.

Трауматските дентални повреди може да се класифицираат на повреди на меките ткива, повреди на тврди забни ткива и повреди на пародонталните ткива.

Повреди на меки ткива

Повредите на меките ткива најчесто се случуваат во возрасната група од 0 до 3 години. Сите повреди на меките ткива треба да се идентификуваат и евидентираат со етиологија, локализација, големина и длабочина на повредата. Тие може да се манифестираат како контузии или лацерации на екстра-оралните и интраоралните меки ткива, вклучувајќи ги усните, оралната слузница, гингивата и френулумот.

Повреди на тврди ткива

Повредите на тврдите ткива се класифицирани во фрактури на тврдите забни ткива и алвеоларната коска.

- Фрактури на емајл

Овие фрактури се ограничени само на емајлот. Нема потреба од радиографски наод.

- Фрактури на емајл-дентин (некомплицирана фрактура на коронката)

Некомплицирана фрактура на коронката ги зафаќа емајлот и дентинот без да биде зафатена забната пулпа. Овие фрактури обично ги зафаќаат мезијалните агли на горните централни инцизиви или инцизалните рабови на коронките. Завреме на земањето на анамнезата треба да се испита и локацијата на фрагментот кој недостасува. Се препорачува радиографија на меките ткива доколку се посомнева дека скршениот фрагмент е вметнат во усните, образите или јазикот.

- Фрактура на забната коронка со изложување на забната пулпа (комплицирана фрактура на коронката)

Комплицирана фрактура на коронката го вклучува емајлот и дентинот со изложување на забната пулпа.Треба да се направи периапикална или оклузална рендгенска снимка за понатамошните дијагностички цели и за споредба при следните посети.

- Фрактура коронка-корен

Фрактурата на коренот на коронката го зафаќа емајлот, дентинот и коренот на забот. Забната пулпа може или не може да биде изложена (комплицирана или некомплицирана). Треба да се направи периапикална или оклузална рендгенска снимка.

- Фрактура на коренот

Фрактурата на коренот го зафаќа дентинот, цементот и забната пулпа. Тие можат да се појават во која било насока и генерално се класифицирани како вертикални или хоризонтални фрактури на коренот. Коронарниот фрагмент може да биде подвижен и поместен, може да има промени во оклузијата и треба да се направи периапикална или оклузална рендгенска снимка.

Алвеоларни повреди

Алвеоларните повреди ја зафаќаат алвеоларната коска (лабијална и палатална/јазична) и може да се прошират и до соседната коска. Кај алвеоларните повреди, забите во зафатениот сегмент се подвижни, обично поместени и се очекуваат промени во оклузијата. Може да бидат присутни и интраорални лацерации на меките ткива. Треба да се направи радиографска снимка.

Повреди на пародонталните ткива

- Сублуксација

Забот има поголема подвижност, но нема поместување. Може да се забележи крварење од гингивата. Треба да се направи радиографија за дијагностички цели и за утврдување на планот на терапија.

- Екструзивна луксација

Делумното поместување на забот надвор од забната алвеола се означува како екструзивна луксација. Забот изгледа издолжен и има зголемена подвижност. Може има промени во оклузијата. Се препорачува радиографска снимка.

- Латерална луксација

Поместувањето на забот во палатален/јазичен или лабијален правец е познато како латерална луксација. Забот ќе биде неподвижен и може да има промени во оклузијата. Се препорачува радиографска снимка.

- Интрузивна луксација

Интрузивна луксација претставува апикално поместување на забот. Забот може да се палпира лабијално при клинички преглед. Радиографска снимка се препорачува за дијагностички цели и понатамошниот план на третман.

- Авулзија

Авулзија претставува целосно губење на забот надвор од забната алвеола. Треба да се направи рентгенска снимка на меките ткива доколку се сомнева дека забот е вграден во усните, образите или јазикот. Мора да се направи интраорална радиографија за да се исклучи таквата можност. Доколку не се најде авулзираниот заб, детето треба да се упати во одделот за итни случаи за дополнително испитување со радиографија на градниот кош, посебно ако се присутни респираторни симптоми.

- Евалуација

Подвижноста на забите, бојата, осетливоста на дигиталниот притисок и положбата или поместувањето на забот/забите треба да се евидентираат при првичната посета. Бојата на повредените и неповредените заби исто така треба да се евидентира при секоја следна посета на клиниката. Промената на бојата претсавува честа компликација по повреди на луксација. Обично се забележува 10 до 14 дена по настанување на повредата. Клинички, забите со сива промена на бојата можат да се вратат во првобитната боја, да станат пожолтени или да останат сиви. Забите со темна промена на бојата може да останат клинички асимптоматски без радиографски знаци на некроза до природна нивна замена. Третман на коренскиот канал не се препорачува, доколку нема клинички знаци на инфекција на пулпата. Радиографијата претставува важно дијагностичко средство за дијагностицирање на ТДП и служи како основно средство за споредба во следните посети. Интраоралната радиографија може да вклучува периапикална радиографија (сензор/филм со големина 0, техника на паралела) или оклузална радиографија (сензор/филм со големина 2). Сепак, важно е да се земе во предвид дали фотографирањето и изложувањето на детето на зрачење позитивно ќе влијае на дијагнозата или на потребниот третман. Многу е тешко е да се спречат денталните повреди. Сепак, треба да се земе во предвид дека учество имаат и факторите на ризик, вклучително и зголемениот оверџет и отворениот преклоп и лошите навики во исхраната. Справувањето со трауматските дентални повреди претставува тим кој работи со деца пациенти, консултации со ортодонт, педијатар посебно во ситуации кога треба да се вклучи седација и општа анестезија со цел да се минимизира болката и анксиозноста кај детето.вистински предизвик со учество на Управувањето со TDI кај децата е предизвик; кога е можно, акутна и последователна нега треба да биде обезбедена од тим ориентиран кон децата со искуство во менаџирање на педијатриски орофацијални повреди. Ваквата соработка помеѓу специјалистичките тимови ќе овозможи еден мултидисциплинарен пристап и ќе го подобри исходот на повредата. Лекувањето на трауматските дентални повреди на млечните заби има за цел да го спречи оштетувањето на трајниот заб во развој, да ја ублажи болката и да ги минимизира можните компликации, како што е инфекцијата. Во моментов има ограничени докази за поддршка на многу од опциите за третман на млечната дентиција. Соработката на детето во итните случаеви, времето за природна смена на забот и влијанието врз оклузијата се важни фактори кои влијаат на третманот. Конзервативниот пристап е често најсоодветната опција. Екстракцијата на трауматизираниот заб обично е потребна во случаеви на фрактура на заб со зафатеност на забната пулпа, повреди на луксација во близина на трајниот заб во развиток и оние кои ја нарушуваат оклузијата.

## 4. ДИСКУСИЈА

Нема докази за препорака за системски антибиотици за справување со повреди на луксација во примарната дентиција, освен во ситуации кога е неопходна хирушка интервенција или откако ќе се земе во предвид медицинскиот статус на детето. Ако е индицирано поставување на шини за справување со ТДП, упатствата на Меѓународната асоцијација за дентална трауматологија (IADT) препорачуваат користење на флексибилна шина (титаниумска шина, композитна и жичана шина) за имобилизација на повредените заби. Од витално значење е да се дадат совети на родителот и младите пациенти за грижата за повредениот заб во домашни услови за оптимално заздравување. Овде се вклучени совети за аналгезија, мека исхрана, внимателна орална хигиена, чистење на местото со антибактериски раствори за плакнење на устата, како што е хлорхексидин глуконат без алкохол 0,12%, и избегнување на дополнителни повреди.

## 5. ЗАКЛУЧОК

Опциите за третман се специфични според видот на повредата и се во согласност со упатствата на Меѓународната асоцијација за дентална трауматологија (IADT) за справување со ТДП во млечната дентиција.

**ЛИТЕРАТУРА**

Andreasen FM, Andreasen JO, Tsukiboshi M, Cohenca N. (2019) Examaination and diagnosis of dental injuries. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth, 5th edn. Oxford, UK: Wiley Blackwell; p. 295-326.

Bourguignon C., Cohenca N., Lauridsen E., Flores M.T., O'Connell A.C., Day P.F., Tsilingaridis G., Abbott P.V., Fouad A.F., Hicks L., et al. (2020) International Association of Dental Traumatology Guidelines for the Management of Traumatic Dental Injuries: 1. Fractures and Luxations. Dent. Traumatol.36:314–330. doi: 10.1111/edt.12578. - DOI - PubMed

Cohenca N, Silberman A. (2017) Contemporary imaging for the diagnosis and treatment of traumatic dental injuries: a review. Dent Traumatol. 33:321-8.

Diangelis A.J., Andreasen J.O., Ebeleseder K.A., Kenny D.J., Trope M., Sigurdsson A., Andersson L., Bourguignon C., Flores M.T., Hicks M.L., et al. Guidelines for the Management of Traumatic Dental Injuries: 1. Fractures and Luxations of Permanent Teeth. Pediatr. Dent. 39:401–411. doi: 10.1111/j.1600-9657.2011.01103.x. - DOI - PubMed

Day P.F., Flores M.T., O'Connell A.C., Abbott P.V., Tsilingaridis G., Fouad A.F., et al.(2020) International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 3. Injuries in the primary dentition. 36:343–59. - PubMed.

Hartmann R.C., Rossetti B.R., Siqueira Pinheiro L., Poli de Figueiredo J.A., Rossi-Fedele G., Gomes M.S., et al.(2019) Dentists' knowledge of dental trauma based on the International Association of Dental Traumatology guidelines: a survey in South Brazil. Dent Traumatol. 35:27–32. - PubMed.

Levin L., Day P.F., Hicks L., O'Connell A., Fouad A.F., Bourguignon C., et al.(2020) International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: general introduction. Dent Traumatol. 36:309–13. - PubMed.

Patnana A.K., Chugh A., Chugh V.K., Kumar P., Vanga N.R.V., Singh S.(2021) The prevalence of traumatic dental injuries in primary teeth: a systematic review and meta-analysis. Dent Traumatol. 37:383–99. - PubMed.

Traebert J., Ryda U., Robertson A.(2018) Psychosocial aspects of traumatic dental injuries. In: Andreasen J.O., Andreasen F.M., Andersson L., editors. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth, 5th edn. Copenhagen, Denmark: Wiley Blackwell. p. 227-40.

# ADULT ORTHODONTICS

**Natasha Toseska-Spasova**
University" Ss.Cyril and Methodius", Faculty of dentistry, Department of orthodontics, Skopje, Republic of North Macedonia, natasa.toseskaspasova@gmail.com
**Natasha Stavreva**
University" Ss.Cyril and Methodius", Faculty of dentistry, Department of fixed prosthetics, Skopje, Republic of North Macedonia, natashastavreva@yahoo.com
**Biljana Dzipunova**
University" Ss.Cyril and Methodius", Faculty of dentistry, Department of orthodontics, Skopje, Republic of North Macedonia, bibidzipun@yahoo.com

**Abstract:** Orthodontics is a complete discipline and "it does not matter if the patient is young or old".Adult orthodontics deals with achieving a balance between achieving optimal proximal and occlusal tooth contact, acceptable dentofacial aesthetics, normal function and reasonable stability. The paper provides important information and a systematic overview of most common health problems in adult patients as diabetes, hypertension, TMJ disorders, osteoporosis, osteopenia. Adults have greater chances of caries and periodontal problems and have absence of growth, so growth modification is not a treatment option. The movement of the teeth in adults is more difficult than in young patients. The initial response of orthodontic force is slower in adults because the cellular response is delayed. The article focuses on biomechanics of orthodontic treatment in adults.Orthodontic forces used in the treatment of adults should be weaker than in children..The initial forces should further be kept low. Tooth extrusion should be avoided as there is no compensatory growth of the ramus. Adjunctive, comprehensive and surgical-orthodontic treatment are presented in this study. Adult orthodontic treatment objectives are analyzed and described in detail.The article focuses on periodontal aspects of orthodontic treatment in adults. The main problem of adult during orthodontic treatment are bone loss and gingival recession.Potential benefits of orthodontic treatment are presented in this study. Orthodontic treatment can be justified as part of periodontal therapy if used to reduce plaque accumulation, correct abnormal gingival and bony shapes, improve aesthetics, and facilitate prosthetic rehabilitation.Evaluation and maintenance of periodontal health before, during and after orthodontic treatment is very important.
**Keywords:** adult orthodontics, orthodontic movement in adults

## 1. INTRODUCTION

Orthodontics is a complete discipline and "it does not matter if the patient is young or old". The field of interest of adult orthodontics is achieving a balance between mutual occlusal contacts of the teeth on the one hand and normal function, dentofacial aesthetics and stability on the other hand. (J L Ackerman 1978) An adult is defined as a person who is fully grown. 16 years in women and 18 years and older in man, can be considered adults,although growth remains. There are three classifications of adult patients according to their age: adults aged 18 to 25 years, adults aged 26 to 35 years and adults from 36 years and older. The frequency of malocclusions in adults is equal to or greater than in children and adolescents.15% of orthodontic patients are adults.Young adults are under 35 years usually about 20 years.Young adults wanted but did not receive orthodontic treatment during adolescence.They usually seek the maximum from orthodontic therapy and seek interdisciplinary consultation also. Old adults are over 35 years usually 40s or 50s.Old adults have other dental problems and orthodontics, treatment is part of a larger treatment plan.They do not require ideal results.Orthodontic treatment is actually an additional procedure to periodontal and restorative dentistry. (Fastlicht J. 1982).

Why do adults require orthodontic treatment?

Adults require orthodontic treatment because they refused orthodontic treatment as children, as a results of many reasons when they were younger: no information about orthodontics, no orthodontist located near, parents could not afford orthodontic treatment, they did not receive adequate orthodontic treatment as children, or they did but relapse occurred. With age people become more aware of the look, and over time, diastema and spacing appear and improperly positioned teeth contribute to periodontal ligament (PDL) pathology also. (Vanarsdall RL, Musich DR 2005).According to Graber (Graber TM et all.2012) classification of adult orthodontic treatment is: physiological occlusion, psychological rehabilitation, corrective orthodontics, orthognatic surgery, periodontal surgery and treatnmen of TMJ disorder. Basic objectives of orthodontic treatment in adults are achievements of : normal occlusion, stomatognathic function, stability and dentofacial aesthetics (Graber 2005).Additional goals of adult

treatment are : most favorable distribution of teeth,parallelism of abutment teeth for easier insertion and better prognosis of multiple prosthetics,restorations, avoiding devitalization, extreme preparations, redistribution of occlusal and incisal forces and adequate space and correct root position. (Graber 2005).

## 2. THE AIM

The aim of this systematic review was to obtained and published data related to adult orthodontics treatment, its biomechanics, ortho-perio interrelations and periodontal aspects of orthodontic treatment in adults.

## 3. MATERIAL AND METHODS

Materials needed for this paper were obtained from literary publications and conclusions from scientific and clinical studies, by searching the modern scientific databases of PubMed, Google Scholar and Elsevier in the last 20 years.

## 4. RESULTS AND DISCUSION

The reasons and the motives for orthodontics are: internal motivations (improving appearance or function), external motivation (persuading others or expected influence on others), desire for better aesthetics, functional problems with speech or mastication providing a favorable base for prosthetic rehabilitation. (Gebeile-Chauty S, Gay-Brevet K 2011).Most common health problems in adult patients are diabetes, hypertension, TMJ disorders, osteoporosis, osteopenia. Adults receive relevant medications,therefore medical consultation and referral is important before and during treatment. Osteoporosis is bone mineral density (BMD) of 13-18% usually in postmenopause women between 45-50 years. In this condition bone metabolisam must be checked, because the treatment of osteoporosis during orthodontic therapy with Bisphosphonates, Cacitonin, ERT can compromise bone remodeling. (Meeran NA, et all. 2011). Oral manifestations of osteoporosis are: progressive alveolar bone loss, recession, reduction of the attached gingiva, reduction of the posterior maxillary width, reducing the height of the toothless ridge and tooth loss. Adults have greater chances of caries and periodontal problems, therefore other types of dental treatment are almost always needed and treatment planning must involve all dentists who will play a role in the treatment. (Subhiksha KC at all.2020) Malocclusions in adults worsen with advancing age, as a result of an imbalance in occlusion associated with age. Aging is associated with biochemical changes such as reduction of alveolar vascularization and blood perfusion, altered bone mineralization and increased stiffness of collagen . But these changes do not hinder orthodontic treatment. (Kharbanda O 2013). The changes observed in PDL in adults because of aging are seen in: gingiva, periodontal ligament (PDL), alveolar bone and cement. Gingival changes are: reduced keratinization, reduced oxygen consumption, reduction of connective tissue cells, thinning of the oral mucosa and an increase in the width of the attached gingiva. The changes observed in PDL:are increase elastic fibers, increase the width of the ligaments, decreased vascularity and decreased mitotic activity. The changes observed in alveolar bone and cement are: continuous increase in the amount of cement, decreased vascularity, reduction of healing capacity and osteoporosis. (Ong MA et.all 1998)

**Psychological considerations in adults**

Adults respond to orthodontic treatment differently from children and adolescents, they are almost always intensely interested in their treatment and want to understand what is happening and why, so they need more clinical time in explanations. They experience more pain than younger patients or are less tolerant of it - so pain control medications are more important to them. They require an aesthetic appliance, ceramic, lingual braces and clear aligners.Even highly motivated adults manifest concerns about the appearance and visibility of the orthodontic appliance and would like to reduce or avoid the visibility of the orthodontic appliance. (Pabari S, et all.2011)

**Biomechanics of orthodontic treatment in adults**

Orthodontic treatment planning in adults must be without expecting that growth. Precise control of biomechanics during tooth movement is necessary, which will allow correction of malocclusions in transversal, sagittal and vertical directions. Orthodontic forces used in the treatment of adults should be weaker than in children. (Bishara SE. 2001). Tooth extrusion should be avoided as there is no compensatory growth of the ramus.Therefore, open and deep bites can be corrected with either active intrusion and / or orthogonal surgery. During adult orthodontic treatment, maintaining vertical control and a good facial profile is of great importance. (Profitt 2007). In children, tooth extrusion is more tolerant as a result of the condylar growth and the vertical development of the alveolar process during growth, versus adults where posterior tooth extrusion will cause bite opening, backwards rotation of the mandible, increased facial height and oj and ob.(Subi Singh et al.2022)

## 5. TYPES OF AN ADULT ORTHODONTIC TREATMENT

Adult orthodontic treatment might be comprehensive, adjunctive and surgical-orthodontic treatment.

**Comprehensive orthodontic treatment**

Comprehensive orthodontics for adults has the same goal as for children and adolescents, to create excellent tooth and face appearance, dental occlusion, and stability.Comprehensive orthodontics for adults tends to be difficult and technically demanding. (Profitt 2007).

**Adjunctive orthodontic treatment**

The goal of adjunctive orthodontic treatment is to cause teeth movements that will facilitate and help other dental interventions with the ultimate goal of improving functions and appearance. (Savana K.et all 2014). Adjunctive orthodontics implies limited goals of orthodontics.The appliances are needed only for a part of the dental arch - segmental technique.Six months is the period in which the treatment should end.This treatment include: repositioning teeth that have moved away after extraction or loss of bone mass so that ideal fixed or partial dentures can be made or implants can be placed; alignment of the front teeth to enable more aesthetic restorations, while maintaining a good interproximal bone contour and shape of the embrasures; cross-bite correction if it compromises jaw function; forced eruption of badly broken teeth to expose sound root structure on which crowns should be placed or to level / regenerate the alveolar bone. (Kalia S, Melsen B.2001)

**Surgical-orthodontic treatment**

For some adults and malocclusions, surgery is the only possible solution. SARPE **(**Surgically Assisted Rapid Palatal Expansion) is an orthodontic technique that is used to expand the maxillary arch. This technique includes treatments from both oral and maxillofacial surgery and orthodontics. This procedure is usually completed in adult patients with maxillary sutures that are fused and cannot be expanded using other techniques.A complete lateral osteotomy from the pterygopalatine junction to the aperture piriformis is most effective. (Arnelt W, McLaughlin R.2004).

HYBRID devices are used, which are completely or partially anchored to the bone. Advantages are: greater expansion of the maxillary skeleton and facial bones, reduced stress and detrimental impact on the anchor teeth and more stable results. (Slavnic S, Marcusson A.2010)

## 6. PERIODONTAL ASPECTS OF ORTHODONTIC TREATMENT IN ADULTS

As long as the periodontal disease is under control, there are no contraindications for orthodontic adult treating .(Boyd et all.1989) There are three risk groups: adult with rapid progression (10%),adults with moderate progression (80%) and adults without progression despite the presence of gingivitis (10%)**.**The main problem of adult during orthodontic treatment are bone loss and gingival recession.A predisposing factor for bone loss during orthodontic treatment is age.The average bone loss in adults who have not undergone orthodontic treatment is 0.07 to 0.11 mm.The average bone loss in an orthodontic patient is 0.31 mm, indicating that there is an increase in the rate of periodontal disease. Adult orthodontic patients are more likely to develop periodontal pockets than adolescents, because there is a correlation between age and cumulative loss of attached gingiva. (Del Santo M.2012). Evaluation and maintenance of periodontal health before, during and after orthodontic treatment is very important. For orthodontists, adult patients are a big challenge, because despite having conditions that can complicate treatment, they still have high aesthetic requirements.Adult patients present a challenge to orthodontists because they have high aesthetic requirements and often have dental conditions that can complicate treatment, such as tooth abrasion, poorly contoured restorations, and periodontal disease. As a result of advanced periodontal disease, pathological tooth migration occurc which results in inclination or extrusion of one or more incisors, diastema, or spacing.(Vanarsdall RL, Musich DR 2005).

**Periodontal problems during orthodontic treatment**

There are periodontal problems with short-term and reversible effects such as gingivitis, gingival enlargement and no loss of attachment, and periodontal problems with long term and irreversible effect: irreversible gingival recession, root resorption, and attachment loss. (Del Santo M.(2012).

**Periodontal problems after completion of orthodontic treatment**

Problems after completion of orthodontic treatment are black triangles, luxation of teeth, relapsed, mouth breathing ,tongue squeezing. (Del Santo M.(2012).

**Ortho-perio interrelations**

The main goal of periodontal therapy is to restore and maintain the health and integrity of the periodontal support. Loss of periodontal support causes pathological migration of teeth. (Ong MA et.all 1998)

## 7. MANIGING TREATMENT FOR ADULT ORTHODONTIC PATIENTS WITH PERIODONTAL PROBLEMS

Periodontal problems should be identified before orthodontic treatment.An orthodontist should done a screening periodontal examination such as: periodontal probing, evaluating attached gingiva and studying appropriate radiographs. The treatment for adult with periodontal problems can be divided into pre-orthodontic periodontal

therapy and post- orthodontic periodontal therapy. (Elliasson LA, et.all.1982). Pre-orthodontic periodontal therapy consists of: pre-orthodontic gingival surgery and pre-orthodontic osseous surgery. Pre-orthodontic gingival surgery can be gingival grafting, treatment of gingival recession and root coverage, according to esthetics, tooth sensitivity and the patient's wishes. Pre-orthodontic osseous surgery refers to treatment of osseous craters, hemiseptal defects, three wall infrabony defects, furcation defects and treatment of root proximity. Post- orthodontic periodontal therapy takes at least 6 months after band removal.A nightguard is indicated to control parafunction and can be used as a retainer also. (Elliasson LA, et.all.1982, Ong M A Wang HL.2002)

**Potential benefits of orthodontic treatment: (**Ong M A Wang HL.2002)

- Improving the width of the attached gingiva
- Induction of bone formation. It is possible to re-establish the biological width of the teeth with subgingival restoration in a forced eruption
- Closing the spaces after tooth extraction prevents complications from periodontal disease.

## 8. CONCLUSIONS

The role and meaning of adult orthodontics involves much more than restoring lost space in the dental arch. In everyday practice, we are faced with an unlimited number of problems and solutions, much more so than those typical for adolescents. The treatment plan needs to be formulated on the basis of careful evaluation of a complex interaction of various biological, psychosocial and mechanical factors.

## REFERENCES

Abdulrazzaq AT.(2018). Iatrogenic effects of orthodontic treatment: decision-making in diagnosis, treatment, and modalities of prevention. EC Dental Science.17:326-35.

Ackerman J L(1978) The challenge of adult orthodontics.J Clin Orthod. Jan;12(1):43-7.

Arnelt W, McLaughlin R.(2004). Overview, treatment goals re-stated. In: Facial and Dental Planning for Orthodontists and Oral Surgeons, pp. 2–3, St Louis, MO: Mosby/Elsevier.

Bagga DK.(2009) Limitations in adult orthodontics: a review. J Oral Health Comm Dent ;3(3):52–55.

Bishara SE. (2001).Textbook of orthodontics. WB Saunders Co.

Boyd RL, Leggot PJ, Quinn RS, Eakle WS, Chambers DW.(1989) Periodontal implications of orthodontic treatment in adults with reduced or normal periodontal tissues versus those of adolescents. Am J Orthod Dentofacial Orthop;96:191–8.

Daniel SS, Laxmi CB, Harshitha V, Mithun K, Sorake A.(2018).Drugs in orthodontics: A review. Ind J Forensic Med Toxicol.12(3). Doi: 10.5958/0973-9130.2018.00131.7.

Del Santo M.(2012). Periodontium and orthodontic implications: clinical applications. Int J Stomatol Res;1(3):17–23.

Elliasson LA, Hugoson A, Kurol J, Siwe H.(1982) The effects of orthodontic treatment on periodontal tissues in patients with reduced periodontal support. Eur J Orthod;4:1–9.

Fastlicht J. (1982) Adult orthodontics. J Clin Orthod,16:606–18

Gebeile-Chauty S, Gay-Brevet K.Orthod Fr. (2011).Specific aspects of diagnosis. Psychological approach and motivation.Mar;82(1):23-6

Graber:, (2005). Orthodontics, Current principles & techniques. Elsevier Inc

Graber TM, Vanarsdall RTL, Vig KWL.(2012). Orthodontic: Current Principles and Technique, 4th ed., pp. 937–85;

Kalia S, Melsen B.(2001) Interdisciplinary approaches to adult orthodontic care. J Orthod; 28(3): 191- 196.

Kharbanda O.P.(2013) Orthodontics: Diagnosis and Management of Malocclusion and Dentofacial Deformities, 2nd ed., Elsevier.

Littlewood SJ, Kandasamy S, Huang G.(2017). Retention, and relapse in clinical practice. Aust Dent J.62 Suppl 1:51-57.

Meeran NA, Madhuri, Parveen J (2011). The scope and limitations of adult orthodontics. Indian J Multidiscip Dent;2(1):383–7.

Melsen B. (1991).Limitations in Adult Orthodontics.In: Melsen B(ed).Current Controversies in Orthodontics. Quintessence Publishing Co., pp. 147–80.

Melsen B.(2012) Adult orthodontics. Denmark: John Wiley & Sons.

Moresca R.(2018). Orthodontic treatment time: Can it be shortened? Dental Press J Orthod.23(6):90-105.

Ong M A Wang HL.(2002) Periodontic and orthodontic treatment in adults.Am J Orthod Dentofacial Orthop;122:420–8.

Ong MA, Wang HL, Smith FN.(1998) Interrelationships between periodontics and adult orthodontics. J Clin Periodontol ;25:271-277

Pabari S, Mole DR, Cunningham SJ.(2011) Assessment of motivation and psychological characteristics of adult orthodontic patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop ;140(6):e263–72.

Profitt (2007).Contemporary orthodontics .St Louis:CV Mosby

Sabri R.(2021).Multidisciplinary management of permanent first molar extractions. Am J Orthod Dentofacial Orthop.159(5):682-92.

Savana K, Ansari A, Hamsa R, Kumar M, Jain A, Singh A.(2014). Interdisciplinary therapy in orthodontics: an overview. Int J Advanced Health Sci 1(5):23–31.

Seema G, Somesh G, Deepak A. (2001) Psychological aspects of orthodontic treatment. J Indian Orthod Soc ;34:92-4.

Slavnic S, Marcusson A.(2010) Duration of orthodontic treatment in conjunction with orthognathic surgery. Swed Dent J;34(3):159–166. ISSN 0347-9994.

Subhiksha KC, Saravanan,Sabapthye K.(2020) Limitations in Adult Orthodontics. European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 7, Issue 4.

Subi Singh et al.(2022).Orthodontic Limitations in Adults: A Review Journal of Clinical and Diagnostic Research. Feb, Vol-16(2)

Vanarsdall RL, Musich DR.(2005). Adult orthodontics: Diagnosis and treatment. In: Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL (eds). Orthodontics: Current principles and techniques. 4th edition, St Louis: Mosby: 937-992. Valarelli FP.( 2017) Treatment of a Class II malocclusion with deep overbite in an adult patient using intermaxillary elastics and spee curve controlling with reverse and accentuated archwires. Contemp Clin Dent.8(4):672-78

# TYPES OF CLASSIFICATIONS OF MAXILLARY DEFECTS

**Ivan Gerdzhikov**
Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Sofia, Bulgaria, ivan_ger1971@abv.bg

**Abstract:** In recent years, a significant increase in the incidence of oncologic diseases in the oral cavity has been detected. A special place among these diseases is held by cancer of the upper jaw, the treatment of which is mainly surgical. As a result, maxillary defects with various size and localisation occur, which render patients` eating and speech difficult, as well as their aesthetics. In order to evaluate the stage of damages, various classifications are used. A review of scientific literature via Google, Scopus and PubMed shows the existence of 14 types of classifications, which are based on different evaluation criteria. The most commonly used are the localization of the defect and the dental status. Other classifications take into account the presence of oroantral (nasal) communication, the degree of soft palate involvement, the height of the resection, the anterior-posterior and mid-lateral size of the defect. Many authors do not adopt this anatomical approach and consider the creation of a modern classification that depicts the expected functional and aesthetic problems after resection and provides guidelines on the type of treatment, necessary. The search for a more correct description of the defects and the expected functional disorders after maxillary resection leads to the creation of a multitude of classifications with several evaluation criteria. In spite of this approach, the new classifications contain plenty of disadvantages and inaccuracies that do not provide thorough and accurate characterization of the defects. Any attempt at correction and supplement leads to the creation of cumbersome and complex classifications that are difficult to apply in practice. Some authors consider that optimal characterization of the defect is only possible by combining several of the known classifications. According to others, upper jaw injuries should be included in the general classification of maxillofacial defects. There are also opinions supporting classifications that create an algorithm for reconstruction of the upper jaw and midface defects. However, observations show that none of the currently used classifications fully meet surgical and prosthetic requirements, the main reason for this being the variety of defects. The literature review examines the advantages and disadvantages of different types of classifications of maxillary defects, as well as the possibilities of their combined application. The possibilities of creating a single, simplified universal classification, that accurately characterizes defects and provides guidelines on the course of treatment, are also explored.
**Keywords:** maxillary defects, maxillary resection, classification of maxillary defects, oral cancer, obturator.

# ВИДОВЕ КЛАСИФИКАЦИИ НА МАКСИЛАРНИТЕ ДЕФЕКТИ

**Иван Герджиков**
Катедра Протетична дентална медицина, Факултет Дентална медицина,Медицински университет София, ivan_ger1971@abv.bg

**Апстракт:** В последните години се забелязва значително увеличаване на честотата на онкологичните заболявания в устната кухина. Особенно място сред тези заболявания заема рака на горната челюст, чието лечение е основно хирургично. В резултат на това възникват различни по обем и локализация максиларни дефекти, които затрудняват храненето и говора на пациентите както и тяхната естетиката. За оценка на степента на настъпилите увреждания се използват различни класификации. Прегледът на научната литература чрез Google, Scopus и PubMed показва наличието на 14 типа класификации, които се базират на различни критерии за оценка. Най.често използвани са локализацията на дефекта и зъбния статус. Други класификации отчитат наличието на ороантрална (назална) комуникация, степента на засягане на мекото небце, височината на резекцията, предно-задната и срединнно-странична големина на дефекта. Много автори не възприемат този анатомичен подход и считат, че е необходимо създаването на съвременна класификация, която да отразява очакваните функционални и естетични проблеми след резекцията и да даде насоки за вида на лечението. Стремежът към по-точно описание на дефектите и очакваните функционални нарушения след максиларна резекция води до създаването на множество класификации с няколко критерия за оценка. Независимо от този подход създадените нови класификации съдържат множество недостатъци и неточности, които не осигурявят пълна и точна характеристика на възникналите дефекти. Всеки опит за коригиране и допълване води да създаването на

тромави и сложни класификации, които са трудно приложими в практиката. Някои автори считат, че оптимална характеристика на дефекта е възможна единствено чрез комбинирането на няколко от познатите класификации. Според други, увреждания на горната челюст трябва да бъдат включени в общата класификация на лицево-челюстните дефекти. Съществуват и мнения в подкрепа на класификации, които създават алгоритъм за реконструкция на горната челюст и среднолицевите дефекти. Наблюденията обаче показват, че нито една от използваните към момента класификации не отговаря напълно на хирургичните и протетичните нужди като основната причина за това е многообразието от дефекти. Литературният обзор разглежда предимствата и недостатъците на различните видове класификации на максиларните дефекти, както и възможностите за тяхното комбинирано приложение. Проследяват се и възможностите за създаването на единна опростена универсална класификация, която да характеризира точно дефектите и да даде насоки за хода на лечението.

**Ключови думи:** максиларни дефекти, максиларна резекция, класификация на максиларните дефекти, рак в устната кухина, обтуратор.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

В последните години се забелязва значително увеличаване на честотата на онкологичните заболявания в устната кухина (Fitzmaurice, C. et al., 2019). Особено място сред тези заболявания заема рака на горната челюст, чието лечение е основно хирургично (Cohen, N., et al., 2018). В резултат на това възникват различни по обем и локализация максиларни дефекти, които причиняват сериозно увреждане на всички функции на оро-фациалния комплекс (Sonkodi, I. et al., 2018). Основните проблеми са свързани със затруднено хранене, говор и нарушена естетика (Zhou, T. et al., 2018).

За оценка на локализацията и степента на настъпилите увреждания са създадени множество класификации на максиларните дефекти. Прегледът на научната литература чрез Google, Scopus и PubMed показва наличието на 14 типа класификации, които се базират на различни критерии за оценка. Най.често използвани са локализацията на дефекта и зъбния статус (Курляндски, В. Ю., 1977; Aramany, M. A., 2001).

Други класификации отчитат наличието на ороантрална (назална) комуникация, степента на засягане на мекото небце, височината на резекцията, предно-задната и срединнно-странична големина на дефекта (Brown, J. et al., 2000). Много автори не възприемат този анатомичен подход и считат, че е необходимо създаването на съвременна класификация, която да отразявя очакваните функционални и естетични проблеми след резекцията и да даде насоки за вида на лечението(Михайлов, Тр., 2007; Chen, S. H. et al., 2020).

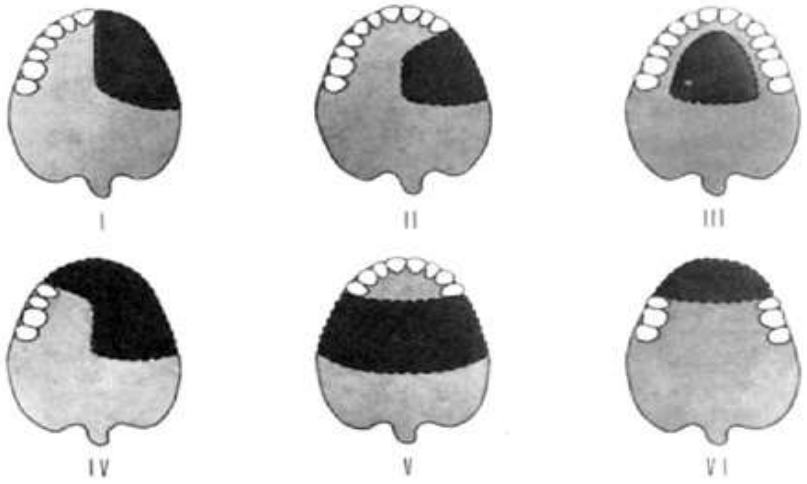
Многообразието от дефекти и спецификата на лицево-челюстната област е причина за създаването на различни видове класификации на максиларните дефекти като никоя от тях не отговаря напълно на хирургичните и протетичните нужди (Eskander, A. et al., 2017). Това е причината някои автори да считат, че е неоходимо създаването на единна, общоприета и универсална класификация (Akinmoladun, V. I. et al., 2013).

## 2. ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ

В литературата са описани множество класификации на лицево-челюстните дефекти. Повечето от тях са "класически" и определят разположението и обема на дефекта. Такава е класификацията на Курляндски, В. Ю. (1977), където лицево-челюстните увреждания са систематизирани в четири групи. Случаите с резекции на предната и страничната част на горната челюст, но съхранени двустранно премолари и/или молари, са включени в I група. В следващата група са най-често срещаните увреждания засягащи половината горна челюст при съхранено остатъчно съзъбие, както и тези с резекция на 2/3 от челюста и останали няколко зъба. Случаите с тотална максилектомия и тези със засягане на орбитата са включени в III група. В последната група се включват всички дефекти, при които е ангажирано и мекото небце като в зависимост от това дали са засегнати твърдото небце и зъбите се различават няколко подгрупи.

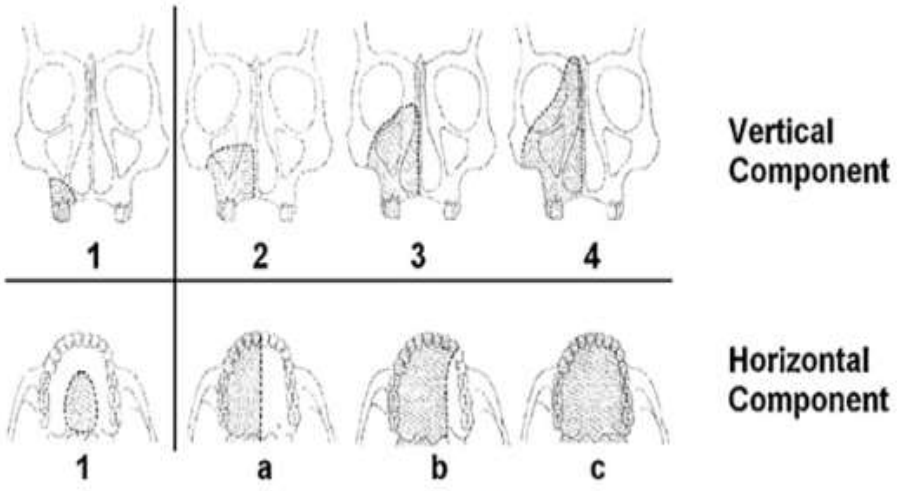
Класификацията на Aramany, M. A (2001) систематизира уврежданията на горната челюст в шест групи на базата на мястото на дефекта и състоянието на остатъчното съзъбие (фиг. 1). Дефектите, при които е резецирана половинета горна челюст и зъби, при съхранени зъби на срещуположнета страна, са включени в I група. Случаите със сходна резекция, но запазени предни зъби са поставени в следващата група. Уврежданията на небцето при запазено естаствено съзъбие са прадставени в III група. Следващата група обхваща резекциите, при които е запазена само странична част на горната челюст заедно със зъбите. В V група са случаите с двустранна резекция, но запазени фронтални зъби и меко небце. Заключителната група включва дефектите, при които е отстранена предната част на горната челюст.Основните

недостатъци на класификацията са липсата на група за увреждания при пълно обеззъбяване, както и на тези засягащи мекото небце. Въпреки това тази класификация остава най-често застъпена в научната литература и публикации.




**Фиг. 1. Класификация на Aramany**

Brown, J. et al. (2000) класифицират увреждания в четири групи в зависимост от обема на отстранената кост. Тези с резекция само в областта на горната челюст, без засягане на синуса, се включват в I група. В следващите две групи са случаите засягащи носната кухина и основата на орбитата. Най-тежките случаи, при които е отстранено и окото са включени в IV група. В зависимост от това дали са засегнати едната, двете страни или цялата горна челюст в класификацията се включват 3 подгрупи. Авторите считат, че този начин на систематизиране позволява лесно ориентиране за размера и локализацията на дефекта. Недостатъците са сходни с тези в класификацията на Aramany, M. A. (2001) - невъзможност за групиране на увреждания на мекото небце и случаите с тотално обеззъбяване. Авторите считат, че тяхната класификацията дава по-точна и пълна информация в сравнение с тази на Aramany, M. A. (2001).
Проучванията на Yu, S. et. al. (2015) сочат, че най-често срещания тип максиларни дефекти е 2a, което дава основание на Desjardins, R. P. (1978) да предложи обособяването им в самостоятелна група. Други данни сочат увеличаване на пациентите с 2b максиларни дефекти и наличие на връзка между вида на дефекта, честотата на рецидиви и преживяемостта на пациентите, което позволява използването на класификацията като прогностичен фактор за развитието на заболяването (Sun, Q. et al., 2020).

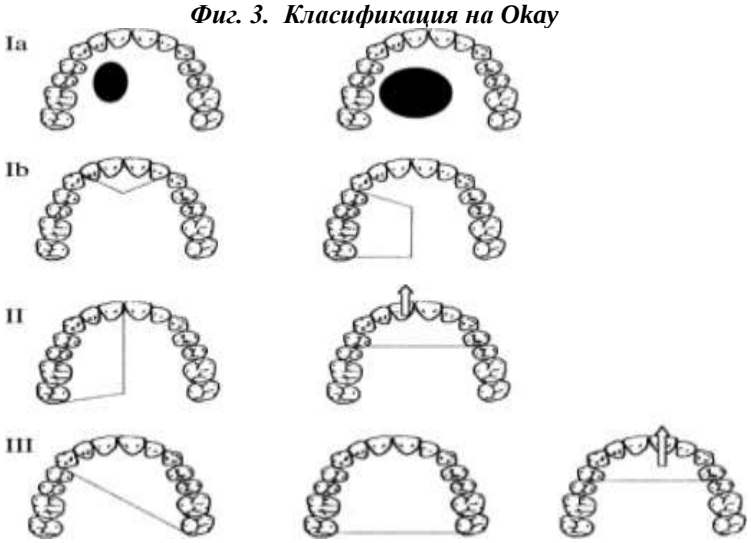



**Фиг. 2. Класификация на Brown**

Класификацията на Okay, D. J. et. al. (2001) систематизира случаите с резекция на горната челюст в три групи (фиг. 3). Първата група съдържа две подгрупи с различна степен на засягане на небцето, предните и страничните зъби на челюстта. Във втората група са включени клиничните случаи с едностранна максилектомия и резекция до първите премолари. Най-тежки са увреждания в третата група, където са случаите с резекция на 2/3 от челюста при запазени едностранно премолари и молари, цялостното отстраняване на горната челюст и резекция на повече от половината на фронталния участък.

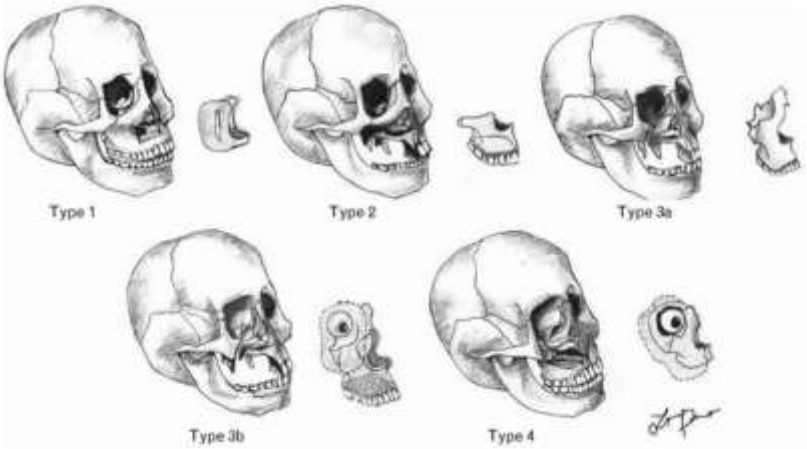
Основното предимство на класификацията е нейната клинична насоченост, а недостатъците са сходни с тези на класификациите на Aramany, M. A. (2001) и Brown, J. et al. (2000). Класификацията не позволява включването на дефектите с пълно обеззъбяване и тези със засягане на мекото небце, което ограничава нейното прилагане.

***Фиг. 3. Класификация на Okay***



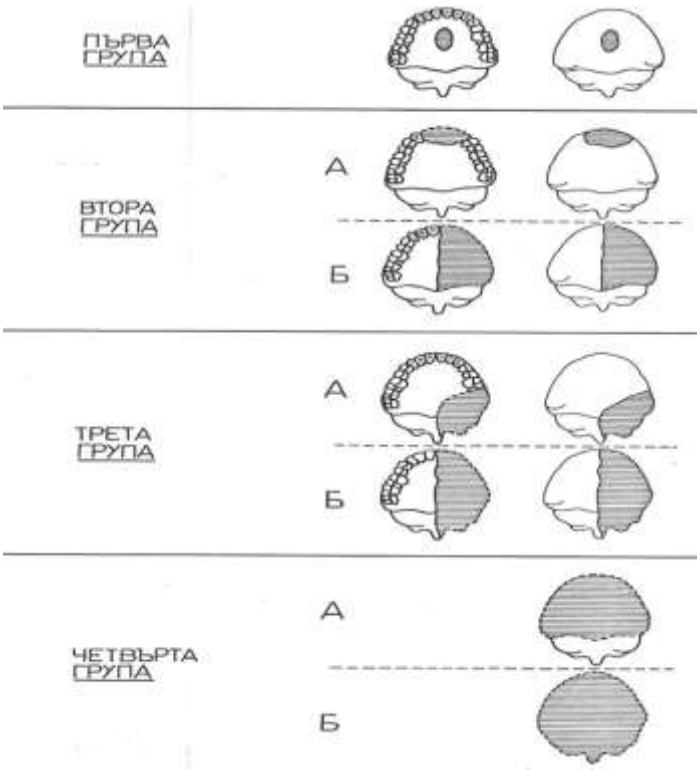

Класификацията на Cordeiro, P. G. et Santamaria, E. A. (2000) създава алгоритъм за реконструкция на горната челюст и среднолицевите дефекти и съдържа 4 типа дефекти (фиг. 4). Първи тип, определен като ограничена максилектомия, включва дефекти засягащи една или две стени на челюста при запазване на небцето. При втори тип, обозначен като междинна максилектомия, е ангажирана цялата горна челюст, но е запазен пода на орбитата. Случаите, при които са обхванати всичките шест страни на максилата са представени в трети клас, като в зависимост от това дали резекцията е съпътствана с енуклеация са обособени две подгрупи – 3a и 3b. Дефектите, при които са отстранени орбитата и максилата, но е запазено небцето се определят като четвърти тип. Този тип съвременна класификация е лесна за следване и се основава на броя на резецираните стени и на степента на засягане на орбитата. Тя дава реална представа за големината и обема на резекцията, поради което е често използвана от лицево-челюстните хирурзи. Приложението и е по-трудно за целите на протезирането, тъй като не дава информация за дефектите засягащи мекото небце и не отчита състоянието на съзъбието.

***Фиг. 4. Класификация на Cordeiro и Santamaria***




За коригиране на описаните недостатъци Михайлов, Тр. (2007) създава класификация в четири групи (фиг. 5). Първата от тях включва увреждания засягащи небцето при съхранени и загубени зъби. Следващата група обхваща най-често срещаните клинични случаи с резекция на фронталния и страничния участък на челюста при запазени и екстрахирани зъби. Специално внимание се обръща на случаите с резецирано меко небце, които в зависимост от наличието или липсата на зъби са разделени в две подгрупи. Най-тежките и обемни увреждания са в последната група, която включва случаите с пълно отстраняване на небцето и горната челюст. Принципът на класификацията е, че с нарастването на номера на групата се увеличава размера на дефекта, което позволява на лекуващия да прогнозира възможностите за задържане и стабилност на протезата и да определи методологично хода на рехабилитационния процес.

***Фиг. 5. Класификация на максиларните дефекти по Михайлов***



## 3. ДИСКУСИЯ

Анализът на класификационните системи показва, че за описание на максиларните дефекти се използват 6 основни критерия за оценка - зъбен статус, наличие на ороантрална (назална) комуникация, засягане на мекото небце, височина на резекцията, предно-задна и срединнно-странична големина на дефекта. Според Bidra, A. S. et al. (2012) използването само на някои от тези критерии не осигурява пълна и точна характеристика на дефекта. Наблюдават се множество недостатъци и неточности като всеки опит за коригиране и допълване води да създаването на тромави и сложни класификации. За решаването на тези проблеми някои автори препоръчват използването на няколко от познатите и утвърдени класификации (Akinmoladun, V. I. et al., 2013). Такава възможност дава комбинирането на класификациите на Okay, D. J. et. al. (2001) и Brown, J. et al. (2000), което според Moreno et al. (2010) осигурява най-точно и пълно описание на дефекта. Други автори (Marunick, M. T. et al., 1985; Beumer, I. et all., 1979) не споделят това мнение и смятат, че увреждания на горната челюст трябва да бъдат включени в обща класификация на лицево-челюстните дефекти.

## 4. ИЗВОДИ

Многообразието от дефекти възникващи след максиларна резекция е причина за съществуването на множество класификации на базата на големината и локализацията на увреждания. Данните показват, че нито една от тях не позволява точно и пълно описание на всеки клиничен случай, което налага разработването на единна опростена класификация, която да характеризира точно дефектите и да даде насоки за хода на лечението.

## БИБЛИОГРАФИЯ

Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H. et. al. (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 7. JAMA Oncol., 5(12), 1749-68.

Cohen, N., Fedewa, S., Chen, A. (2018) Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. Oral Maxillofac Surg Clin North Am., 30(4), 381-95.

Sonkodi, I., Boda, K., Decsi, G., Buzás, K., Nagy, K. (2018) A Clinicopathological Retrospective Epidemiological Analysis of Benign Tumors and Tumor-Like Lesions in the Oral and Maxillofacial Region, Diagnosed at the University of Szeged, Department of Oral Medicine (1960-2014). Orv Hetil., 159(37), 1516-24.

Zhou, T., Jia, Y., Bi, Y., Li, B., Zhao, X., Zhang, Z. (2018) A Retrospective Clinical Study of 3 382 Cases of Malignant Oral Maxillofacial Tumors. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi., 53(7), 480-83.

Курляндский, В. Ю. Ортопедическая стоматология. (1977) Москва, Медицина, 451- 54.

Aramany, M. A. (2001) Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: Classification.[classical article]. J Prosthet Dent., 86(6), 559-61.

Brown, J. S., Rogers, S., McNally, D., Boyle, M. (2000) A modified classification for the maxillectomy defect. Head Neck., 22(1), 17-26.

Михайлов, Тр. (2007) Ортопедична рехабилитация при увреждания в лицево-челюстната област. Пловдив, 65-71.

Chen, S. H., Kuo, Y. L., Chang, T. Y., Lee, Y. C. (2020) Use of Anterolateral Thigh Flap and Fibula Flap in Oncologic Maxillary Reconstruction: An Algorithm Approach. Ann Plast Surg., 84(1), 17-25.

Eskander, A., Kang, S. Y., Teknos, T. N., Old, M. O. (2017) Advances in midface reconstruction: beyond the reconstructive ladder. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg., 25(5), 422-30.

Akinmoladun, V. I., Dosumu, O. O., Olusanya, A. A., Ikusika, O. F. (2013) Maxillectomy defects: a suggested classification scheme. Afr J Med Med Sci., 42(2), 171-75.

Yu, S., Wang, Y., Mao, C., Guo, C. B,, Yu, G. Y., Peng, X. (2015) Classification and reconstruction of 1,107 cases of maxillary defects. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban., 47(3), 509-13.

Desjardins, R. P. (1978) Obturator prosthesis design for acquired maxillary defects. J Prosthet Dent., 39(4), 424-35.

Sun, Q., Zhang, W. B., Gao, M., Yu, S., Mao, C.et al. (2020) Does the Brown classification of maxillectomy defects have prognostic prediction for patients with oral cavity squamous cell carcinoma involving the maxilla? Int J Oral Maxillofac Surg. doi: 10.1016/j.ijom.2020.01.021.

Okay, D. J., Genden, E., Buchbinder, D., Urken, M. (2001) Prosthodontic Guidelines for Surgical Reconstruction of the Maxilla: A Classification System of Defects. J Prosthet Dent., 86(4), 352-63.

Cordeiro, P. G., Santamaria, E. A. (2000) Classification System and Algorithm for Reconstruction of Maxillectomy and Midfacial Defects Plast Reconstr Surg., 105(7), 2331-46.

Bidra, A. S., Jacob, R. F., Taylor, T. D. (2012) Classification of maxillectomy defects: a systematic review and criteria necessary for a universal description. J Prosthet Dent., 107(4), 261-70.

Moreno, M. A., Skoracki, R. J., Hanna, E. Y., Hanasono, M. M. (2010) Microvascular free flap reconstruction versus palatal obturation for maxillectomy defects. Head Neck., 32, 860-68.

Marunick, M. T., Harrison, R., Beumer 3rd, J. (1985) Prosthodontic rehabilitation of midfacial defects. J Prosthet Dent., 54(4), 553-60.

Beumer, I., Curtis, T. et all. (1979) Maxillofacial rehabilitation. Prosthodontic and surgical consideration. St. Louis, Mosby.

# CORRELATION OF THE POST-PANDEMIC PERIOD IN RELATION TO THE INCIDENCE OF MACULAR DEGENERATION

**Strahil Gazepov**
University ”Goce Delcev” - Shtip, N. Macedonia, strahil.gazepov@ugd.edu.mk
**Rozita Evnusheva**
University "Goce Delchev" – Shtip, N. Macedonia, evnushevarozita@gmail.com
**Tanja Pecanova**
University "Goce Delchev" – Shtip, N. Macedonia, t.pecanova28@gmail.com
**Emilija Simeonova Srebranova**
University "Goce Delchev" – Shtip, N. Macedonia, emilijas98@live.com

**Abstract:** Macular degeneration is defined as the degeneration of the macula, that is, the center for clear vision. Macular degeneration is age-related and is the most common cause of severe irreversible vision loss in people over 60 years old. This form of degeneration is one of the leading causes of blindness worldwide. The macula is the center for clear vision, a small area in the central retina that allows us central vision. This type of disease develops as part of the body's natural aging process. Macular degeneration means damage to the part of the eye that is responsible for central vision and the fine details we see. The changes that occur during macular degeneration are permanent or irreversible, Permanent damage to central vision. The disease does not cause total blindness because it affects central vision, thus preserving peripheral vision.
In developed countries, macular diseases are the leading cause of blindness. The most common types of macular disease occur in: high myopia, age-related maculopathy, juvenile macular dystrophy, central serous retinopathy, disciform macular degeneration, macular hemorrhages, retinal vein occlusion, and diabetic retinopathy.
Risk factors for macular disease: In addition to age, other risk factors are smoking, gender, ethnicity (whites are at higher risk), cardiovascular disease, and farsightedness. It is characteristic that when reading one letter or word appears lower or higher than the adjacent ones.
Regarding the clinical characteristics of the disease, which are also related to the final prognosis in terms of visual acuity and consequences, it is divided into two main forms: dry form (non-exudative), which has a favorable prognosis, and wet form (exudative-neovascular), which is present only in about 10% of the population.
The main symptoms that occur are: metamorphopsia (distortion of the image, objects and letters), micropsia (reduction in the size of objects), the appearance of dark spots in front of the eyes and the inability to see, that is, patients complain that they cannot see them on the street recognize people's faces, cannot read, and usually turn away so they can focus on something they want to see.
Treatment for the dry form does not have a special therapy. Frequent monitoring and controls as well as the reception of antioxidant vitamin therapy from the group of Lutein and Zeaxanthin are recommended in the prevention of the accumulation of toxic radicals from the metabolism of the cells of the vision center. In the wet form, intravitreal applications of drugs from the anti VEGF (anti vascular endothelial growth factor) group are applied, which works and blocks the mediators responsible for the appearance of new abnormal blood vessels.
**Keywords:** macular degeneration, micropsia, metamorphopsia, exudative form, non-exudative form.

# КОРЕЛАЦИЈА НА ПОСТ-ПАНДЕМИСКИ ПЕРИОД ВО ОДНОС НА ИНЦИДЕНЦАТА НА МАКУЛАРНА ДЕГЕНЕРАЦИЈА

**Страхил Газепов**
Универзитет ”Гоце Делчев“- Штип, strahil.gazepov@ugd.edu.mk
**Розита Евнушева**
Универзитет "Гоце Делчев" – Штип,evnushevarozita@gmail.com
**Тања Пецанова**
Универзитет "Гоце Делчев" – Штип,t.pecanova28@gmail.com
**Емилија Симеонова Сребранова**
Универзитет "Гоце Делчев" – Штип,emilijas98@live.com

**Апстракт:** Макуларната дегенерација се дефинира како дегенерација на макулата односно центарот за јасен вид, Макуларната дегенерација е поврзана со возраста и истата е најчеста причина за тешка неповратна

загуба на видот кај луѓето над 60 години. Оваа форма на дегенерација е една од водечките шричини за слепило во светски рамки. Макулата претставува центар за јасен вид, една мала област во цедтралната ретина, која ни овозможува централен вид. Овој тип на заболување се развива како дел од природниот процес на стареење на организмот. Дегенерација на макулата означува оштетување на дел од окото, кој е одговорен за централниот вид и фините детали кој ги гледаме. Промените кои се јавуваат при макуларна дегенерација се трајни или иреверзибилни, Трајно оштетување на централниот вид. Болеста не предизвикува целосно слепило затоа што го опфаќа централниот вид, со што се зачувува периферниот вид.

Во развиените земји макуларните болести се главната причина за слепило. Најчестите типови на макуларната болест се јавуваат кај: висока миопија, со возраста поврзана макулопатија, јувенилна макуларна дистрофија, централна серозна ретинопатија, дисциформна макуларна дегенерација, макуларни хеморагии, ретинална венска оклузија и дијабетична ретинопатија.

Ризик фактори за болести на макулата: освен возраста, други фактори на ризик се пушењето, полот, етничката припадност ( белата раса е со повисок ризик), кардиоваскуларни заболувања и хиперметропија. Карактеристично е дека при читање една буква или збор изгледаат пониско или повисоко од соседните.

Во однос на клиничките карактеристики на болеста коишто се поврзани и со самата финална прогноза во однос на видната острина и последиците се дели на две главни форми: сува форма(неексудативна) којашто има поволна прогноза и влажна форма(ексудативна-неоваскуларна) којашто е присутна само кај околу 10% од популацијата.

Како главни симптоми кои се јавуваат се: метаморфопсија (искривување на сликата, предметите и буквите), микропсија (намалување на големината на преметите), појава на темни флеки пред очите и невозможност за гледање односно, пациентите се жалат дека по улица не можат да ги распознаат лицата на луѓето, не можат да читаат и обично се вртат настрана за да можат да се фокусираат на нешто што сакаат да го видат.

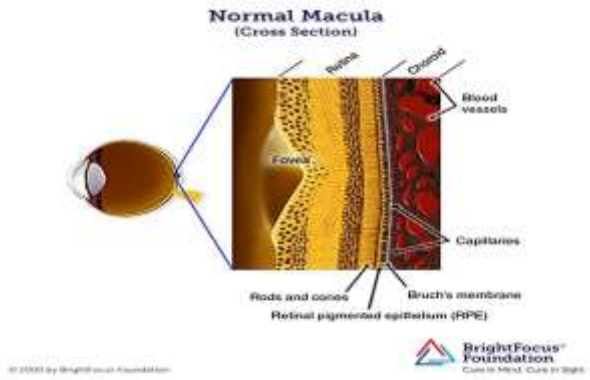
Лекувањето при **сувата форма** нема посебна терапија. Се препорачува често следење и контроли како и прием на антиоксидантна витаминска терапија од групата на Лутеин и Зеаксантин во превенција на натрупување на токсички радикали од метаболизмот на клетките на центарот за вид. При **влажната форма** се применуваат интравитреални апликации на лекови од групата **anti VEGF** (anti vascular endothelial growth factor) кое делува и ги блокира медијаторите кои се одговорни за појавата на нови абнормални крвни садови.

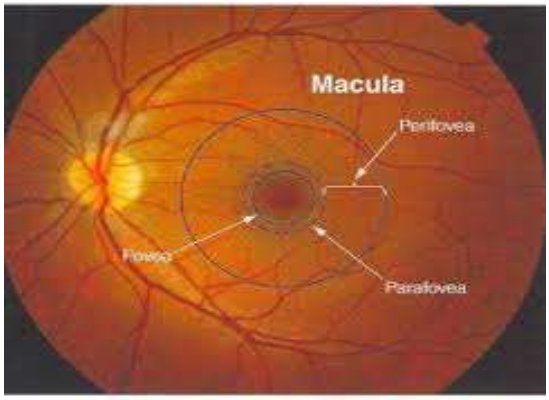
**Клучни зборови**: макуларна дегенерација, микропсија, метаморфопсија, ексудативна форма, неексудативна форма.

## 1. ВОВЕД

Макула или жолта пега е средниот дел на ретината или мрежницата која ни овозможува централен вид, читање и разликување на фини детали.

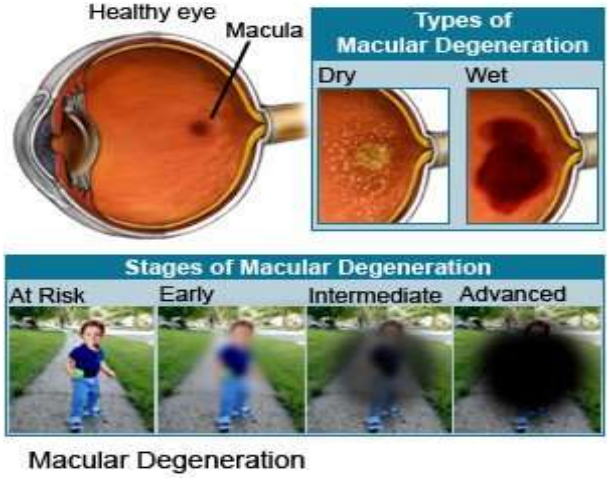
Централната ретина (macula lutea) е дефинирана хистолошки како повеќеслоен слој од ганглијски клетки. Макулата понатаму се дели на перифовеа која е изградена од 6 слоја на биполарни клетки, парафовеа изградена од 7-11 слоја на биполарни клетки и фовеа која има фовеола со 350 микрони во дијаметар, дебела 150 микрони. Централниот дел на фовеолата со 150 микрони во дијаметар со максимална густина на чунчињата овозможува најдобра видна активност. Фовеата на макулата се исхранува само од хориокапиларисот на хороидејата, па затоа при оклузии на централната артерија на ретината кога целата ретина станува млечно бела по боја, центарот на макулата останува црвен како цреша.



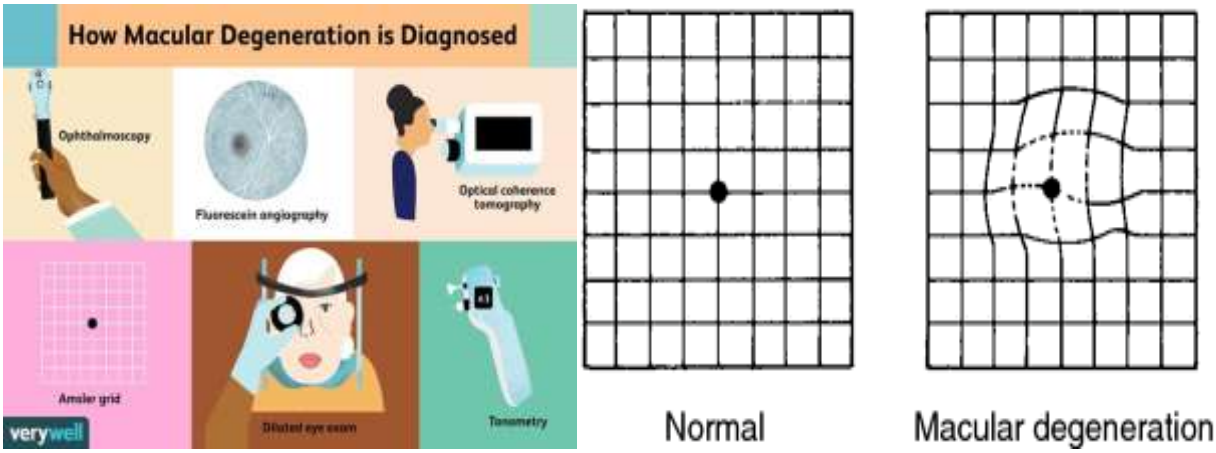
Макуларна дегенерација е тип на дегенерација на ретината во регија на жолтата точка, која се јавува во возраст над 55 години. Болеста е прогресивна, хронична и почнува најчесто без симптоми. На редовен офталмолошки преглед со ширење на зеници се откриваат почетни промени во макулата кои се опишуваат како друзи. Понатаму, тие можат да се зголемат, да се спојат ( конфулентни) и да доведат до атрофија на дел од ретиналните слоеви. Таквата форма на сенилна макуларна дегенерација се вика сува форма и карактеристично завршува со големи зони на географска атрофија (атрофичните промени се опишуваат како географска карта). Во обид на организмот да ги залечи промените настанати во ретиналните слоеви, некогаш настанува раст на нови крвни садови, кои по својата форма и местоположба се абнормални, и кои пропуштаат течност во околното ткиво и лесно и често крварат. Тие крвни садови повлекуваат и фиброзно ткиво и предизвикуваат формирање на нефункционална лузна во ретината. Таквата форма на макуларна дегенерација се вика влажна форма. Причините за настанување на сенилна макуларна дегенерација не се изненадување. Ако е присутна како фамилијарна болест, ризикот да се појави и кај следните генерации е поголем. Дополнителни фактори од околината кои влијаат да се манифестира генот за појавување на болеста се пушењето (двојно го зголемува ризикот), покачениот крвен притисок, покачен холестерол, слаба физичка активност, лоша исхрана. Stargardt-ова болест е автосомно рецесивно ретинално заболување кое се карактеризира со малолетничка појава на дистрофија на макулата, периферни ретинални промени и субретинално складирање на липофусцин. Акумулацијата на про-оксидантни, фототоксични меланински олигомери со мала молекуларна тежина, заедно со лизозомите во пигментот на мрежницата може да биде особено одговорна за намалување на стапката на варење на надворешните сегменти на фоторецепторот на шипката. Намалување на стапката на варење на овие сегменти е поврзано со формирање на липофусцин - класичен знак поврзан со дегенерација на макулата. Изложеноста на сонце и особено сината светлина на спектарот придонесува за развој на дегенерација на макулата.

Најчесто на почетокот, нема никакви симптоми по видот. Кога се веќе присутни симптоми, значи дека стадиумот е понапреден. За жал, симптомите не се појавуваат додека не дојде до губење на видот. Знаци и симптоми на дегенерација на макулата вклучуваат: пигментарни измени, ексудативни промени, хеморагии во очите, тврди ексудати, субретинална течност атрофија, почетна и географска, драстично намалување на остината на видот заматен вид. Луѓето со не-ексудативна макуларна дегенерација може да бидат асимптоматски или да забележат прогресивно губење на централниот вид, додека оние со ексудативна форма често забележуваат појава на темни флеки пред очите и невозможност за гледање односно, пациентите се жалат дека по улица не можат да ги распознаат лицата на луѓето, не можат да читаат и обично се вртат настрана за да можат да се фокусираат на нешто што сакаат да го видат, метаморфопсија (искривување на сликата, предметите и буквите), микропсија (намалување на големината на преметите), проблеми во разликувањето на боите, особено темните, бавно закрепнување на видот по изложување на силна светлина и губење на чувствителност на контраст.Офталмоскопски наод: макулата има фини пигментни грутки, крпеста атрофија, бели топчести точки (друзи), големи депозити под пигментниот дел на ретината и може да се појави и крвавење од субретинална неоваскуларизација (податлива за ласерска фотокоагулација).




Дијагноза-Одредување видна острина, офталмолошки преглед на преден и заден очен сегмент, оптичко кохерентна томографија (ОЦТ), оптичко кохерентна ангиографија (ОЦТ-А) и фундус флуоресцинска

ангиографија со контраст флуоресцин и/или индоцијанин (ФФА) се методи на дијагностицирање на макуларна дегенерација. Методите ОЦТ и ОЦТ-А се неинвазивни лесно применливи за следење на динамиката на болеста, по примена терапија. Флуоресцинската ангиографија е инвазивен метод за дијагностика и се прави само по преценка на офталмологот. Тест за мрежа на Амслер е една од наједноставните и најефикасните методи за пациентите да го следат нивното здравје на макулата. Ова е всушност шема на линии кои се пресекуваат со црна точка во средината. Црната точка се користи за фиксација, место за фокус на окото. Нормално, сите линии околу црната точка се исправени и рамномерно распоредени, без никакви чудни области или недостасуваат кога окото е фиксирано на точката. Кога болеста влијае на макулата, линиите може да изгледаат свиткани, искривени и/или отсутни.




Третман-При сувата форма на макуларна дегенерација нема посебна терапија. Се препорачува често следење и контроли како и прием на антиоксидантна витаминска терапија од групата на Лутеин и Зеаксантин во превенција на натрупување на токсички радикали од метаболизмот на клетките на центарот за вид.
При влажната форма се применуваат интравитреални апликации на лекарство од групата anti VEGF (anti vascular endothelial growth factor) кое делува и ги блокира медијаторите кои се одговорни за појавата на нови абнормални крвни садови. Администрацијата на периокуларни или интраокуларни анти-неоваскуларни агенси при што како прв прифатен бил инхибиторот на факторот на раст на ендотелот: пегантаниб (Макуген). Се аплицира интраокуларно во шуплината на стаклестото тело во 6 недели за период од 2 години. Втор инхибитор е ранибизумаб или Луцентис, кој го блокира врзувањето на факторот на раст на ендотелот (VEGF) со неговиот рецептор, инхибирајќи ја неговата биолошка активност. Еден проблем со анти-ангиогените агенси е нивниот потенцијал за системска инхибиција на VEGF што може да предизвика кардиоваскуларни, цереброваскуларни компликации или инхибиција на заздравување на раните. Непосредните и долгорочни ефекти на овие лекови се во голема мера непознати и тешко се утврдуваат кај постарата популација, веќе склони кон васкуларни настани.

**2. ЦЕЛ**

Целта на ова истражување е да се прикаже корелацијата на макуларната дегенерација во однос на постпандемискиот ковид период. Друга цел е да се прикаже влијанието на терапевските ефекти после примената на истата и да се добие подобрување на видната острина, да се одложи прогресијата на болеста и влошувањето на видот.

**3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ**

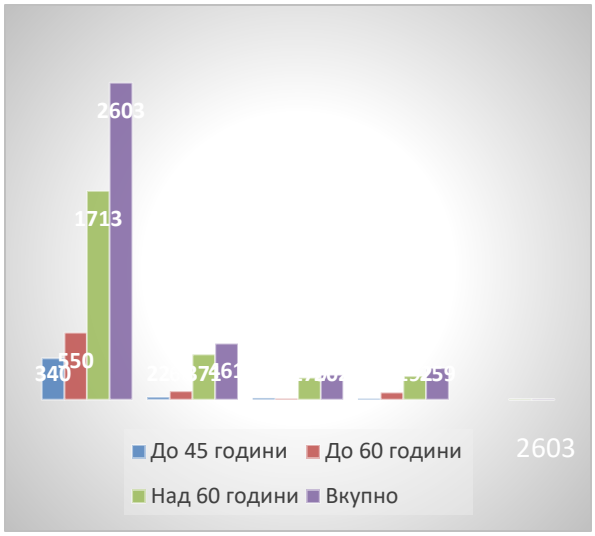
Во реализација на поставента цел е применет дескриптивен епидемиолошки метод, со статистичка обработка и анализа на податоците.Трудот претставува дескриптивно истражување во времетраење од 6 месеци во Клиничка болница -Штип од месец март - август 2022 година

**4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**

Направивме истражување во ЈЗУ Клиничка болница – Штип-офталмолошка амбуланта во период од 6 месеци (март-август 2022 год.) каде од вкупно 2603 прегледани пациенти со макуларна дегенерација биле дијагностицирани 461 на возраст помеѓу 30-90 години. Вкупниот број на мажи дијагностицирани со болеста

изнесува 202, додека бројот на жени изнесува 259. Со тоа можеме да заклучиме дека макуларната дегенерација е повеќе застапена кај жени во просечна возраст над 60 години во однос на мажите каде тој процент е со помала застапеност.

| | Вкупен број на прегледани пациенти во период од 6 месеци | Вкупен број на дијагностицирани | Мажи | Жени | Процент на застапеност |
|---|---|---|---|---|---|
| **До 45 години** | 340 | 22 | 14 | 8 | 15,4% |
| **До 60 години** | 550 | 68 | 9 | 59 | 8.08% |
| **Над 60 години** | 1713 | 371 | 179 | 192 | 4,61% |
| **Вкупно** | 2603 | 461 | 202 | 259 | 5,64% |



Табеларен и графички приказ на дијагностицирани пациенти по пол и возраст

## 5. ЗАКЛУЧОК

Со истражувањето кое е направено може да заклучиме дека макуларната дегенерација е повеќе застапена кај жени над 60 годишна возраст. Исто така важно е да знаеме дека ниту една од овие методи не може да го излекува потполно заболувањето, туку со нив се добива подобрување на видната острина и се одложува прогресијата на болеста и влошувањето на видот. Шансите за успех, подобрувањето или одржувањето на постоечката состојба на видот е во просек 50% и варира од случај до случај во зависност од основната болест, големината на промените во ретината, нивната локализација и времетраењето на болеста. Превентивно се препорачива дневен внес од 500 mg витамин Ц, 400 IU (меѓународни единици) витамин Е, 15 mg бета каротин, 80 mg цинк и 2 mg бакар кој го намалува ризикот од прогресија на болеста за 25. %. Јадење храна богата со антиоксиданси (витамин А, Е, Ц, цинк, бета каротен), јадење риба (диета богата со омега 3 масни киселини), откажување од пушење, добра контрола и третман на други системски заболувања, како и редовни посети на офталмолог, значително го намалуваат ризикот од прогресија на болеста и го зачувуваат видот.

## КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

Petkova I. (2012): Hirurgija na makulata. Sofija, Bugarija.
Laban-Guceva N. (2020): Oftalmologija. Shtip, 159-162.
Gazepov S. (2019): Oftalmoloski I opticki instrumenti-praktikum. Shtip, 110-130.

K.Janev (2012): Opsta oftalmologija
Kanski JJ. (2004): Klinička oftalmologija. Nauka Beograd, 5: 439-455
Goralska M. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. Exp Eye Res, 2003;76:241-248.
Maksys S, Richter-Muksch S, Weingessel B, Vecsei-Marlovits PV. Short-term effect of aflibercept on visual acuity and central macular thickness in patients not responding to ranibizumab and bevacizumab. Wien Klin Wochenschr 2017; 129(9–10):351–357
Messori A (2017) Controversies in Using Off-Label Intravitreous Bevacizumab for Patients With Diabetic Macular Edema JAMA Ophthalmology
Moeller SM, Parekh N, Tinker L,Ritenbaugh C, Blodi B, Wallace RB. Associations between intermediate Age-related macular degeneration and Lutein and Zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS). Arch of Ophthal.2006;124:1151-1162.
Hatz K, Prunte C. Intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration with limited response to ranibizumab: a treat-and-extend trial. Retina 2017; 37(6):1185–1192
Blazevska-Buzarovska K. (2016): Skripta po optometrija. Shtip, 17-28.

# DESCRIPTIVE STUDY OF NON-PROLIFERATIVE CORRELATED WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY IN CLINICAL HOSPITAL SHTIP

**Strahil Gazepov**
University ,Goce Delchev, Shtip N. Macedonia , strahil.gazepov@ugd.edu.mk
**Doruntina Selimi Ademi**
University ,Goce Delchev, Shtip N.Macedonia , doruntina.386s@student.ugd.edu.mk
**Eleonora Grozdanova**
University ,Goce Delchev, Shtip N.Macedonia, Eleonora.Grozdanova@diaverum.com
**Biljana Gjorgieva**
University ,Goce Delchev, Shtip N.Macedonia ,biljana.377s@student.ugd.edu.mk
**Toni Shekerinov**
University ,Goce Delchev, Shtip N.Macedonia toni.shekerinov@gmail.com

**Abstract**: Diabetes is the leading cause of reduced vision in the world's working-age population, equally represented in men and women, which if not treated, can lead to blindness. Diabetes can cause damage to the eyes as a result of long-term increased blood sugar levels. It damages the blood vessels of the retina, there is bleeding on the retina itself, swelling and fatty deposits especially in the center for clear vision, as well as the creation of new blood vessels. Newly formed blood vessels have weak and abnormal walls, so they burst and bleed, which is why bleeding occurs inside the eye. This condition is called diabetic retinopathy. The longer you have diabetes , the more likely you are to develop this eye complication. Other risk factors for the occurrence of diabetic retinopathy besides unregulated glycemia are hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, anemia, diabetic nephropathy, family history of diabetic retinopathy, pregnancy. Symptoms of diabetic retinopathy include gradual deterioration of vision, blurred vision, sudden loss of vision, appearance of flies in the field of vision - opacities, pain in the eyes. It is clinically diagnosed and classified according to vascular changes in the fundus.

There are two types of diabetic retinopathy: Early diabetic retinopathy - more commonly called non-proliferative diabetic retinopathy. Advanced Diabetic Retinopathy - Diabetic retinopathy can progress to this more severe type, known as proliferative diabetic retinopathy. A study showed that in patients with type 1 diabetes, in the first 5 years after diagnosis, they will develop non-proliferative retinopathy in a smaller percentage 5%, after 20 years from the diagnosis, this percentage will be 80%. Of the total number of patients with type 1 diabetes, 15-40% will develop proliferative retinopathy after 20 years. Unlike type 1 diabetes, patients with type 2 diabetes develop proliferative retinopathy in a much smaller percentage: 10% of those treated with diet and oral antidiabetic drugs and 20% of those treated with insulin.

Diabetes is on the rise and has an almost epidemic progression that will affect more than 700 million people worldwide by 2045. The increasing prevalence of diabetes affects young people as well as adults, with the number of young people with type 1 diabetes (T1D) predicted to increase almost 3-fold and those with type 2 diabetes (T2D) to almost quadruple to 2050. The best treatment for diabetic retinopathy is prevention. You can't always prevent diabetic retinopathy. However, regular eye exams, good control of your blood sugar and blood pressure, and early intervention for vision problems can help prevent severe vision loss.All diabetics should check their blood sugar daily, see their doctor routinely, follow a diabetic diet, and have a dilated eye exam at least once a year.

**Keywords** - diabetic retinopathy, diabetes mellitus, prevention, treatment

# ДЕСКРИПТИВНО ИСТРАЖУВАЊЕ НА НЕПРОЛИФЕРАТИВНА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО ПРОЛИФЕРАТИВНА ДИЈАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТИЈА ВО КЛИНИЧКА БОЛНИЦА ШТИП

**Страхил Газепов**
Универзитет „Гоце Делчев„ Штип РС Македонија, strahil.gazepov@udg.edu.mk
**Дорунтина Селими Адеми**
Универзитет „Гоце Делчев„ Штип РС Македонија, doruntina.386s@student.ugd.edu.mk
**Елеонора Грозданова**
Универзитет„ Гоце Делчев„Штип РС Македонија, Eleonora.Grozdanova@diaverum.com
**Билјана Ѓоргиева**
Универзитет „ Гоце Делчев„ Штип РС Македонија, biljana.377s@student.ugd.edu.mk
**Тони Шекеринов**
Универзитет „Гоце Делчев„ Штип РС Македонија , toni.shekerinov@gmail.com

**Апстракт:** Дијабетис е водечка причина за намален вид на работноспособната популација во светот подеднакво застапена кај машкиот и женскиот пол кои доколку не се третира може да доведе до слепило. Дијабетисот може да предизвика оштетување на очите како последица на долготрајно зголемено ниво на шеќер во крвта.Тој ги оштетува крвните садови на ретината, доаѓа до крварење на самата ретина, до оток и масни таложења особено во центарот за јасен вид, како и создавање на нови крвни садови. Новоформираните крвни садови имаат слаби и абнормални sидови, така што пукаат и крварат па заради тоа доаѓа до појава на крварење во внатрешноста на окото. Оваа состојба се нарекува дијабетичната ретинопатија. Колку подолго време имате дијабетис, толку е поголема веројатноста да ја развиете оваа очна компликација. Други ризик фактори за настанок на дијабетична ретинопатија покрај нерегулираната гликемија се и хипертензија, дислипидемија, абдоминална дебелина, анемија, дијабетична нефропатија,фамилјарна историја за дијабетична ретинопатија,бременост. Симптомите на дијабетична ретинопатија вклучуваат постепено влошување на видот, замаглен вид, ненадејно губење на видот, појава на мушички во видното поле- опацитети, болка во очите.Клинички се дијагностицира и класифицира според васкуларните промени во фундусот. Постојат два типа на дијабетична ретинопатија: Рана дијабетична ретинопатија - во оваа почеста форма наречена непролиферативна дијабетична ретинопатија. Напредна дијабетична ретинопатија - овој потежок тип, познат како пролиферативна дијабетична ретинопатија Една студија покажа дека кај пациентите со дијабетес тип 1 во првите 5 години по дијагностицирањето ке развијат непролиферативна ретинопатија во помал процент односно 5% , после 20 години од дијагнозата овој процент ке биде 80%. Од вкупниот број на пациенти со дијабетес тип 1- 15-40% ке развијат пролиферативна ретинопатија после 20 години. За разлика од дијабетес тип 1 кај пациентите со дијабетес тип 2 во многу помал процент се развива пролиферативна ретинопатија 10% од оние кои се лекувани со диета и орални антидијабетични лекови и 20% од оние кои се лекувани со инсулин.
Дијабетисот е во подем и има скоро епидемиска прогресија која погодува повеќе од 700 милиони луѓе ширум светот до 2045 година. Зголемената преваленца на дијабетис влијае на младите, како и на возрасните, се предвидува дека бројот на млади луѓе со дијабетес тип 1 (T1D) ќе се зголеми за речиси 3 пати, а оние со дијабетес тип 2 (T2D) ќе се зголемат речиси четирикратно до 2050 година.Најдобар третман за дијабетична ретинопатија е превенцијата. Сите дијабетичари треба секојдневно да го проверуваат шеќерот во крвта, рутински да го посетуваат својот лекар, да следат диета за дијабетичари и да прават проширен очен преглед најмалку еднаш годишно.
**Клучни зборови**- дијабетична ретинопатија, дијабетес мелитус, превенција,третман

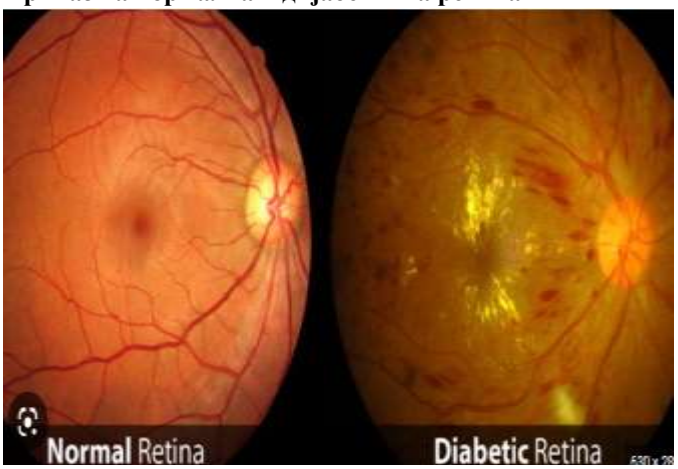
## 1. ВОВЕД

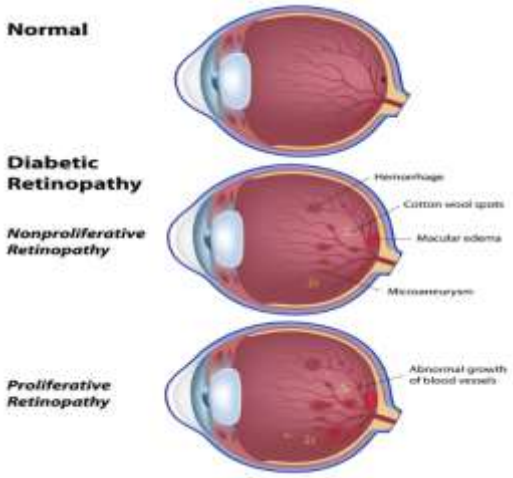
Дијабетичната ретинопатија е состојба која се развива како резултат на дијабетесот при што доага до оштетување на крвните садови на мрежницата . Овие оштетувања на крвните садови прават микроваскуларни лезии според кој дијабетичната ретинопатија е поделана во две фази : непролиферативна дијабетична ретинопатија и пролиферативна дијабетична ретинопатија. Непролиферативната дијабетична ретинопатија уште наречена дијабетична макулопатија се карактеризира со микроаневризми, фокални ексудати, ексудативни флеки. Како ретинопатијата прогадира се јавуваат оклузии на капиларите.Флуоресцеинската ангиографија покажува зголемена васкуларна пермеабилност која се манивестира со точкасти и петехијални крварења. Непролиферативната форма најчесто се јавува кај

пациентите со дијабетес мелитус тип 2. .Пролиферативната форма се карактеризира со безброј новоформирани крвни садови кои на почетокот се шират во ткивото на ретината а подоцна ја пробиваат внатрешната гранична мембрана и се протегаат во стакловината, овие крвни садови се кревки и лесно прскаат па доага до крварење во ретината.Повремените крварења во витреусот доведуваат го губење на видот.Витрусните хеморагии најчесто се срекаваат кај лицата со дијабетес тип 1 и се виновни за нагол губиток на видот.

Симптомите на дијабетична ретинопатија вклучуваат постепено влошување на видот, замаглен вид, ненадејно губење на видот, појава на мушички во видното поле- опацитети, понекогаш и очна болка.

**Приказ на нормална и дијабетична ретина**




**Споредба на нормален и дијабетичен визус**

Третманот се состои од строга контрола на гликемијата во крвта .со редовно земање на орални антидијабетици или инсулин.Анти-VGEF третманите се инјекции на лекови дизајнирани да го инхибираат протеинот што го произведуваат клетки наречен васкуларен ендотелијален фактор на раст, кој го промовира растот на крвните садови. Инјекциите можат да го забават или запрат абнормалниот раст на крвните садови Трите главни анти-VEGF лекови се Авастин , Луцентис , и Ејлеа .Ласерска операција**:** се применува кај пролиферативна, дијабетична ретинопатија, наречен панретинална фотокоагулација. Во суштина, ги отстранува периферните рабови на мрежницата, елиминирајќи некои од крвните садови кои предизвикуваат губење на видот.Витректомија: овој вид на операција се користи за лице со напредна форма на дијабетична ретинопатија каде што имамае крварење во стаклесто тело и аблација на ретина.

**анти –ВЕГФ и панретинална ласер фотокоагулација**
**анти –ВЕГФ и панретинална ласер фотокоагулација**

**2. ЦЕЛ**

Целта на ова истражување е да дадеме приказ на корелацијата на непролиферативна и пролиферативна дијабетичната ретинопатија со дескриптивно истражување кое е направено во Клиничка болница-Штип – офталмолошка амбуланта.Како втора цел за овој труд е рано откривање,третман и превенција со цел подобра прогноза на болеста.

**3. МЕТОДИ НА РАБОТА** Овој труд е изработен со дескриптивен епидемиолошки метод при што се обработувани и анализиррани податоци од Клиничка болница Штип во времетраење од шест месеци. Податоците се зимани од амбулантскиот дневник за евиденција на пациенти во преиод од март до август 2022 година.Контингентот е од 2603 пациенти од кои 211 се со дијабетична ретинопатија.

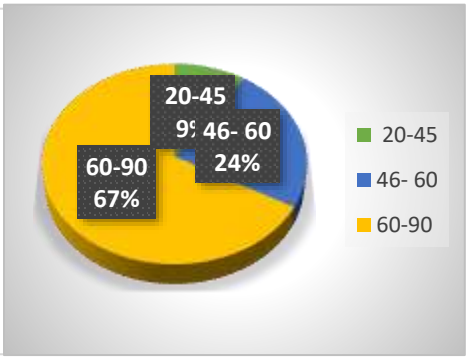
**4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**-

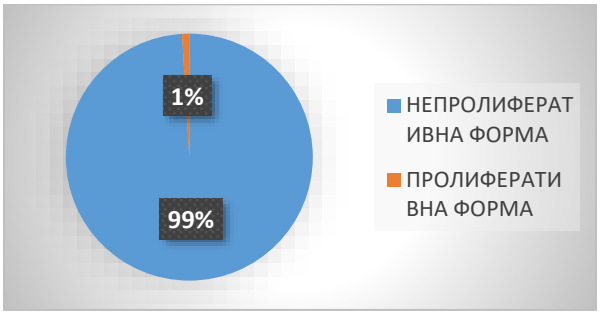
Во периодот од март до август 2022 година во Клиничка болница Штип во офталмолошката амбуланта се прегледале вкупно 2603 пациенти . Од сите вкупно прегледани со дијабетична ретинопатија се 211 пациенти или 12,3% процентуално. Од нив мажи се 95 додека жените се 116. Според старосна група беа поделени во 3 групи :до 45 години -20пациенти , до 60години-50 пациенти и над 60 гоидни 141 пациент. Од нашето истражување заклучуваме дека повекето од пациентите со дијабетична ретинопатија се жени и иститите се над 60 годишна возраст. Поголемиот дел од пациенти се со непролиферативна дијабетична ретинопатија. Од вкупниот број на пациенти со дијабетична ретинопатија 209 се со непролифетативна форма и 2 се со пролиферативна форма.

**Графички приказ на пациенти со дијабетична ретинопатија**

| месец | март | април | мај | јуни | јули | август | вкупно |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| мажи | 19 | 9 | 22 | 13 | 20 | 12 | 95 |
| жени | 24 | 14 | 28 | 14 | 18 | 18 | 116 |
| вкупно | 43 | 23 | 50 | 27 | 38 | 30 | 211 |

**Приказ на вкупен број на дијабетична ретинопатија**




| | |
|---|---|
| **ДИЈАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТИЈА** | **211** |
| **НЕПРОЛИФЕРАТИВНА ФОРМА** | **209** |
| **ПРОЛИФЕРАТИВНА ФОРМА** | **2** |

**5. ЗАКЛУЧОК**

Од сето ова истажување заклучивме дека дијабетесот предизвикува сериозни очни компликациии кои што ако не се превенират и лекуват може доведат до слепило. Во нашата офталмолошка амбуланта во период од 6 месеци се прегледани и третирани 211 пациенти со дијабетична ретинопатија, 209 со непролиферативна форма и 2 со пролиферативна форма. Најдобар третман за дијабетична ретинопатија е превенцијата. Сите дијабетичари треба секојдневно да го проверуваат шеќерот во крвта, рутински да го посетуваат својот лекар, да следат диета за дијабетичари.Бидејќи дијабетичната ретинопатија е често асимптоматска во раните фази, луѓето со дијабетес треба да направат проширен офталмолошки преглед двапати годишно.

**КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА**

Jack J. Kanski Klinicka Oftalmologija (2004) V izdanie ,datastatus -Beograd 445-454

K,Janev (2012) Opsta Oftalmologija -treto izdanie Skopje, 312-315

Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):428-431. doi:10.4103/0301-4738.100542

Misita R. Vasilije dijabeticna retinopatija lecenje laserfotokoagulacijom , zavod za ucebnike I nastavna sredstva, Beograd (2000)

Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 7, 2020

Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. Curr Diab Rep. 2019 Aug 31;19(10):95.

Diabetic retinopathy. National Eye Institute. https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/diabetic-retinopathy. Accessed Feb. 19, 2021.

*Brad H. Feldman, M.D., Vinay A. Shah M.D., Koushik Tripathy, MD (AIIMS), FRCS (Glasgow), Harkaran S. Rana D.O., Jason Hsu, MD, Jonathan C. Tsui, MD, Jennifer I Lim MD diabetic retinopaty June 11, 2022*

Nevenka Laban Guceva (2020) Oftalmologija , Shtip 83-85

M. Mavija dijabeticka retinopatija I rizik faktorii ISBN 978-86-72244-978-5, Zaduzbina Andrejevic, Beograd (2011)

[11] Kierstan Boyd Director of Patient Education, American Academy of Ophthalmology

2000-Present Diabetic retinopathy :cause ,sumptoms, tretman oct 27,2022

# PROLONGED WORK IN KINDERGARTEN AND THE RISK OF HEARING PROBLEMS

**Anna Andreeva**
South-West University Neofit Rilski, Bulgaria, anna_andreeva@swu.bg

**Abstract:** Excessive noise exposure is one of the main causes of hearing loss. There are numerous researches that prove high noise levels in kindergartens. Therefore, teachers and their assistants are at risk of developing hearing problems like tinnitus, hearing loss, difficulties to understand speech in noise which negatively affect their quality of life. The prolonged working period of the staff in the kindergarten increases the risk of developing hearing problems. The problem of noise in the workplace could be overcome by implementing various prevention measures such as periodic assessment of hearing and hearing skills. The study aims to investigate whether noise and years of experience in kindergarten negatively affect the hearing of teachers and their assistants. To achieve the objectives of the study, a questionnaire was developed with questions about auditory skills in everyday life. All participants had an otoscope examination, audiological assessment with pure tone audiometer and an original author's speech-in-noise test with a set of 80 words (40 one-syllable words and 40 two-syllable words). The study involved 20 kindergarten teachers aged from 30 to 60, with an average age of 44. The participants were divided into two groups depending on the length of work experience in the kindergarten. The analysis of the obtained data revealed that teachers with less experience in kindergartens (up to 10 years) have normal hearing, and 60% of teachers with prolonged work experience that is more than 11 years have hearing loss. The results collected from the assessment were described and analyzed with Statistical Package for the Social Sciences software. A statistically significant difference was found in the results between the two groups of the audiological examination of high frequencies (3000 Hz, 4000 Hz and 8000 Hz). Most of the teachers and assistants who are working over eleven years at the kindergarten demonstrated difficulties in perception of high frequency sound signals from the audiological assessment. The younger employees with less working experience in the kindergarten showed better results at understanding words in noise. Long-term exposure to noise in kindergarten leads to progressive hearing loss, which ultimately affects the understanding of speech and more specifically when it has to be perceived in the presence of background noise. This has a negative impact on the quality of life of the individual. It is necessary to take actions for prevention and early assessment of hearing disorders in risk groups for occupational noise-induced hearing loss like teachers and their assistants in kindergartens, working toward to reduce noise in the kindergarten building.
**Keywords:** hearing impairment, noise, speech intelligibility, background noise speech, kindergarten teacher, kindergarten

## 1. INTRODUCTION

In recent years, the World Health Organization (WHO) has paid attention to the persistent exposure to loud noise that cause health problem such as acquired hearing disorders (Portnuff & Claycomb, 2020). Excessive noise exposure is one of the main causes of hearing loss. Single exposure to loud sound usually causes temporary hearing impairment and tinnitus, but the prolonged exposure to loud noise leads to permanent hearing loss. Noise with a traumatic effect on the human body depends on the intensity, duration and spectrum (Wattman, 2019). Noise induced hearing loss is a result of prolonged and persistent loud noise exposure that permanently injured or destroyed the cochlear hair cells. This process is irreversible. Therefore, it means that once the cochlear hair cells are dead, then hearing loss becomes permanent (Brice, 2021). Noise induced hearing loss can be a result of loud noise at work, the environment (traffic, subway etc.) or even of leisure activities like listening to loud music and going to night clubs. Working prolonged period in an environment with loud noise can lead to negative effect on health and well-being – stress, (Grebennikov & Wiggins, 2006), sleep disturbance, fatigue, annoyance (Hong, et al., 2013), tinnitus (Kang et al., 2021) and hearing problem known as noise induced hearing loss in the work place (Behar, 2021). The meta-analysis conducted by Livingston et al. (2020) found that risk factor with high prevalence (31,7%) in midlife that can contribute to increased dementia risk in later life is hearing loss.

Often, people working in noisy environments do not realize how much noise damages their hearing. In fact, most of them do not know how to protect themselves. Hearing loss occurs gradually over time and is difficult for them to notice. People often realize that they have hearing loss by the reactions of others in communication situations. Generally, in cases of noise induced hearing loss are typical the "V notch" audiograms that occur first in the range of audible frequencies from 3000 Hz to 6000 Hz and after that the hearing loss spreads to other frequencies – higher and lower (Brice, 2021). Patients with noise induced hearing loss demonstrate difficulties in speech comprehension, especially with background noise (Behar, 2021). In particular, identification of high-frequency speech sounds is

affected (Brice, 2021; Kwon & Lee, 2021). Certain sounds in Bulgarian language including high-frequency sounds are the consonants [f, s, ʃ, tʃ, z] and the vowels [e, i] (Padareva-Ilieva, 2015).

The research on occupational noise induced hearing loss is most often related to factory workers, miners, construction workers and other professions where workplace noise is above 85 dB(A) for most of the working day. In fact, less attention is paid to teachers and their assistants who are exposed to noise in the kindergarten. There are numerous researches that prove high noise levels in kindergartens (Martins et al.2007; Sarantopoulos et al., 2014; Aguilar & Tilano, 2019). The study by Mealings (2016) investigated the literature for typical noise levels in classrooms worldwide. The values of noise level in classrooms vary from 28 dB(A) when the room is unoccupied to 75 dB(A) in occupied room. The levels of background noise are higher in the kindergartens compared to schools. She provided recommendations for overall acoustic levels for classrooms in kindergartens where good values for noise levels are from < 30 dB(A) to < 50 dB(A) and the values for bad noise levels are from > 40 dB(A) to > 55 dB(A) (Mealings, 2016). For example, a study conducted by Martins et al. (2007) registered background noise in kindergarten's classrooms ranging from 59.8 dB(A) to 89 dB(A). Therefore, teachers and their assistants are at risk of developing voice problems (Remacle, Morsomme & Finck, 2014), hearing problems (Martins et al., 2007) like tinnitus, hearing loss, difficulties to understand speech in noise which negatively affect their quality of life (Fredriksson, Kim, Torén, Magnusson, Kähäri, Söderberg, Waye, 2019). The prolonged working period of the staff in kindergarten increases the risk of developing hearing problems. During the COVID-19 pandemic the furniture made of soft materials such as armchairs or sofas, poufs and carpets were removed from kindergarten classrooms that participated in the study to facilitate cleaning and disinfection. The lack of sound absorption materials in rooms produces excessive reverberation. As a consequence of this, the ambient noise increases and degrades speech intelligibility in classrooms (Aguilar & Tilano, 2019).

The occupational noise induced hearing loss is preventable and can be early identified with proper healthcare actions in order to reduce the negative effects on hearing (Leensen & Dreschler, 2013; Frederiksen et al. 2017; Sethunga et al., 2022). The problem of noise in the workplace could be overcome by implementing various prevention measures such as periodic assessment of hearing and hearing skills. Some of the recommendations for identification and assessment of this type of hearing loss are: pure-tone audiometry to measure the hearing sensitivity (Kwon & Lee, 2021) and speech recognition in noise (Akeroyd et al., 2015; Liberman, Epstein, Cleveland, Wang, & Maison, 2016).

The study aims to investigate whether noise and years of experience in kindergarten negatively affect the hearing of teachers and their assistants.

## 2. MATERIALS AND METHODS

To achieve the objectives of the study, a screening questionnaire was developed. It consisted of questions about auditory skills in everyday life that directed the researcher's attention to the presence of symptoms of hearing problems. The questions were Likert-type with 3 items: 1 – never, 2 – sometimes and 3 – always.

The research was conducted in a quiet room in the kindergarten building away from the classrooms. All participants had an otoscope examination to exclude cases with otitis externa and otitis media, or those with earwax. Those who passed the screening with the otoscope were included in the study. They were 20 female kindergarten teachers and assistants aged from 30 to 60, with an average age of 44. The participants were divided into two groups depending on the length of work experience in the kindergarten. All of them underwent audiological assessment with pure tone screening audiometer – air-conduction measures. Following the American Speech-Language-Hearing Association (2005) guidelines, threshold assessment was made at 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, and 8000 Hz. Normal hearing ranged from -10 to 15 dB. The slight hearing loss ranged from 16 to 25 dB, then the mild hearing loss ranged from 26 to 40 dB, form 41 – 55 dB is moderate hearing loss, form 56 – 70 dB is defined as moderately severe, the ranged from 71 to 90 dB is indicated as severe hearing loss and 91 + dB is defined as profound hearing loss (Kramer & Brown, 2019).

There are two tests for speech audiometry in Bulgaria. The first one was published by L. Shishkov in 1963 and it consisted of list with one-syllable words. The second one was published by the same author in 1966 and it was with 200 two-syllable words (Frengov, 2011). There is not a scientific publication with an updated version of these tests for speech audiometry in Bulgaria. Last years the speech in noise test became very popular. For the purposes of the research the author of the current study designed and developed an original speech-in-noise test with a set of 80 words (40 one-syllable words and 40 two-syllable words). The set of words is divided in two groups – 40 words with predominant low-frequency speech sounds and 40 words with predominant high-frequency speech sounds. The assessment with the speech-in-noise test was conducted in free field. The participants were sitting in front of two speakers placed in one meter distance. The recording of the set of words was played from a personal computer with an intensity of 55 – 65 dB. Each participant had to repeat the word she heard.

The data from the assessment was analyzed with Statistical Package for the Social Sciences software. Descriptive statistics was used for the answers from the screening questionnaire. The Mann-Whitney U test was applied to examine the hypothesis that the audiological results and speech-in-noise comprehension test results would be different for the participants in the two groups. The Rank correlation of Spearman's was conducted to study if there was a correlation between the length of work experience in kindergarten and the results from the audiological assessment and the speech-in-noise test.

**3. RESULTS AND DISCUSSION**

Description of the results from the screening questionnaire is presented in Table 1. Positive answers of these questions are "red flags" for hearing problems. More positive answers suggest hearing loss.

***Table 1 Results from the screening questionnaire.***

| № | Questions | Participants with work experience up to 10 years | | | Participants with work experience more than 11 years | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Never | Sometimes | Always | Never | Sometimes | Always |
| 1. | Do you listen to loud music? | 50% | 40% | 10% | 100% | 0 | 0 |
| 2. | Do you have a headache at the end of the workday? | 40% | 30% | 30% | 30% | 20% | 50% |
| 3. | Do you ask people to repeat what they have said? | 40% | 40% | 20% | 70% | 0 | 30% |
| 4. | Do you ask your interlocutor to speak more slowly and clearly? | 60% | 30% | 10% | 80% | 0 | 20% |
| 5. | Do you say "Huh?" or "What?" five or more times a day? | 60% | 10% | 30% | 90% | 10% | 0 |
| 6. | Do you find it difficult to understand your communication partner when it is noisy? | 30% | 40% | 30% | 40% | 10% | 50% |
| 7. | Do you speak in a loud voice? | 0 | 50% | 50% | 30% | 10% | 60% |
| 8. | Do you often increase the TV volume? | 50% | 30% | 20% | 40% | 20% | 40% |
| 9. | Do you understand your communication partner better if you watch his/her mouth when speaking? | 60% | 20% | 20% | 60% | 10% | 30% |
| 10. | Do you feel pain in your ear(s) at the end of the workday? | 100% | 0 | 0 | 90% | 0 | 10% |
| 11. | Do you have tinnitus after the end of the workday? | 80% | 10% | 10% | 80% | 0 | 20% |
| 12. | Do you find it difficult to understand what your communication partner is saying on the phone? | 80% | 10% | 10% | 70% | 10% | 20% |

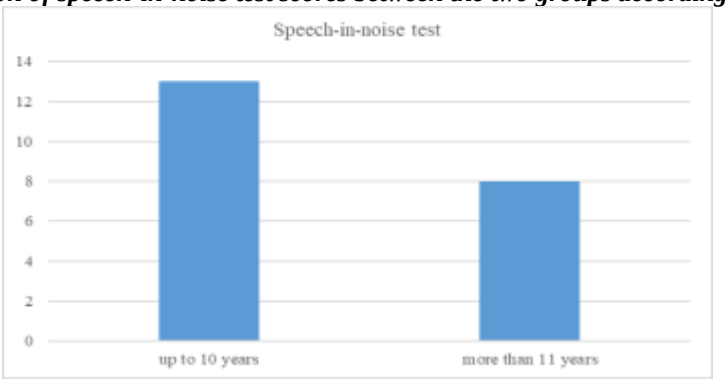
According to the answers of the first question from the survey younger teachers and assistants liked to listen to loud music. All participants from the second group gave negative answers to the first question. One of them commented that children were very noisy in the classroom and usually after work she got home, turned off all devices (TV, radio, equipment in the kitchen) and asked the family to keep quiet for at least 1-2 hours so she could relax. Most of the personnel with prolonged work experience reported headache at the end of the workday. Two of them felt this discomfort sometimes and half of the group had indicated as an answer – "always". Three of the younger participants also strongly stated that they always had headache after work and the same amount are the "sometimes" answers. The headache is a common symptom of noise-induced hearing loss and 80% of the interviewed individuals indicated this complaint. Actually, when the participants were asked the next 3 questions related to communication situations, many of them said that they never thought about it or paid attention to it. More respondents from the prolonged work experience group answered that in a conversation they never asked their interlocutor to repeat what was said. Four from the other group gave the same answers. In fact, less experienced kindergarten personnel felt some difficulties in communication situations and sometimes (4 respondents) or always (2 respondents) asked for

repetition of the communication partner's words. The answers to the next question were more definite. Many individuals declared that they never asked their interlocutor to speak more slowly and clearly. Six people with work experience shorter than 10 years and eight people from the other group gave negative answers. Similar were the answers of the fifth question. It investigated how often during the day kindergarten's personnel did not hear well what their communication partner said and prompts him/ her to repeat what was said. Most teachers and assistants declared difficulties in understanding speech with background noise. This was reported as one of the symptoms typical for noise-induced hearing loss (Akeroyd et al., 2015; Liberman et al., 2016; Fredriksson et al., 2019; Brice, 2021; Hatzopoulos et al., 2021). Working at noisy environment like kindergarten often leads to voice problems (Remacle et al., 2014; Fredriksson et al., 2019). Teachers speak in education hours and during the children play time when they scream, laugh, make noise with the toys. These facts explained the answers of the seventh question. The participants with work experience up to 10 years sometimes (50%) or always (50%) use excessive voice. Interesting were the responses of the participants with work experience more than 11 years. Three of them never used loud voice. They added that they had a voice disorder in the past and had to stop working for a period of time because of it. In fact, since then they tried to use appropriate voice loudness when speaking. One of them underwent speech therapy to change her vocal behavior. Half of the younger and less experienced respondents never increased the TV volume. The positive answers from the other group of the participants were more – four of them always and two of them sometimes had problems to hear what was said on the TV when watching it with the family. These were the teachers and assistants with detected hearing loss from the pure-tone audiometry. It was another symptom related to hearing loss and proved with the audiological examination. Only one participant felt pain in the ears and tinnitus at the end of the workday and this was an individual with ascertained hearing loss from the audiological assessment. She found it difficult to understand what was said when talking on the phone. She is the only respondent with predominant positive answers in the survey. There weren't many cases with prevailing "red flags" after completing the questionnaire. Hence, it could be assumed that a greater proportion of the studied individuals would have normal hearing. But in fact, the audiological examination showed different results than expected.

The summary of the pure-tone audiometry was done by calculating a pure tone average for each ear over a particular frequency range. Most of the studies calculated a pure tone average using values obtained at 500, 1000, 2000, and 4000 Hz (Hatzopoulos, 2021). The results from the pure-tone audiometry showed that all teachers and assistants at kindergarten with less work experience (up to 10 years) have normal hearing. But the audiological assessment is totally different for the personnel with prolonged work experience that is more than 11 years. It identified hearing loss in 60% of the assessed individuals. All of them were with slight hearing loss on both ears. The difference between the two groups was statistically significant $p < 0.05$, when the Mann-Whitney U test was applied. Pure tone average using the values obtained at 3000, 4000 and 6000 Hz was calculated too. It was reported high prevalence of hearing loss at high-frequency values in individuals with noise induced hearing loss (Brice, 2021; Kwon & Lee, 2021). A statistically significant difference was found in the results between the two groups of the audiological examination of high frequencies ($p < 0.05$). Most of the teachers and assistants who are working over eleven years at the kindergarten demonstrated difficulties in perception of high-frequency sound signals from the pure-tone audiometry. 80% of the personnel with prolonged work experience were with hearing loss (4 individuals with slight and 4 with mild hearing loss). There was an interesting finding in the group of personnel with work experience up to 10 years. There was one individual with slight hearing loss at high-frequency values. This was the teacher who liked to listen to loud music in her spare time.

The study of kindergarten's personnel auditory skills was completed by an assessment with the speech-in-noise test in Bulgarian language. A comparison of test scores between the two groups is illustrated in Figure 1.

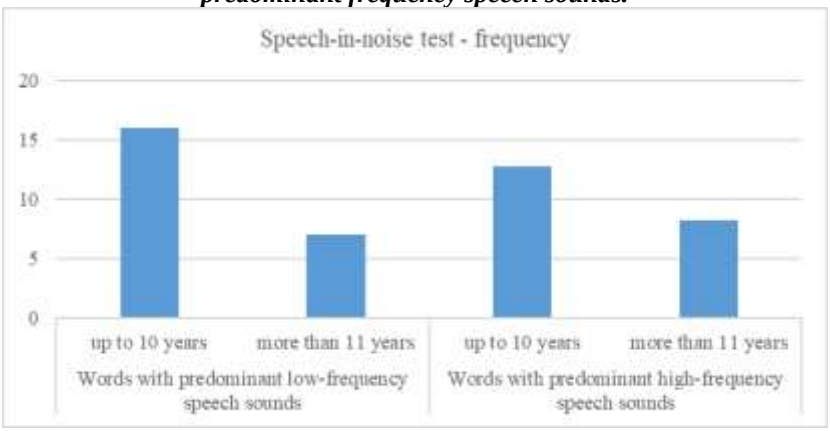
***Figure 1 A comparison of speech-in-noise test scores between the two groups according to work experience.***



A Mann-Whitney U test was conducted for the statistical analyses. There was a statistically significant difference in the scores in speech-in-noise test showed from the two groups $U = 20$, $p = .049$, $r = .44$. The participants with work experience up to 10 years could repeat correctly more words heard in background noise compared to the personnel who were exposed longer to the excessive noise in kindergarten. These findings corresponded with the conclusions of (Akeroyd et al., 2015; Liberman, Epstein, Cleveland, Wang, & Maison, 2016; Fredriksson et al., 2019). It proved that people with noise-induced hearing loss had difficulties to understand speech when accompanied with background noise.

It was interesting to look at more detailed data. The comparison of the results from the speech-in-noise test between the two study groups according to the predominant low- or high-frequency speech sounds is presented in Figure 2. The statistical analysis with Mann-Whitney U test showed significant difference between the two groups in comprehension of words with predominant low-frequency speech sound $U = 20$, $p = .017$, $r = .55$ and not so big difference in understanding of words with predominant high-frequency speech sound played with background noise $U = 20$, $p = .080$, $r = .4$. The younger employees had less working experience in the kindergarten and less exposure to loud noise. This explained their better results at understanding speech-in-noise test. Participants with work experience more than 11 years registered lower scores in both subgroups of words. As it was mentioned above the identification of high-frequency speech sounds is affected in cases of noise induced hearing loss (Brice, 2021; Kwon & Lee, 2021). This could be the explanation of statistically insignificant difference in results for comprehension of words with predominant high-frequency speech sounds. All participants were exposed to excessive noise at kindergarten but the duration of work experience was different.

***Figure 2 A comparison of speech-in-noise test scores between the two groups according to work experience and predominant frequency speech sounds.***




The correlation between the speech-in-noise test and the duration of work experience at kindergarten was examined with Spearman rank-order correlations test. A significant negative correlation was observed, where $p < 0.05$. This meant that the longer exposure to excessive noise at kindergarten would result in worse performance at speech-in-noise test. With the applied statistical analysis, the hypothesis set at the beginning of the study was proved.

Different health professionals should work for prevention, early detection and intervention of individuals with noise-induced hearing loss. For example, changes in furniture and the buildings design could be done to reduce the noise in kindergartens. Health professionals should work to increase public awareness of the harmful impact of noise on health. Regular audiological and speech therapy examinations should be conducted with the kindergarten's personnel. It is also necessary to continue the research and to expand it with comparison of audiological abilities and speech perception in different communication situations between individuals who are exposed to excessive noise and others, who work in quiet environment.

## 4. CONCLUSIONS

Long-term exposure to noise in kindergarten leads to progressive hearing loss. This ultimately affects the health. More specific are hearing problems such as understanding of speech when it has to be perceived in the presence of background noise. It is necessary to take actions for prevention and early assessment of hearing disorders in risk groups for occupational noise-induced hearing loss. It is recommended that teachers and their assistants in kindergartens undergo audiological examinations annually. Professionals should be working toward to reduce noise in the kindergarten building.

**REFERENCES**

Aguilar, J. R., & Tilano, L. M. (2019). Measurement of classroom acoustic parameters in the public schools of Medellin. International *Journal of Acoustics and Vibration*, 24(1), 50-55.

Akeroyd, M. A., Arlinger, S., Bentler, R. A., Boothroyd, A., Dillier, N., Dreschler, W. A., Gagné, J. P., Lutman, M., Wouters, J., Wong, L., Kollmeier, B., & International Collegium of Rehabilitative Audiology Working Group on Multilingual Speech Tests (2015). International Collegium of Rehabilitative Audiology (ICRA) recommendations for the construction of multilingual speech tests. ICRA Working Group on Multilingual Speech Tests. *International journal of audiology*, 54 Suppl 2, 17–22. https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1030513

American Speech-Language-Hearing Association. (2005). *Guidelines for manual pure-tone threshold audiometry* [Guidelines]. Available from www.asha.org/policy.

Behar, A. (2021). Noise Exposure. In *Hearing Loss-From Multidisciplinary Teamwork to Public Health*. IntechOpen

Brice, A. (2021). Noise Induced Hearing Loss: A Case Study from a Speech-Language Pathologist's Perspective. In *Hearing Loss-From Multidisciplinary Teamwork to Public Health*. IntechOpen

Frederiksen, T. W., Ramlau-Hansen, C. H., Stokholm, Z. A., Grynderup, M. B., Hansen, Å. M., Kristiansen, J., Vestergaard, J. M., Bonde, J. P., & Kolstad, H. A. (2017). Noise-Induced Hearing Loss - A Preventable Disease? Results of a 10-Year Longitudinal Study of Workers Exposed to Occupational Noise. *Noise & health*, 19(87), 103–111. https://doi.org/10.4103/nah.NAH_100_16

Fredriksson, S., Hammar, O., Magnusson, L., Kähäri, K., & Persson Waye, K. (2016). Validating self-reporting of hearing-related symptoms against pure-tone audiometry, otoacoustic emission, and speech audiometry. *International journal of audiology*, 55(8), 454-462.

Fredriksson, S., Kim, J. L., Torén, K., Magnusson, L., Kähäri, K., Söderberg, M., Waye, K. P. (2019). Working in preschool increases the risk of hearing-related symptoms: a cohort study among Swedish women. *International Archives of Occupational Environmental Health* 92, 1179–1190. https://doi.org/10.1007/s00420-019-01453-0

Frengov, H. (2011). For The Beginning of The Scientific Researches in Bulgarian Audiology and Its Developments Until 1986. *International Bulletin of Otorhinolaryngology*, 7(2), 30-36.

Grebennikov, L., & Wiggins, M. (2006). Psychological effects of classroom noise on early childhood teachers. The Australian educational researcher, 33(3), 35-53.

Hatzopoulos, S. (Ed.). (2021). Advances in Audiology and Hearing Science: Volume 2: Otoprotection, Regeneration, and Telemedicine. CRC Press.

Hong, O., Kerr, M. J., Poling, G. L., & Dhar, S. (2013). Understanding and preventing noise-induced hearing loss. *Disease-a-month*, 59(4), 110-118.

Kang, H. J., Jin, Z., Oh, T. I., Kim, S. S., Kim, S. H., & Yeo, S. G. (2021). Audiologic Characteristics of Hearing and Tinnitus in Occupational Noise-Induced Hearing Loss. *The journal of international advanced otology*, 17(4), 330-334.

Kramer, S., & Brown, D. K. (2019). *Audiology: science to practice*. Plural Publishing.

Kwon, J. K., & Lee, J. (2021). Occupational Hearing Loss. In *Hearing Loss-From Multidisciplinary Teamwork to Public Health*. IntechOpen

Liberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H., & Maison, S. F. (2016). Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans. *PloS one*, 11(9), e0162726. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162726

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S. & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet, 396(10248), 413-446.

Martins, R. H. G., Tavares, E. L. M., Lima Neto, A. C., & Fioravanti, M. P. (2007). Occupational hearing loss in teachers: a probable diagnosis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73, 239-244.

Mealings, K. (2016). Classroom acoustic conditions: Understanding what is suitable through a review of national and international standards, recommendations, and live classroom measurements

Padareva-Ilieva, G. (2015). Akustichna fonetika pri izsledvane na komunikativni narushenia. Universitetsko izdatelstvo "Neofit Rilski", Blagoevgrad

Portnuff, C. & Claycomb, S. (2020). *Make Listening Safe WHO*. Hearing protection use in recreational music exposure: A review and analysis of the literature.

Remacle, A., Morsomme, D., & Finck, C. (2014). Comparison of vocal loading parameters in kindergarten and elementary school teachers. Journal of Speech, *Language, and Hearing Research*, 57(2), 406-415.

Sarantopoulos, G., Lykoudis, S., & Kassomenos, P. (2014). Noise levels in primary schools of medium sized city in Greece. Science of the Total Environment, 482, 493-500.

Sethunga, S. M. N., Bodhika, J. A. P., Abeysuriya, U. I. P., Dharmaratna, W. G. D., & Wickramasingha, S. A. (2022). Classification of the level and the type of hearing loss based on the analysis of audiograms of workers exposed to high level of occupational noise. *Ruhuna Journal of Science*, 13(1).

Wattman, M. (2019). Recreational Sound Risk for a University Student: Case Study. *AuD Capstone Projects - Communication Sciences and Disorders*. 13. https://ir.library.illinoisstate.edu/aucpcsd/13

# STUDY OF THE DURATION OF NIGHT AND AFTERNOON SLEEP IN PRE-SCHOOL AGE CHILDREN

**Vanya Pavlova**
Trakia University, Faculty of Medicine - Stara Zagora, Bulgaria, vanya.pavlova@trakia-uni.bg
**Ruska Paskaleva**
Trakia University, Faculty of Medicine - Stara Zagora, Bulgaria, ruska.paskaleva@trakia-uni.bg
**Violeta Ivanova**
Trakia University, Faculty of Medicine - Stara Zagora, Bulgaria, violeta.ivanova@trakia-uni.bg

**Abstract:** The formation of a child's personality begins already in preschool age as a period of intensive psycho-physical development. The period is defined as a key one in which children form behavioral patterns for physical activity and eating. The Purpose of the present study is to examine the influence of nighttime and afternoon sleep duration on preschool age children's weight. Material And Methods. 104 children of preschool age (5-6 years old) are the object of the study. The contingent of the study are children aged 5 and 6 in 25 kindergartens on the territory of the municipality of Stara Zagora. A study was conducted on the level of motor activity and the degree of excess body mass of children born in the period 2011-2012 under a project of the Faculty of Medicine. The subject of the study is the anthropometric indicators of the children, their physical development and physical activity. A survey method was used to study the duration of night and afternoon sleep.Results And Discussion. The obtained data show that during the week the majority of children (84.4%) do not have a normal sleep duration (10-13 hours), and only 12.8% sleep enough and comply with the recommended norms. On weekends, a significant decrease in children (43.1%) with shorter sleep duration and an increase in children (51.4%) with normal night sleep duration was observed. In the studied group higher average values of BMI were found in children with reduced duration of night sleep during the week 19.5±3, compared to those with normal duration of sleep 19.9±1.9, without statistically significant differences (P> 0.05). When comparing the average values of the abdominal circumference in children with reduced duration of night sleep during the week 67±8 cm with the normal duration 68±5.6 cm, higher values are found in children with normal duration of sleep, without existence of statistically significant differences (P>0.05).CONCLUSIONS. The results of the conducted study proved that a large percentage of children of preschool age (84.4%) do not follow the recommendations for normal duration of night sleep (10 and 13 hours) applied during the week, only 12.8% of them are of normal duration of sleep. On weekends, the percentage of children (51.4%) complying with the norms for the duration of night sleep increases significantly. As well as a significant reduction in the percentage of children who sleep less than 10 hours a day - 43.1%.
**Keywords:** night sleep, afternoon sleep, children, preschool age, childhood obesity.

# ИЗСЛЕДВАНЕ ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА НОЩЕН И СЛЕДОБЕДЕН СЪН ПРИ ДЕЦА В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

**Ваня Павлова**
Тракийски университет, Медицински факултет – Стара Загора, България,
vanya.pavlova@trakia-uni.bg
**Руска Паскалева**
Тракийски университет, Медицински факултет – Стара Загора, България,
ruska.paskaleva@trakia-uni.bg
**Виолета Иванова**
Тракийски университет, Медицински факултет – Стара Загора, България,
violeta.ivanova@trakia-uni.bg

**Резюме:** Формирането на детската личност започва още в предучилищна възраст като период на интензивно психо-физическо развитие. Периода се определя като ключов, в който децата изграждат модели на поведение за двигателна активност и хранене. Целта на настоящето проучването е да се изследва влиянието на продължителността на нощния и следобеден сън върху детското тегло в предучилищна възраст. Обект на изследване са 104 деца в предучилищна възраст (5-6 годишни). Контингент на изследването са деца на 5 и 6 годишна възраст в 25 детски градини на територията на община Стара Загора. Беше проведено проучване на

нивото на двигателна активност и степента на наднормена телесна маса на деца родени в периода 2011 г. – 2012 г. по проект на Медицински факултет Предмет на изследване са антропометричните показатели на децата, тяхното физическо развитие и двигателна активност. За изследване продължителността на нощния и следобеден сън е използван анкетен метод. Получените данни показват, че през седмицата по-голямата част от децата (84,4%) нямат нормална продължителност на съня (10-13 ч.), а само 12,8% спят достатъчно и спазват препоръчителните норми. През почивните дни се забелязва значително намаление на децата (43,1%) с по-кратка продължителност на съня и увеличаване на децата (51,4%) с нормална продължителност на нощен сън. В изследваната група се установяват по-високи средни стойности на ИТМ при деца с намалена продължителност на нощен сън през седмицата 19,5±3, спрямо тези с нормална продължителност на сън 19,9±1,9, без статистически значими различия (P>0.05). При съпоставяне на средните стойности на обиколката на корема при децата с намалена продължителност на нощен сън през седмицата 67±8 см. с нормалната продължителност 68±5,6 см., се установяват по-високи стойности при децата с нормална продължителност на сън, без наличие на статистически значими различия (P>0.05). Резултатите от проведеното проучване доказаха, че голям процент от децата в предучилищна възраст (84,4%) не спазват препоръките за нормална продължителност на нощния сън (10 и 13ч.) приложен през седмицата, само 12,8% от тях са с нормална продължителност на съня. През почивните дни значително се увеличава процента от деца (51,4%) спазващи нормите за продължителност на нощен сън. Както и значително намаление на процента от деца, които спят под 10 часа на денонощие, а именно 43,1%.
**Ключови думи:** нощен сън, следобеден сън, деца, предучилищна възраст, детско затлъстяване.

**1. ВЪВЕДЕНИЕ**

Формирането на детската личност започва още в предучилищна възраст като период на интензивно психо-физическо развитие. Периода се определя като ключов, в който децата изграждат модели на поведение за двигателна активност и хранене. Те се определят на базата на личния опит, влиянието на родителите, учителите и редица други външни фактори.

По данни на СЗО през 2016 г. около 41 милиона деца на възраст под 5 години са с наднормено тегло или затлъстяване, а за възрастта между 5 и 19 години те са над 340 милиона („Obesity and overweight“,2019). Това доказва нарастваща честотата на наднорменото тегло и затлъстяване при деца в предучилищната възраст. Преобладаването на наднормено тегло и затлъстяване сред децата и юношите за възрастта 5-19 години се е увеличило драстично от едва 4% през 1975 г. до малко над 18% през 2016 г. Повишаването се наблюдава и при двата пола, като през 2016 г. 18% от момичетата и 19% от момчетата са с наднормено тегло. Според литературните данни през 1975 г. се наблюдава затлъстяване при малко под 1% от децата и юношите на възраст между 5 и 19 години, а през 2016 г., повече от 124 милиона деца и юноши (6% от момичетата и 8% от момчетата) са класифицирани с този проблем („Obesity and overweight“,2019).

Затлъстяването се приема като хетерогенен синдром с многофакторна етиология (Дамянова, Михайлова, Мумджиев, Станимирова, Константинова,1990) . Многобройните етиологични фактори могат да действат самостоятелно или в комбинация и да предизвикат затлъстяване (Reilly et al, 2005; Labree et al, 2015). Наред с хиперкалорийното хранене и намалената двигателна активност на децата, като фактор влияещ върху детското тегло се налага и продължителността на съня. Нормалната продължителност на нощния сън, както и неговото качество се определят като съществени за правилния растеж и развитие на децата. Редица автори установяват зависимост между продължителността на нощния сън с риска от наднормена телесна маса (Must&Parisi, 2009; Carter et al, 2011; Дулева и кол., 2017; Halal&Nunes, 2019; Jindal et al, 2021). При изследване в Канада на 217 деца във възрастовия период 19-60 месеца Zhang et al (2021), установяват, че децата с по-кратка продължителност на сън през нощта имат по-високи z-резултати на BMI (B = 0,39; 95% CI: 0,06, 0,73), както и повишен риск от наднормено тегло (OR = 4,54; 95% CI: 1,39, 14,81).

Според редица автори по-кратката продължителност на нощен сън, осигурява повече време в будно състояние и съответно повече време за хранене. Също така по-малкото часове нощен сън правят децата сънливи и намаляват тяхната активност през деня, като резултат от недоспиването и умората, което води до по-малко енергоразход (Spiegel, Leproult &Van Cauter ,1999; Spiegel et al, 2004). Изследване (Tambalis, Panagiotakos, Psarra, Sidossis, (2018) в Гърция за възрастта между 8 и 17 години установява, че кратката продължителност на нощен сън води до промяна хранителното поведение на изследваните като пропускане на сутрешната закуска, увеличен прием на така наречените „фаст фуудс“, както и повишена консумация на сладки изделия.

Причините, поради които недостатъчният сън води до затлъстяване се търсят от редица изследователи. Според Taheri, Lin, Austin, Young & Mignot (2004) се нарушават както енергоприема, така и енергоразхода, като се засяга регулацията на апетита с намаление на лептина и повишаване на грелина, което води до

желание за консумация на висококалорични храни. Knutson, Spiegel, Penev &E Van Cauter (2007) установяват намаление на нивото на лептина с 18%, повишаване на нивото на грелина с 28%, повишено чувство на глад с 24%, значително повишено желание за консумация на висококалорични въглехидратни храни с 32% и към други храни – с 18% при здрави доброволци след два дни прекъсване на съня. Отчитат още: нарушение в инсулиновата ефективност и глюкозния толеранс; повишаване на показателите за инсулинова резистентност след пет дни на намалена продължителност на съня (Knutson et al, 2007; Константинова, 2015).

***Цел на проучването е да се изследва влиянието на продължителността на нощния и следобеден сън върху детското тегло в предучилищна възраст.***

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Контингент на изследването са деца на 5 и 6 годишна възраст в 25 детски градини на територията на община Стара Загора. Беше проведено проучване на нивото на двигателна активност и степента на наднормена телесна маса на деца родени в периода 2011 г. – 2012 г. по проект на Медицински факултет при Тракийски Университет - "Превенция и ранна диагностика на гръбначните изкривявания в детските градини - иновативен елемент в практическото обучение на студентите от специалност Медицинска рехабилитация и ерготерапия". Изследването беше проведено от преподаватели и студенти на Тракийски университет от специалност „Медицинска рехабилитация и ерготерапия" със съдействие на община Стара Загора. На децата бяха приложени неинвазивни методи на изследвания и измервания, а именно - оглед на стойката на детето, антропометрични измервания - ръст, тегло, обиколки, калипеметрия, диагностика на стъпалото. Предварително беше изискано информирано съгласие от страна на родителите, като те бяха запознати с методиката и очакваните резултати от изследването.

За изследване продължителността на съня в предучилищна възраст беше приложен анкетен метод. Използвана бе частично стандартизирана анкета по специално разработен въпросник, която бе предоставена на родители на деца с наднормено тегло и затлъстяване. Децата бяха класифицирани като такива с тегло над установените норми чрез използване на стандартните на СЗО за референтни стойности на ИТМ за деца в зависимост от пола и възрастта ("WHO. Child Growth Standards", 2006) ("WHO.Growth Reference 5-19 years", 2007). Те бяха класифицирани и спрямо референтните стойности за ИТМ в зависимост от пола и възрастта - CDC 2000 (www.cdcgrowthcharts.com), като такива с нормално (ИТМ<85-ти персентил), наднормено тегло (ИТМ между 85-ти и 95-ти персентил) и затлъстяване (ИТМ>95-ти персентил). В попълването на анкетата участваха 109 родители, които трябваше да отбележат продължителността на нощния и следобеден сън на своите деца.

## 3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Контингент на изследване са 2029 деца от 25 градини на територията на община Стара Загора (по списъчен състав). Извършена бе диагностика за нарушена стойка и наднормено тегло на 1483 деца (73%), присъствали в дните на изследването. От тях 181 деца (12,14% с 95% CI (10.48; 13.80)) бяха класифицирани като такива с тегло над нормата за съответната възраст и пол. За целите на нашето проучване беше подбрана представителна извадка от 104 деца, отговарящи на критериите за включване в изследването. В подбраната от нас извадка се установи по-голям брой момичета (n=61), от колкото момчета (n=43) участващи в изследването. В групата на 5 годишните попадат 52,5% (n=32) от момичетата и 39,5% (n=17) от момчетата. Изследвани са също така 47,5% (n=29) момичетата и 60,5% (n=26) момчетата на 6 годишна възраст.

В изследваната група се установи, че 22 от изследваните (21,2%) са с нормално тегло, 20 деца (19,2%) са с наднормено тегло и 62 (59,6%) със затлъстяване. При децата на 5 годишна възраст с ИТМ над нормата са 18,4%, а 65,3% от децата са със затлъстяване. При 6-годишните делът на децата с наднормено тегло е 20%, а със затлъстяване - 54,5%.

***Таблица 1. Нощен сън през седмицата на изследваните деца***

| Нощен сън през седмицата | Брой | Процент | Събирателен процент |
|---|---|---|---|
| Около 6-7часа | 11 | 10,1% | 10,1% |
| Около 8-9 часа | 81 | 74,3% | 84,4% |
| Около 10-11 часа | 13 | 11,9% | 96,3% |
| Около 12-13 часа | 1 | ,9% | 97,2% |
| Не знам | 3 | 2,8% | 100,0% |
| Общо | 109 | 100,0% | |

Резултатите от изследването на продължителността на нощния сън през седмицата (Табл. 1) показват, че голям процент от децата - 84,4% (n=92) не спазват препоръките за нормална продължителност на съня между 10 и 13 ч. При 10,1% (n=11) от тях се установява продължителност на съня около 6-7ч., като при по-голямата част от децата 74,3% (n=81) нощният сън е между 8-9 часа. При малка част от изследваните 12,8% (n=14 ) се наблюдава нормална продължителност на нощен сън (10-13ч.). Само 2,8% от анкетираните родители не могат да определят точно времето на нощният сън на децата си.

При изследване времето за нощен сън през почивните дни (Табл. 2.) се забелязват значително по-добри резултати. Повече от половината деца 51,4% (n=56) спазват нормите за нормална продължителност на нощния сън. Децата с по-кратко време на сън - под 10 часа на денонощие са 43,1% (n=47), а само едно дете спи по-дълго време - около 14 часа. Делът на родителите, които не могат да определят продължителността на нощния сън на детето си през почивните дни е малко по-висок - 5,5%.

***Таблица 2. Нощен сън през почивните дни на изследваните деца***

| Нощен сън през почивните дни. | Брой | Процент | Събирателен процент |
|---|---|---|---|
| Около 6-7 часа | 2 | 1,8% | 1,8% |
| Около 8-9 часа | 45 | 41,3% | 43,1% |
| Около 10-11 часа | 49 | 45,0% | 88,1% |
| Около 12-13 часа | 6 | 5,5% | 93,6% |
| Около 14 часа | 1 | ,9% | 94,5% |
| Не знам | 6 | 5,5% | 100,0% |
| Общо | 109 | 100,0% | |

За нас представляваше интерес да установим дали по-кратката продължителност на съня при децата в предучилищна възраст (5-6 годишни) би довела до увеличаване на обиколката на корема и телесното тегло. Тъй като в литературата са налице проучвания доказващи връзката между намалената продължителност на съня и увеличеното телесно тегло. При съпоставяне на средните стойности на ИТМ при децата с намалената продължителност на нощен сън (под 10 часа) 19,5±3 с тези с нормалната продължителност (10-12 часа) 19,9±1,9 през седмицата, в изследваната от нас група се установяват по-високи стойности на ИТМ при децата с нормална продължителност на сън, без наличие на статистически значими различия (P>0.05). Съпоставяйки средните стойности на коремната обиколка при децата с намалена продължителност на нощен сън (под 10 часа) 67±8 см. с тези с нормалната продължителност (10-12 часа) 68±5,6 см. през седмицата, се установяват по-високи стойности при децата с нормална продължителност на сън, без наличие на статистически значими различия (P>0.05) (Табл. 3).

Получените резултати в това изследване се различават съществено от проучените литературни източници, които доказват връзката на по-кратката продължителност на съня с по-високите стойности на ИТМ и коремна обиколка. Нашето изследване не потвърждават проучване на Chen, Beydoun &Wang (2008), в което авторите ясно доказват зависимостта между по-кратката продължителност на нощен сън (при норма ≥ 9 ч. при над 10 год., ≥ 10 ч. за 5-10 годишни и ≥ 11 ч. под 5 години) и затлъстяване. Авторите налагат тезата за възможността за предпазване от затлъстяване чрез регулиране на продължителността на съня по време на целия живот.

***Таблица. 3. Разпределение на средните стойности на ИТМ и КО на децата според продължителността на нощния сън***

| | Нощен сън през седмицата | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---|---|---|---|---|---|
| Обиколка на корем | под 10 ч. | 92 | 67,043 | 8,0724 | ,8416 |
| | 10-12 ч. | 14 | 68,036 | 5,6004 | 1,4968 |
| | не знам | 3 | 65,500 | 3,9686 | 2,2913 |
| ИТМ на детето | под 10 ч. | 92 | 19,534 | 3,0141 | ,3142 |
| | 10-12 ч. | 14 | 19,910 | 1,9780 | ,5286 |
| | не знам | 3 | 18,732 | 2,0417 | 1,1788 |

Резултатите са аналогични при съпоставяне на същите показатели с времето за нощен сън през почивните дни. Не се доказват статистически значими различия (P>0.05) между средните стойности на ИТМ при деца с продължителност на сън под 10 часа през уикенда 19,4±3 и с продължителност на съня между 10-12 часа 19,7±2,8. Не се доказват статистически значими различия (P>0.05) между средните стойности на коремна обиколка при деца с по-кратко време на сън (под 10 часа) през уикенд 66,3±8,5 см. и с продължителност на съня между 10-12 часа 68±7,3 см. (Табл. 4). Анализът на получените резултати отново показва по-високи

стойности на ИТМ при децата с нормална продължителност на сън. Налице са и по-високи стойности на коремна обиколка при децата спазващи препоръките за нощен сън между 10-12 часа.

По отношение продължителността на следобеден сън през седмицата голям процент от децата - 67,9% (n=74) спазват препоръчителните норми "около 1-2 ч." Малка част от изследваните 15,6% (n=17) са със следобеден сън под "1-2 часа". С по-голямо времетраене на сън "около 3-4 ч." са 5,5% (n=6). Единадесет процента от родителите не могат да определят времето на следобеден сън на детето си през седмицата.

През почивните дни се наблюдава значително повишаване на процента от деца, които не взимат следобедна дрямка, а именно 64,2% (n=70). Значително по-малка е частта от децата спазващи препоръките за сън "около 1-2 ч." - 26,6% (n=29). Делът на децата с продължителност на следобеден сън "около 3-4 ч."също не е висок - 4,6% (n=5). Малка част 4,6% от родителите не могат да преценят времето за следобеден сън на децата си през почивните дни.

***Табица 4. Сравнителен анализ на ИТМ и КО на децата според часовете нощен сън през почивните дни***

| | Нощен сън през почивните дни | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---|---|---|---|---|---|
| Обиколка на корем | под 10 ч. | 47 | 66,340 | 8,4853 | 1,2377 |
| | 10-12 ч. | 55 | 68,091 | 7,2681 | ,9800 |
| | не знам | 6 | 64,667 | 4,6224 | 1,8871 |
| ИТМ на детето | под 10 ч. | 47 | 19,454 | 3,0086 | ,4388 |
| | 10-12 ч. | 55 | 19,744 | 2,8806 | ,3884 |
| | не знам | 6 | 19,189 | 1,6493 | ,6733 |

При съпоставяне на средните стойности на ИТМ с часовете следобеден сън през седмицата (Табл. 5) се установява, че децата не вземащи следобедна дрямка имат по-високи средни на ИТМ (mean±SD) 20,2±0,6, спрямо тези които спазват препоръчителните норми между "1-2 часа" - 19,4±0,3. Както и спрямо тези, които спят повече между "3-4 часа"-18,4±0,7 без да се установяват статистически значими различия (P>0.05) в групите. При съпоставяне на продължителността на следобедния сън през седмицата с коремната обиколка са налице статистически значими различия между трите групи (P=0.014). PostHoc тестът на Дюнет показва, че има статистически значими различията (P=0.017) в средните на коремната обиколка на групите, които спят 1-2 часа (67,1±0,8 см.) и тези с 3-4 часа следобеден сън (58,9±2,4 см.). Също така се доказват по-високи средни стойности на коремна обиколка между групите, които не взима дрямка (68,9±1,5 см.) и тези с 3-4 часа сън (58,9±2,4 см.) като различията са статистически значими (P=0.006). Резултатите показват по-високи средни стойности в коремната обиколка на децата, които не спят следобед (68,9±1,5 см.) спрямо тези спазващи нормите за 1-2 часа следобеден сън (67,1±0,8 см.), без да се открива статистическа значимост в групите.

***Таблица 5. Зависимост между ИТМ, КО и следобеден сън през седмицата.***

| | Следобеден сън през седмицата | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---|---|---|---|---|---|
| Обиколка на корем | около 3-4 ч. | 6 | 58,917 | 5,9196 | 2,4167 |
| | около 1-2 ч. | 74 | 67,108 | 7,2051 | ,8376 |
| | не взима дрямка | 29 | 68,879 | 8,3041 | 1,5420 |
| ИТМ на детето | около 3-4 ч. | 6 | 18,396 | 1,8385 | ,7506 |
| | около 1-2 ч. | 74 | 19,388 | 2,6707 | ,3105 |
| | не взима дрямка | 29 | 20,239 | 3,4252 | ,6360 |

Изследвахме връзката между детския ИТМ и коремна обиколка със следобедния сън през почивните дни (Табл.6) на децата в предучилищна възраст. Според получените резултати не се установяват статистически значими различия (P>0.05) в средните на коремна обиколка при децата вземащи следобедна дрямка около 1-2 часа 67,9±8,5 см., тези които спят около 3-4 часа 64,7±5,8 см. и децата не взимащи следобедна дрямка 67±7,5 см. през уикенда. Не се установяват статистически значими различия (P>0.05) в средните на ИТМ при децата вземащи следобедна дрямка около 1-2 часа 19,8±2,7, тези които спят около 3-4 часа 18,3±2,4 и децата не взимащи следобедна дрямка 19,5±2,9 през уикенда.

***Таблица 6. Зависимост между ИТМ, коремната обиколка и следобедния сън през почивните дни.***

| | Следобеден сън през почивните дни | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---|---|---|---|---|---|
| Обиколка на корем | около 3-4 ч. | 5 | 64,700 | 5,8374 | 2,6106 |
| | около 1-2 ч. | 29 | 67,879 | 8,5405 | 1,5859 |
| | не взима дрямка | 75 | 67,000 | 7,5009 | ,8661 |
| ИТМ на детето | около 3-4 ч. | 5 | 18,311 | 2,4604 | 1,1003 |
| | около 1-2 ч. | 29 | 19,835 | 2,6963 | ,5007 |
| | не взима дрямка | 75 | 19,537 | 2,9682 | ,3427 |

**4. ИЗВОДИ**

Резултатите от проведеното проучване доказаха, че голям процент от децата в предучилищна възраст – 84,4% не спазват препоръките за нормална продължителност на нощен сън между 10 и 13часа през седмицата. Малка част от тях - 12,8% спазват препоръчителните норми. През почивните дни значително се увеличава процента от деца - 51,4% с нормална продължителност на нощен сън, но не малък е делът на децата - 43,1%, които спят под 10 часа на денонощие. За разлика от проучените данни в научната литература, в изследваната от нас група не се установи положителна връзка между по кратката продължителност на нощен сън и увеличените ИТМ и коремна обиколка. Установяват се по-високи средни стойности в ИТМ и коремна обиколка при децата с нормална продължителност на сън (10-13 часа), както през седмицата, така и през почивните дни.

**ЛИТЕРАТУРА**

Дамянова, М., Михайлова, Е., Мумджиев, Н., Станимирова, Н., Константинова, М. (1990). Затлъстяване в детската възраст. Под ред. на М. Дамянова, С., Мед. и физк., 166 с.

Дулева В., Чикова-Ишченер Е., Рангелова, Л., Петрова, С., Димитров, П., Божилова, Д. (2017). Европейска инициатива на СЗО за наблюдение на затлъстяването при деца Резултати от национално представително изследване на българските ученици на 7-годишна възраст, проведено през учебната 2015/2016 година, София.

Константинова, М. (2015). Тенденции в разпространението на поднормено, наднормено тегло и затлъстяване сред детското население в България през последните 40 години. Антропометрични, метаболитни и хормонални характеристики на клиничните типове затлъстяване в детската възраст. Дис. Труд за Доктор на медицинските науки, София.

Carter, PJ., Taylor, BJ., Williams, SM., Taylor, RW. (2011). Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. BMJ [Internet]. 2011 May 26 [cited 2017 Oct 18];342(may26 2):d2712–d2712. Available from: http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d2712

Chen, X., Beydoun, MA.,Wang, Y. (2008). Is Sleep Duration Associated With Childhood Obesity? A Systematic Review and Meta-analysis. Obesity 16, 265–274.

Halal El, C., Nunes, M. (2019). Sleep and weight-height development. J Pediatr (Rio J), 95 Suppl 1:2-9. doi: 10.1016/j.jped.2018.10.009. Epub 2018 Dec 7.

Jindal, I., Puyau, M., Adolph, A., Butte, N., Musaad, S., Bacha, F. (2021). The relationship of sleep duration and quality to energy expenditure and physical activity in children. Pediatr Obes, 16(6):e12751.doi: 10.1111/ijpo.12751. Epub 2020 Nov 15.

Knutson, KL., Spiegel, K., Penev,. P, E Van Cauter. (2007). The Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. Sleep Med Rev.; 11(3): 163–178.

Labree, W., Dike van de Mheen, Rutten, F., Rodenburg, G., Koopmans, G., Foets, M. (2015). Differences in Overweight and Obesity among Children from Migrant and Native Origin:The Role of Physical Activity, Dietary Intake, and Sleep Duration, PLOSONE|DOI:10.1371/journal.pone.0123672 June 1.

Must, A., Parisi, SM. (2009). Sedentary behavior and sleep: paradoxical effects in association with childhood obesity. Int J Obes (Lond) [Internet]. [cited 2017 Oct 18];33 Suppl 1:S82-6. Available from: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijo.2009.23

Reilly, JJ., Armstrong, J., Dorosty, AR., Emmett, PM., Ness, A., Rogers, I., Steer, C., Sherriff, A.; Avon (2005). Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. BMJ. Jun 11;330(7504):1357. Epub 2005 May 20.

Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M. et al. (2004). Leptin levels are dependent on sleep duration:

relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5762–5771.

Spiegel, K., Leproult, R., Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999;354:1435–1439,275.

Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med 2004;1:e62. /

Tambalis, K., Panagiotakos, D., Psarra, G., Sidossis, L. (2018). Insufficient Sleep Duration Is Associated With Dietary Habits, Screen Time, and Obesity in Children. J Clin Sleep Med,14(10):1689-1696. Doi:10.5664/jcsm.7374.

WHO. Growth Reference 5-19 years. Retrieved from http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en.

WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. In:WHO Child Growth Standards: length/ height-for-age, weight-for-age, weight-forlength, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. (2006). Geneva, World Health Organization, Retrieved from https://www.who.int/publications/i/item/924154693X

WHO. Obesity and overweight. (2021). Retrieved from http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Zhang, Z., Adamo, K., Ogden, N., Goldfield , G., Okely, A., Kuzik, N., Crozier, M., Hunter, S., Predy, M., Carson,V. (2021). Associations between sleep duration, adiposity indicators, and cognitive development in young children. Sleep Med, 82:54-60. doi: 10.1016/j.sleep.2021.03.037. Epub 2021 Apr 2.

# IMPACT OF RESPIRATORY GYMNASTICS ON POST-COVID PATIENTS

**Lence Nikolovska**
Faculty of Medical Sciences, University "Goce Delcev" – Stip, R.N. Macedonia
lence.nikolovska@ugd.edu.mk

**Abstract**: Respiratory dysfunction in patients with Covid-19 is associated with changes in the mechanics of respiration in patients. Decreased mobility of the diaphragm and chest, decreased contractile ability of the respiratory muscles, and decreased motor activity of the patient may occur. This leads to impaired pulmonary ventilation and gas exchange. That is why with respiratory gymnastics, improvement of each of the listed conditions can be achieved. Breathing exercises can overcome respiratory problems in the elderly population, but also protect patients from possible complications of Covid-19. Respiratory gymnastics is an important link in a Covid-19 pandemic that needs to be addressed. This type of exercise can be tailored to different groups of the adult population depending on their comorbidities.
The aim of this study is to determine the impact of Respiratory gymnastics in patient with post-covid syndrome.
Methods of research: A broad systematic search was performed in the databases PubMed, CINAHL, Embase, PEDro and The Cochrane Library. Searching the databases revealed multiple groups of researchers studying the symptoms of post-covid syndrome.
Results: Pulmonary rehabilitation includes physical medicine and kinesitherapy, which are integrated into a complete approach to treating post-covid patients with chronic respiratory failure, accompanied by cardiovascular failure and neuropsychiatric syndrome. Kinesitherapy is an appropriate tool for helping in the convalescent process, prophylaxis of complications and keeping the progressive course of diseases.
Discusion: Respiratory gymnastics aims to activate and strengthen the respiratory muscles; Increased mobility of the chest; Improving airway patency and deepening breathing; Stimulation of blood circulation and prevention of cardiovascular and respiratory system; Prevention of muscle hypotrophy. Benefits of respiratory gymnastics are improvement and normalization of respiratory function, establishment of balance between breathing and blood circulation, better saturation of the body with blood and removal of carbon dioxide, restoration of health and working ability of people. These positive effects are of great importance for people with Post-covid Syndrome in improving their quality of life.
Conclusions: Impairment of respiratory functions in respiratory system disease in patients with Covid-19 is associated with changes that occur in the mechanics of breathing in patients. There may be reduced mobility of the diaphragm and chest, reduction of the contractile abilities of the muscles for breathing, as well as reduced motor activity of the patients. It leads to disturbance of pulmonary ventilation and gas exchange. By applying respiratory gymnastics and breathing exercises, it is possible to overcome respiratory problems in the elderly population, but also to protect patients from possible complications of Covid-19. Respiratory gymnastics is an important link during the Covid-19 pandemic that needs to be given a lot of attention. This type of exercises can be adapted for different age groups of the population, according to their comorbidities.
**Keywords:** Post-covid syndrome, symptoms, physical therapy, kinesitherapy, rehabilitation, breathing exercises.

# ВЛИЈАНИЕ НА РЕСПИРАТОРНАТА ГИМНАСТИКА КАЈ ПОСТ - КОВИД ПАЦИЕНТИ

**Ленче Николовска**
Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Р.С. Македонија
lence.nikolovska@ugd.edu.mk

**Резиме:** Нарушувањето на функциите на дишењето при заболување на респираторниот систем кај пациенти со Covid-19 се поврзува со промени кои настануваат во механиката на дишењето кај пациентите. Може да дојде до намалена подвижност на дијафрагмата и градниот кош, намалување на контрактилните способности на мускулатурата за дишење, како и намалена движечка активност на болните. Тоа доведува до нарушување на белодробната вентилација и размената на гасови. Токму затоа со респираторна гимнастика може да се постигне подобрување на секоја од наброените состојби. Со примена на вежбите за дишење би можело да се надминат респираторните проблеми кај повозрасната популација, но и да се заштитат пациентите од евентуални компликации на Covid-19. Респираторната гимнастика е важна алка во време на

пандемија со Covid-19 на која треба да и се посвети големо внимание. Овој тип на вежби можат да бидат прилагодени за различни групи на возрасна популација зависно од нивните коморбидитети.
Цел на истражувањето е да се одреди влијанието на респираторната гимнастика кај пациентите со пост – ковид синдром.
Методологија на истражувањето: Извршено е систематско пребарување во базите на податоци PubMed, Embase, и The Cochrane Library.
Центрите за контрола на болести (CDC) спроведуваат анализи на податоците за пост Ковид симптоми од истражувањето на Бирото за попис на на домаќинствата во САД, спроведено во јуни и јули 2022 година: При пребарувањето во базите за податоци, откриени се повеќе групи на истражувачи кои ги проучуваат симптомите на пост - ковид синдром.
Резултати од истражувањето: Пулмоналната рехабилитација вклучува физикална медицина и кинезитерапија, кои се интегрираат во целосниот пристап за лекување на пост - ковид пациенти со хронична респираторна инсуфициенција, придружена од кардиоваскуларна инсуфициенција и невропсихичен синдром. Кинезитерапијата е соодветно средство за помагање во рековалесцентниот процес, профилакса на компликации и задржување на прогресивниот тек на заболувањата.
Дискусија: Респираторната гимнастика има за цел активирање и зајакнување на респираторната мускулатура; Зголемување на подвижноста на градниот кош; Подобрување на проодноста на дишните патишта и продлабочување на дишењето; Стимулација на циркулацијата на крвта и превенција на кардиоваскуларниот и респираторниот систем; Превенција на хипотрофија на мускулите. Придобивки од респираторна гимнастика се подобрување и нормализирање на респираторната функција, воспоставување на рамнотежа меѓу дишењето и циркулацијата на крвта, подобра заситеност на организмот со крв и отстранување на јаглерод диоксидот, обновување на здравјето и работната способност на луѓето. Овие позитивни ефекти имаат големо значење за лицата со Пост – ковид Синдром во подобрување на нивниот квалитет на животот.
Заклучок: Резултатите од истражувањето покажуваат дека нарушувањето на функциите на дишењето при заболување на респираторниот систем кај пациенти со Covid-19 се поврзува со промени кои настануваат во механиката на дишењето кај пациентите. Може да дојде до намалена подвижност на дијафрагмата и градниот кош, намалување на контрактилните способности на мускулатурата за дишење, како и намалена движечка активност на болните. Тоа доведува до нарушување на белодробната вентилација и размената на гасови. Со примена на респираторна гимнастика и вежбите за дишење се овозможува да се надминат респираторните проблеми кај повозрасната популација, но и да се заштитат пациентите од евентуални компликации на Covid-19. Респираторната гимнастика е важна алка во време на пандемија со Covid-19 на која треба да и се посвети големо внимание. Овој тип на вежби можат да бидат прилагодени за различни возрасни групи на популација, во согласно нивните коморбидитети.
**Клучни зборови**: Пост – ковид синдром, симптоми, физикална терапија, кинезитерапија, рехабилитација, вежби за дишење.

## 1. ВОВЕД

Опоравувањето од Ковид-19 несомнено е долготраен процес. Во раната, акутна фаза на болеста, акцентот на лекување се става на акутните симптоми и компликации. Во фазата на опоравување присутни се или пак се појавуваат некои нови симптоми поради што одредени пациенти бараат адекватен медицински надзор и мониторинг на нивната состојба. Типичните симптоми кај дури 35% и повеќе случаи, после акутната фаза вклучуваат замор, диспнеа, болки во градите и кашлица. Освен физички и не така мал број на болни имаат и психички тегоби, како анксиозност, депресија, симптоми слични на пост трауматско стресно нарушување. Некои симптоми исчезнуваат побрзо, после 2-4 недели, а некои можат да бидат присутни со месеци ( 4-6 месеци ). Важно е, со целни насоки да се посвети внимание на диспнеата, кашлицата, болката или било кој тип на нелагодност во градниот кош, прескокнувања на срцето, вртоглавица, слабост, нарушена когнитивна способност. Досега се регистрирани над 70 милиони потврдени случаи на инфекција со Ковид 19 ширум светот и повеќе од 1,5 милиони луѓе кои починале како последица на вирусот Ковид-19. Според статистичките податоци на британското Национално биро за статистика објавени во декември 2020, едно од 10 лица со оваа болест има симптоми на Ковид - 19 и повеќе од три месеци по нејзиното надминување. Има се повеќе такви случаи. Долготрајните последици на корона вирусот по здравјето на оние кои го прележале и понатаму се непознати. Студија објавена во август покажа дека скоро три четвртини од пациентите третирани во болниците биле со симптоми на Ковид - 19 дури и до три месеци после прележување на вирусот. Некои од нив изјавиле дека дури и секојдневните едноставни задачи како облекување, туширање, па дури и враќањето на работа им претставувале тешкотија. Терминот Long Covid (пролонгиран / долготраен

Ковид) сеуште не е признаен како официјален медицински термин. Се користи за да се опише состојбата на луѓето на кои не им поминуваат симптомите на вирусот подолго од временскиот период две недели, кој според СЗО е предвиден за да едно лице се зарази и ја прележи болеста. Луѓето со пост-ковид синдром, откако ќе го прележат вирусот, покрај кашлица, треска, губење на вкус и мирис, може да чувствуваат замор, отежнато дишење, болки во мускулите и зглобовите, губење на меморијата, недостаток на памтење, па дури и депресија. Иако страдаат од долгорочни симптоми, овие лица не се сметаат за заразни.

**Респираторната гимнастика вклучува вежби за:**

Абдоминално (дијафрагмално) дишење,

Градно (торакално) дишење и

Комбинирано абдоминално и торакално дишење

Издишувањето на воздухот или експириумот треба да е релаксиран, бидејќи при негово форсирање се зголемува турбуленцијата на воздухот во дишните патишта што може да доведе до појава на пречки во проодноста на дишните патишта; експириумот не треба да биде многу продолжен, бидејќи може да предизвика борба за здив со следното вдишување на воздухот и при длабоко вдишување на воздухот или длабок инспириум се препорачува само 3-4 пати наеднаш за да се избегне хипервентилација.

**Цел на истражувањето е**: да се одреди влијанието на респираторната гимнастика кај пациенти со пост – ковид синдром.

## 2. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

**1.** Извршено широко систематско пребарување на литература во базите на податоци PubMed, , Embase, и The Cochrane Library.

**2.** Првично, преку пребарувањето на базата на податоци се пронајдени 1222 пост-ковид систематски прегледи. Откако се исклучени дупликатните студии, останати се вкупно 1208 студии. Откако првите записи беа прегледани по наслов и апстракт, 42 статии се целосно оценети како подобни. Од нив, 2 статии се исклучени, бидејќи пријавиле клинички манифестации на пост – ковид синдром (PCS), но не се наведени податоци за пациентите. Оваа процедура остави 40 статии (11.196 пациенти) кои ги исполнуваа критериумите за вклучување и беа вклучени во квантитативната и квалитативната синтеза

**3**. Центрите за контрола на болести (CDC) спроведуваат анализи на податоците за пост Ковид симптоми од истражувањето на Бирото за попис на на домаќинствата во САД, спроведено во јуни и јули 2022 година: При пребарувањето во базите за податоци, откриени се повеќе групи на истражувачи кои ги проучуваат симптомите на пост - ковид синдром.

**4.** Juan-Manuel Anaya, Manuel Rojas, Martha L. Salinas, Yhojan Rodríguez, Geraldine Roa, Marcela Lozano,Mónica Rodríguez-Jiménez, Norma Montoya, Elizabeth Zapata, Post-COVID study group, Diana M. Monsalve, Yeny Acosta-Ampudia, and Carolina Ramírez-Santana, Juan-Manuel Anaya, Manuel Rojas, Martha L. Salinas, Yhojan Rodríguez, Geraldine Roa, Marcela Lozano,Mónica Rodríguez-Jiménez, Norma Montoya, Elizabeth Zapata, Post-COVID study group, Diana M. Monsalve, Yeny Acosta-Ampudia, and Carolina Ramírez-Santana даваат приказ на Серија на случаи и сеопфатен преглед на пост-ковид синдром.

**5.** Спроведен е систематски преглед на литературата и мета-анализа, следејќи ги упатствата на PRISMA. За анализа на податоците користени се униваријатни и мултиваријатни методи. Од вкупно 100 последователни пациенти, 53 биле жени, на просечната возраст од 49 години (IQR: 37,8-55,3), средното време на пост-ковид по првите симптоми е 219 дена (IQR: 143-258), а 65 пациенти се хоспитализирани заради акутен ковид-19.

**6**. Спроведена е вкрстена студија од 18-ти март до 20-ти мај 2021 година, во Одделението за пост-КОВИД, предводено од Центарот за истражување на автоимуни болести (CREA) во Clínica del Occidente во Богота, Колумбија. Пациенти постари од 18 години и претходно потврден SARS-CoV-2 со PCR во брис или спутум беа поканети доброволно да присуствуваат на одделот за пост-ковид. Беа оценети првите 116 последователни пациенти кои присуствуваа на одделението за пост-ковид.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

**1.** Според анализите на Центрите за контрола на болести (CDC) за пост Ковид симптоми, спроведено во јуни и јули 2022 година:

18–19% (скоро 1 од 5) од возрасните кои пријавиле дека некогаш имале СОВИД-19 во моментов имаат симптоми на долг КОВИД, дефинирани како симптоми кои траат 3 или повеќе месеци, а не биле присутни пред да се заболат од КОВИД-19.

8% (скоро 1 од 13) од возрасните (оние со и без претходна дијагноза COVID-19) моментално имаат пост-COVID состојби.

1,2–1,9% (најмалку 3–5 милиони) од возрасната популација на САД живееле со пост-COVID услови кои траеле најмалку 1 месец и кои ги ограничувале нивните секојдневни активности.
Жените имаат поголема веројатност од мажите да имаат пост-COVID состојби.
**2.** Систематски преглед на податоците собрани од пациенти хоспитализирани со САРС и респираторен синдром открива долгорочни компликации вклучувајќи депресивно расположение (10,5% од пациентите), несоница (12,1%), анксиозност (12,3%), раздразливост (12,8%), оштетување на меморијата (18,9%) и замор (19,3%).19
**3.** Мета-анализа на истиот сет на податоци покажува високи стапки на преваленца за посттрауматско стресно растројство (32,2%), депресија (14,9%) и анксиозни нарушувања (14,8%) за време на фазата после болеста.
**4.** Во Обединетото Кралство е комплетирана мала студија на случај која вклучува 127 пациенти (N = 127) со невролошки симптоми кои произлегуваат од Ковид-19 Истражувачите ја испитуват широчината на компликациите што го афектираат мозокот.[7]
**5.** Покрај акутната појава на променет ментален статус и новопојавена психоза, пријавени се Цереброваскуларни промени кај 62% од пациентите, а 31% доживеале изменет ментален статус поврзан со енцефалопатија со докази за воспаление на ЦНС. Мал дел од учесниците во студијата искусиле периферни невролошки симптоми.
**6.** Други истражувања направени преку сајтовите на социјалните медиуми како што се Facebook и Survivor Corps, презентираат слични наоди, вклучувајќи замор, болки во мускулите или телото, отежнато дишење, тешкотии со концентрирање, главоболка, психолошки ефекти и губење на мирис и вкус по закрепнувањето од Ковид -19.
**7.** Иако акутните ефекти на инфекцијата SARS-CoV-2 се широко опишани, долгорочните ефекти се многу малку разбрани. Колку поединци ќе имаат продолжени или нови симптоми по инфекцијата со вирусот не е познато.
**8.** Според д-р. Ентони Фаучи (Anthony Fauci, MD) директор на Националниот институт за алергија и заразни болести, ваквата презентација на симптоми е слична на синдромот на мијалгичен енцефаломиелитис/хроничен замор (ME/CFS). Истражувањето на етиологијата на ME/CFS може да обезбеди увид во пост-КОВИД синдром. **Синдромот на мијалгичен енцефаломиелитис**/хроничен замор е дефиниран од страна на Институтот за медицина како стекната, хронична мулти-системска болест која се карактеризира со значителен релапс по физички, когнитивен или емоционален напор од било кој вид. Болеста вклучува имунолошки, невролошки и когнитивни оштетувања, абнормалности на спиењето и автономна дисфункција, што резултира со значително функционално оштетување придружено со патолошки нивоа на замор.
**9.** Покрај физичките симптоми, може да се појават и ментални како анксиозност, заборавеност и тешкотии со концентрирање. Причината за ова е фактот што вирусот SARS-CoV-2 го напаѓа централниот нервен систем и на тој начин влијае на нивоата на допамин и серотонин кои се одговорни за добро или лошо чувство. Намалените нивоа на допамин и серотонин може да влијаат на чувството на зголемен замор.

## 4. ДИСКУСИЈА

Респираторната гимнастика има за цел активирање и зајакнување на респираторната мускулатура; Зголемување на подвижноста на градниот кош; Подобрување на проодноста на дишните патишта и продлабочување на дишењето; Стимулација на циркулацијата на крвта и превенција на кардиоваскуларниот и респираторниот систем; Превенција на хипотрофија на мускулите. Придобивки од респираторна гимнастика се подобрување и нормализирање на респираторната функција, воспоставување на рамнотежа меѓу дишењето и циркулацијата на крвта, подобра заситеност на организмот со крв и отстранување на јаглерод диоксидот, обновување на здравјето и работната способност на луѓето. Овие позитивни ефекти имаат големо значење за лицата со Пост – ковид Синдром во подобрување на нивниот квалитет на животот

## 5. ЗАКЛУЧОК

Резултатите од истражувањето покажуваат дека нарушувањето на функциите на дишењето при заболување на респираторниот систем кај пациенти со Covid-19 се поврзува со промени кои настануваат во механиката на дишењето кај пациентите. Со примена на респираторна гимнастика и вежбие за дишење се овозможува да се надминат респираторните проблеми кај повозрасната популација, и да се заштитат пациентите од компликации на Covid-19.
**Пулмоналната рехабилитација** и кинезитерапијата се интегрираат во целосниот пристап за лекување на пост - ковид пациенти со хронична респираторна инсуфициенција. Респираторната гимнастика е важна алка

во време на пандемија со Covid-19 на која треба да и се посвети големо внимание. Овој тип на вежби можат да бидат прилагодени за различни возрасни групи на популација, во согласно нивните коморбидитети.

**КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА**

Brugliera, L., Spina, A., Castellazzi, P. et al. (2020). Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. Eur J Clin Nutr.;74, 860–863.

Carf A, Bernabei R, Landi FGemelli. (2020). Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA.;324(6):603-605. doi:https:// doi.org/10.1001/jama..12603

Chippa V, Aleem A, Anjum F. (2022). Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. doi:https: //doi.org/10.1016/j.autrev.102527

Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. (2021). The "post-COVID" syndrome: how deep is the damage? J Med Virol. ; 93(2):673-674. doi:https://doi.org/10.1002/jmv. 26465

Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. (2020). Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ. 370:m3026.

Kristine Anne Scordo, Misty M. Richmond, Nancy Munro. (2021). Post–COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management. AACN Advanced Critical Care 32 (2): 188–194. https://doi.org/10.4037/aacnacc2021492

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med.27, 601–615.

National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Guid.* (2021). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19.

Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. (2020). Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. Med Hypotheses.144:110055. doi:/https://doi.org/10.1016/j.mehy.110055

Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. (2022). Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. Ther Adv Chronic Dis. 13:20406223221076890.

Wirth K, Scheibenbogen C. (2020). A unifying hypothesis of the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): recognitions from the finding of autoantibodies against B2-adrenergic receptors. Autoimmun Rev.19(6):102527.

# KINESITHERAPY AFTER SURGERY TREATMENT OF ANCLE FRACTURES

**Steliyana Valeva**
Trakia University, Medical College - Stara Zagora, Bulgaria, steliyana.valeva@trakia-uni.bg
**Nazife Bekir**
Trakia University, Medical College - Stara Zagora, Bulgaria, nazife.bekir@trakia-uni.bg

**Abstract**: The ankle joint is a kinetic linkage that allows the lower extremity to interact with the ground, a key requirement for gait and other activities of daily living. The ankle joint complex absorbs a force of approximately five times body weight during standing and normal walking and up to thirteen times body weight during activities such as running. The joints and musculotendinous structures of the ankle and foot are anatomically arranged to provide stability and mobility in the lower limb About 80% of the human population has ankle and foot complaints to some degree. Most of these pathologies can be avoided and cured with proper diagnosis, treatment and care of the foot. Ankle fracture is one of the most common fractures of the lower extremity - 9% of all fractures. Ankle fractures can be obtained by direct and indirect mechanisms Ankle fractures usually affect young men and older women, but under 50 years of age. People with ankle fractures can be divided into two groups: a younger and physiologically healthy group that breaks their ankles during sports or other activities and a group including older people who have sustained ankle fractures in low-energy trauma Ankle fractures are debilitating for patients, reducing their functional abilities and depending on the severity, for a different period of time. Ankle fractures can be treated conservatively or surgically depending on the type of fracture. Early rehabilitation after ankle fracture surgery is crucial for healing and avoiding complications. Early rehabilitation reduces and even avoids serious complications such as: deep vein thrombosis, muscle contracture, joint fusion and traumatic arthritis. In the early stage, kinesitherapy should focus on healing the tissue and reducing inflammation. Although recovery of physical function after ankle fracture is initially rapid (approximately 80% function at 6 months), recovery slows over time and remains incomplete 24 months after injury.
**Keywords**: ankle joint, fractures, kinesitherapy, functional recover

# КИНЕЗИТЕРАПИЯ СЛЕД ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ФРАКТУРИ В ОБЛАСТТА НА ГЛЕЗЕННА СТАВА

**Стелияна Вълева**
Тракийски университет, Медицински колеж – Стара Загора, България,
steliyana.valeva@trakia-uni.bg
**Назифе Бекир**
Тракийски университет, Медицински колеж – Стара Загора, България, nazife.bekir@trakia-uni.bg

**Резюме:** Глезенната става представлява кинетична връзка, която позволява на долния крайник да взаимодейства със земята, което е ключово изискване за походката и други дейности от ежедневието. Комплексът на глезенната става поема сила от приблизително пет пъти телесното тегло по време на стоеж и при нормално ходене и до тринадесет пъти телесното тегло по време на дейности като бягане. Ставите и мускуло-сухожилните структури на глезена и ходилото анатомически са устроени да осигурят стабилност и подвижност в долната част на долния крайник Около 80% от човешката популация има в някаква степен оплаквания от глезена и ходилото. Повечето от тези патологии могат да бъдат избегнати и излекувани при правилна диагностика, лечение и грижа за ходилото. Фрактурата на глезена е една от най-честите фрактури на долния крайник - 9% от всички фрактури. Глезенните фрактури могат да бъдат получени по директен и индиректен механизъм Фрактурите на глезена обикновено засягат млади мъже и по-възрастни жени, но под 50-годишна възраст. Хората с фрактура на глезена могат да бъдат разделени на две групи: по-млади и физиологично здрава група, която чупи глезените си по време на спорт или други дейности и група, включваща възрастни хора, които са получили фрактури на глезена при нискоенергийни травми Счупванията на глезена са инвалидизиращи за пациентите, като намаляват функционалните им възможности и в зависимост от тежестта, за различен период от време. Счупванията на глезена могат да се лекуват консервативно или оперативно в зависимост от вида на фрактурата. Ранната рехабилитация след операция на фрактура на глезена е от решаващо значение за заздравяването и избягването усложнения. Ранната рехабилитация намалява и дори избягва сериозни усложнения, като например: дълбока венозна тромбоза,

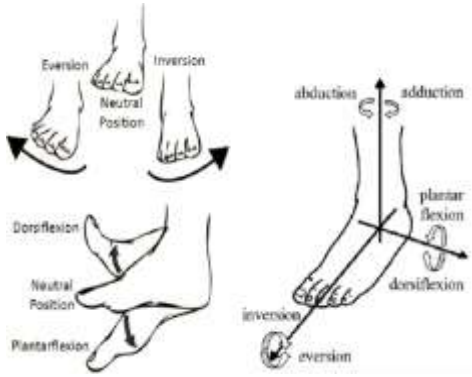
мускулна контрактура, срастване на ставите и травматичен артрит. В ранния етап кинезитерапията трябва да се съсредоточи върху заздравяване на тъканта и намаляване на възпалението. Въпреки че възстановяването на физическата функция след фрактура на глезена първоначално е бързо (приблизително 80% от функцията на 6 месеца), възстановяването се забавя с времето и остава непълно 24 месеца след нараняването.
**Ключови думи**: глезенна става, фрактури, кинезитерапия, функционално възстановяване

## 1.ВЪВЕДЕНИЕ

Комплексът на глезенната става се състои от долната част на крака и стъпалото и образува кинетичната връзка, позволяваща на долния крайник да взаимодейства със земята, което е ключово изискване за походката и други дейности от ежедневието. Въпреки че понася големи сили на натиск по време на походка, костната и лигаментна структура на глезена му позволява да функционира с висока степен на стабилност и в сравнение с други стави. (Brockett & Chapman 2016) Комплексът на глезенната става се състои от талокалканеална (субталарна), тибиоталарна (талокрурална) и напречно-тарзална (талокалканеонавикуларна) става.

Тези три стави работят съгласувано, за да осигурят координирано движение на задната част на стъпалото. Движението на задната част на стъпалото често се определя като движение в следните равнини: движение в сагиталната равнина (плантарна флексия - дорзифлексия), движение във фронталната равнина (инверзия - еверзия) и движение в напречната равнина (вътрешна ротация - външна ротация).Движенията са представени на фигура 1.

***Фигура 1. Движения в глезенна става.***




Изображението е от статия на Racu, C., & Doroftei, I. (2015). Preliminary mathematical model of a new ankle rehabilitation device. Journal of engineering studies and research, 21(2), 78

Ходилото трябва да бъде достатъчно ригидно, за да поеме обременяването при стоеж, с минимално мускулно участие. От друга страна при ходене и бягане трябва да може да се адаптира към неравностите на терена, да амортизира реакцията на опората, а при оттласкването да се превръща отново в ригиден лост.

Поради своята двойна функция -опорна и двигателна, е необходимо да притежава сложно съчетание между флексибилност и стабилност. (Uzunova, Mollova & Bekir, 2021)

Глезенна става или талокрурална става е обхванатa от тънка ставна капсула, подсилена от здрави колатерални лигаменти, които ограничават латералнията движения на талуса спрямо тибиофибуларната сглобка.

Трите основни фактора, които допринасят за стабилността на глезенните стави, са: (1) конгруентността на ставните повърхности при натоварване на ставите, (2) статичните лигаментни ограничения и (3) мускулно-сухожилните единици, които позволяват динамична стабилизация на ставите.

Стабилността се осигурява от три групи връзки.

Проприорецепцията на глезена играе важна роля за установяването и поддържането на функционална стабилност на ставите.

Проприорецепцията на глезена предоставя съществена информация, за да се даде възможност за регулиране на позициите на глезена и движенията на горната част на тялото, за да се изпълняват успешно сложните двигателни задачи, изисквани в елитния спорт. (di Giulio et al., 2009)

Както контролът на баланса, така и проприоцепцията на глезена са отрицателно свързани с наранявания на глезена. (Witchalls et al , 2012)

Глезенните фрактури могат да бъдат получени по директен и индиректен механизъм. При директния механизъм фрактурата се получава на мястото на въздействие на външната сила, докато при индиректния въздействието на силата е далеч от мястото на фрактурата.
Механизмът на получаване на глезените фрактури е добре описан от Lauge-Hansen. Съвременното лечение на глезенните фрактури се базира на разбирането на тези механизми. (Ставрев и др., 2012)
4-те основни категории на класификацията на Lauge-Hansen (фигура 2.)

A) супинаторно-външноротаторна фрактура
B) супинаторно – аддукторна
C) пронаторно – външноротаторна
D) пронаторно – аддукторна

***Фигура 2. Класификация на Lauge-Hansen***

Magee, D. J. (2014). Orthopedic physical assessment-E-Book. Elsevier Health Sciences

.

Счупванията на глезена могат да се лекуват консервативно или хирургично в зависимост от вида на фрактурата.

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Беше проведено проучване във връзка с написването на дисертация на тема „Функционални резултати и постоперативна рехабилитация при фрактури в областта на глезенна става“. Проучването беше проведено в следните база данни: Google scholar, PubMed, Researge gate, Science Direct и други.

## 3. ДИСКУСИЯ

Фрактурата на глезена е една от най-честите фрактури на долния крайник - 9% от всички фрактури. Фрактурите на глезена обикновено засягат млади мъже и по-възрастни жени, но под 50-годишна възраст.
Тежестта на фрактурата на глезена може да се определи и класифицира в три групи: унималеоларна, бималеоларна и трималеоларна. Бималеоларните и трималеоларните фрактури имат сходни резултати по отношение на проведената рехаблитация, докато унималеоларните фрактури показват значително по-различни резултати. (Segal et al, 2014)
Няколко проучвания разглеждат разликите между групите по тежест по отношение на функционалните резултати и показват противоречиви резултати. Някои от тях стигат до заключението, че класификацията на тежестта на фрактурата е стабилен предиктор на функционалния изход след операцията. (Hancock et al. 2005)
Според Egol и кол. видът на фрактурата не оказва влияние върху функционалното възстановяване. (Egol et al., 2006)
Ние смятаме че, продължителността на възстановяването зависи от тежестта на фрактурата и от качеството на костта. Качеството на костта зависи от количеството на Витамин D - противоревматичен витамин - пряко свързан с калциевия и фосфатния метаболизъм и образуването на костите. (Dobreva, Teneva & Trencheva, 2019)
Ниските стойности на Витамин D в организма водят до остеопороза, остеомелация, мускулна слабост, болка, ревматоиден артрит, рахит, чести спортни травми (Teneva, Staneva, Dobreva & Sherletova, 2017), както и до по-бавно зарастване на фрактурите.
Счупванията на глезена са инвалидизиращи за пациентите, като намаляват функционалните им възможности, в зависимост от тежестта, за различен период от време.

Въпреки че възстановяването на физическата функция след фрактура на глезена първоначално е бързо (приблизително 80% от функцията за 6 месеца), възстановяването се забавя с времето и остава непълно 24 месеца след нараняването. (Beckenkamp et al, 2014)

Хирургичното стабилизиране на фрактура на глезена изисква седмици до месеци имобилизация и това води до значителна мускулна атрофия и функционални ограничения. Обездвижването причинява значително мускулно ремоделиране, включително загуба на миофибриларни протеини, промени в метаболитните ензимни активности и съдови и неврални промени.

Въпреки че може да се очаква известна степен на скованост, повечето пациенти възстановяват пълната си активност след заздравяване на тези фрактури. (Bugler et al, 2012)

Остатъчните ефекти от нараняване включват нарушена проприоцепция със загуба на равновесие, нарушен постурален контрол и усещане за позицията на ставите и промяна в активността на мускулното вретено. (Kwok, 2020)

Травмите на глезена често водят до разрушаване на мускулите и сухожилията със свързано увреждане на присъщите механорецептори (Röijezon et al., 2015), което пагубно променя качеството на проприоцептивната информация, необходима за контрол на баланса.

Нерехабилитирана, нарушена проприоцепция на глезена след нараняване на глезена може впоследствие да доведе до дългосрочно влошаване на постуралния контрол и контрола на равновесието. С ранна рехабилитация тези нежелани ефекти могат да бъдат предотвратени. (Lin et al, 2012)

Ранната рехабилитация след операция на фрактура на глезена е от решаващо значение за заздравяването и избягването усложнения. (Ni et al, 2022)

Поради сложната анатомия на глезенна става стандартизирана програма за кинезитерапия не е описани досега.

При лечение на наранявания на дисталния край на подбедрицата, глезена и стъпалото, рехабилитаторът трябва да вземе предвид функционалните ограничения в целия долен крайник. Такива ограничения обикновено са намален обем на движение, намалена мускулна сила и издръжливост, както и нарушена проприоцепция и нервно-мускулен контрол. (Magee, Zachazewski, Quillen & Manske, 2015)

Първоначално лечението трябва да се съсредоточи върху заздравяване на тъканта и намаляване на възпалението. (Magee, Zachazewski, Quillen & Manske, 2015)

След дълъг период на обездвижване, обема на движение в ставите на глезена и стъпалото често се ограничава. Причината за намаления обем на движение трябва да се установи преди се полагат усилия за възстановяването му.

Трябва да се работи за засилване на мускулите на стъпалото и глезена, както и на мускулите около тазобедрена и колянна стави. Преди да се премине към изотонични контракции е важно да се постигне адекватен нервно-мускулен контрол върху волевата изометрична контракции. (Magee, Zachazewski, Quillen & Manske, 2015)

След постигане на волеви контрол, изотоничните упражнения в отворена кинетична верига изпълнявани в една става, може да започнат. След адекватен нервно-мускулен контрол и сила могат да се започнат упражнения в затворена кинетична верига. Упражненията в затворена кинетична верига са съвместими с функционалните дейности (напр. ходене, клякане, изкачване на стълби) и включват всички стави на долния крайник. Повечето упражнения в затворена кинетична верига са многоставни.

Включването на нови упражнения трябва да става бавно и внимателно. В последните етапи на рехабилитацията ексцентричните упражнения и контролирана плиометрия играят важна роля за възвръщане към нормална дейност.

МАНУАЛНА ТЕРАПИЯ

Мануалната терапия е едно от средствата на кинезитерапията, което може да се приложи при рехабилитацията на следфрактурните състояния в областта на глезенна става.

Мануалната терапия може да намали болката и сковаността на ставите след травма, като по този начин позволява по-ранно връщане към дейностите от ежедневния живот.

В проучване на Parashkevova, Deleva е установено, че разработената от тях физиотерапевтична програма от специални упражнения в комбинация с мануални мобилизационни техники има благоприятен ефект за възстановяване на артрокинематиката на глезенно-ходилния комплекс. Това позволява на пациентите да се върнат напълно към ДЕЖ. (Parashkevova & Deleva, 2022)

ЕЛАСТИЧНО СЪПРОТИВЛЕНИЕ

Според Николава, А. упражненията с еластично съпротивление дават неограничени възможности за изпълнението на множество различни движения срещу съпротивление във всички равнини (фронтална/

трансверзална/сагитална). Това твърдение е базирано на биомеханични и клинични проучвания, които дефинират метода като „идеален“ терапевтичен. (Николова, 2016)
Разнообразието и лесното им изпълнение в домашни условия е предимство пред останалите методи. Освен това при тях не се провокира болка, постоперативният оток се повлиява по-бързо, като пациентите възстановяват функционалните си възможности за по-кратки периоди, което е основен фактор за възвръщане към ежедневните дейности, работа, спорт, хоби. Не на последно място по значение, това е един финансово достъпен метод. (Николова , Йорданов , 2013)
Съпротивителни упражнения с ленти са особено полезни за засилване на мускулите около глезена, при условие че движението се извършва по контролиран начин.
Прогресивната тренировъчна програма за съпротивление с еластична лента ефективно повишава физическия капацитет. (Lee et al, 2021)
ЕРГОН ТЕХНИКА
В проучване на Nikolaev, Gramatikova и Mitova е установено, че приложението на IASTM има по-добър ефект при възстановяване на обема на движение на глезена на пациенти с бималеоларна фрактура на глезенната става, в сравнение с конвекционната кинезитерапия, прилагана в контролната група. (Nikolaev, Gramatikova & Mitova, 2021)
KINESIOTAPING
В проучване на Lee, 2017 е доказано,че апликацията с кинезиологична лента подобрява постуралния контрол върху нестабилни повърхности без промени в ОД на глезена. (Lee, 2017)
Граматикова установява ефективността на кинезиотейпа при пациенти след реконструкция на ПКВ и препоръчва прилагането му и при други увреди. (Граматикова,2014)
УПРАЖНЕНИЯ ЗА ПРОПРИОРЕЦЕПЦИЯ
Баланс и постурален контрол са важни компоненти на двигателната ефективност и участват в почти всяко движение, което е изпълнени в живота. (Sazdova, 2019)
Примери за проприоцептивно обучение за глезенната става включват балансиране на един крак със затворени очи, балансиране върху балансборд и балансиране на един крак, докато изпълнявате задачи като хващане или хвърляне на топка. (Zuckerman et al, 2016)
Доказано е, че няколко седмици тренировки с баланс борд подобряват проприоцепцията на глезена и контрола на баланса при спортисти, студенти и възрастни хора със или без нестабилност на глезена. ( Guo et al., 2014); В проучване на Sazdova, 2019 се предполага, че специализираните проприоцептивни упражнения могат да подобрят както статичното, така и динамичното равновесие. Физиологичните и клиничните ползи от тренировката за равновесие могат да се използват за подобряване на спортните постижения и за намаляване на нивото на увреждане на долните крайници наранявания. (Sazdova, 2019) Упражненията за подобряване проприоцепцията и баланса ще бъдат най-полезни когато се провежда на всеки крак.

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промените при травми в областта на глезенна става често водят и до в промените нагоре по кинетичната верига. Кинезитерапията при на травми в областта на глезенна става е предизвикателство и изисква да насочим вниманието си към възстановяване на обема на движение, силата, баланса, проприорецепцията и функционалните дейности. Все още в научната литература няма консенсус относно най-подходящите рехабилитационни мероприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

Brockett, C. L., & Chapman, G. J. (2016). Biomechanics of the ankle. *Orthopaedics and trauma*, *30*(3), 232-238.
Bugler, K.E., White, T.O. and Thordarson, D.B. (2012) Focus on Ankle Fractures. The Journal of Bone and Joint Surgery, 94, 1107-1112; 132.
Di Giulio, I., Maganaris, C. N., Baltzopoulos, V., & Loram, I. D. (2009). The proprioceptive and agonist roles of gastrocnemius, soleus and tibialis anterior muscles in maintaining human upright posture. The Journal of physiology, 587(10), 2399-2416.
Dobreva, I., Teneva, P., & Trencheva, V. (2019). INFLUENCE OF SUNSHINE ON THE SERUM LEVELS OF VITAMIN D. KNOWLEDGE - International Journal, 31(4), 1081–1085. https://doi.org/10.35120/kij31041081d
Egol, K. A., Tejwani, N. C., Walsh, M. G., Capla, E. L., & Koval, K. J. (2006). Predictors of short-term functional outcome following ankle fracture surgery. JBJS, 88(5), 974-979.

Guo, L. Y., Yang, C. P., You, Y. L., Chen, S. K., Yang, C. H., Hou, Y. Y., & Wu, W. L. (2014). Underlying mechanisms of Tai-Chi-Chuan training for improving balance ability in the elders. Chinese journal of integrative medicine, 20(6), 409-415.

Hancock, M. J., Herbert, R. D., & Stewart, M. (2005). Prediction of outcome after ankle fracture. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 35(12), 786-792.

Kwok, S. E., & Bird, L. (2020) Injury Consequences. Available from https://www.scape.sg/wp-content/uploads/2020/09/28-Sept_How-do-we-know-when-we-are-ready-to-return-to-dance-after-an-injury-1.pdf [last accessed 13.05.2022]

Lee, Y. H., Lee, P. H., Lin, L. F., Liao, C. D., Liou, T. H., & Huang, S. W. (2021). Effects of progressive elastic band resistance exercise for aged osteosarcopenic adiposity women. Experimental gerontology, 147, 111272. https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111272

Lee, S. M., & Lee, J. H. (2017). The immediate effects of ankle balance taping with kinesiology tape on ankle active range of motion and performance in the Balance Error Scoring System. Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine, 25, 99–105. https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2016.08.013

Magee, D. J., Zachazewski, J. E., Quillen, W. S., & Manske, R. C. (2015). Pathology and intervention in musculoskeletal rehabilitation (Vol. 3). Elsevier Health Sciences

Nikolaev, N., Gramatikova, M., & Mitova, S. (2021). EFFECT OF ERGON IASTM TECHNIQUE ON RANGE OF MOTION IN PATIENTS WITH BIMALEOLAR FRACTURE. KNOWLEDGE - International Journal, 47(4), 717–722. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4844

Ni, M., Sun, T., Zhang, T., Jin, J., & Song, Y. (2022). Quantitative initial safety range of early passive rehabilitation after ankle fracture surgery. Injury, 53(6), 2281-2286

Parashkevova, P., & Deleva, R. (2022). Functional recovery after surgically treated fractures of the ankle joint. Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers, 28(1), 4207-4210.

Röijezon, U., Clark, N. C., & Treleaven, J. (2015). Proprioception in musculoskeletal rehabilitation. Part 1: Basic science and principles of assessment and clinical interventions. Manual therapy, 20(3), 368-377.

Sazdova, Lyubomira. (2019). EFFECT OF PROPRIOCEPTIVE TRAINING EXERCISES ON BALANCE IN HEALTHY INDIVIDUALS. 543-546. 10.37393/ICASS2019/101.

Segal, G., Elbaz, A., Parsi, A., Heller, Z., Palmanovich, E., Nyska, M., ... & Kish, B. (2014). Clinical outcomes following ankle fracture: a cross-sectional observational study. Journal of foot and ankle research, 7(1), 1-7.

Teneva, P., Staneva, M., Dobreva, I., & Sherletova, R. (2017). BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM, OSTEOPOROSIS PREVENTION AND PROPHYLACTICS. KNOWLEDGE – International Journal, 20(4), 1709–1712. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/3905

Uzunova, A., Mollova, K., & Bekir, N. (2021). THE FLAT FOOT - CAUSES AND CONSEQUENCES. KNOWLEDGE - International Journal, 43(4), 799–802. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/457

Witchalls, J. B., Waddington, G., Adams, R., & Blanch, P. (2014). Chronic ankle instability affects learning rate during repeated proprioception testing. Physical Therapy in Sport, 15(2), 106-111.

Zuckerman, S. L., Wegner, A. M., Roos, K. G., Djoko, A., Dompier, T. P., & Kerr, Z. Y. (2018). Injuries sustained in National Collegiate Athletic Association men's and women's basketball, 2009/2010–2014/2015. British journal of sports medicine, 52(4), 261-268.

Граматикова, М. (2014). Приложение на кинезиотейп след колянна хирургия. Научни трудове на Русенския университет. 53 (8.1). с.67-73

Николова А., Йордан Й., (2013), Увеличаване обема на движение и мускулна сила чрез приложение на еластично съпротивление след вътреставни фрактури на лакътната става. Списание „Военна медицина“ , бр.3-4, стр.49-51. София

Николова А., (2016), Вътреставни фрактури на дистален хумерус. Проблематика. ПНУ с еластично съпротивление, Пилатес машини и кинезиотейпинг. Ефективни ли са в комбинация? Списание „Медицина и спорт“, бр. 1-2/2016, стр. 38-41, год. XII. София

Ставрев, Димитриев, Трендафилов Катедра по ортопедия и травматология, МУ-Пловдив, (2012), Фрактури на глезенната става и ходилото http://www.anatomy.plcnet.org/files/Clinical_Anatomy/Winter_Term_2012/GLEZEN_lekciq.pdf

# PROPRIOCEPTIVE TRAINING IN THE COMPLEX FUNCTIONAL RECOVERY AFTER LATERAL ANKLE SPRAIN

**Lyubomira Sazdova**
National Sports Academy "Vassil Levski", Sofia, Department of "Theory and methods of kinesitherapy", Bulgaria, l_sazdova@abv.bg

**Abstract:** The lateral ankle sprain is one of the most common injuries, especially in competitive sports and recreational activities, and often leads to residual symptoms, such as pain, subjective instability, loss of function, repetitive injury and risk of developing chronic ankle instability. One of the most effective methods of improving the dynamic stabilization and the complex function of the ankle is proprioceptive training. The aim of this report is to present a physiotherapeutic program for functional recovery, with an emphasis on proprioception and balance training, and to evaluate its effectiveness on static and dynamic postural control in patients with lateral ankle sprain. Material and methods: Nine patients (mean age 25,6 years) with grade II lateral ankle sprain, treated non-operatively participated in the study. The specialized physiotherapeutic program included exercises and techniques for reactivation of the fibular muscles, and balance and proprioceptive training, performed on unstable surfaces. The progression was made by moving from non-weight-bearing to weight-bearing position, and by decreasing the base of support from bilateral to unilateral stance on the affected lower limb. Patients were challenged by incorporating trunk perturbations, head, upper and lower extremity movements, as well as functional activities, performed on unstable surfaces. The functional outcome and static and dynamic postural balance control were assessed using static (One-leg stance) and dynamic (Y balance test) balance tests. Results: The baseline One leg stance and Y balance test measures of our patients showed in general diminished static balance and impaired dynamic postural control. The results of the last follow up after 8 weeks of proprioceptive training showed a statistically significant improvement in all the investigated indicators, but a presence of a certain deficit was found in the assessment of both static and dynamic stabilization. In order to achieve optimal functional results, the implementation of specialized proprioceptive training should continue until the functional deficit is completely overcome. Conclusion: Early inclusion of a specialized individualized physiotherapy and training of the proprioception and dynamic stabilization could successfully reduce the deficit in neuromuscular control and static and dynamic balance. The proprioceptive training should start as early as possible, should be individualized according to functional limitations and arthrokinematic changes of the whole kinetic chain of the injured lower limb and patients' capabilities, and designed to provide successful return to previous functional level of activity and participation in recreational and sports activities.
**Keywords**: ankle sprain, physiotherapy, proprioceptive training, balance tests.

## 1. INTRODUCTION

The lateral ankle sprain (LAS) is one of the most common injuries, especially in competitive sports and recreational activities, and often leads to residual symptoms, such as pain, subjective instability, loss of function, repetitive injury and risk of developing chronic ankle instability. The disruption of the ligaments and other joint connective and soft tissues during the initial trauma, damages the afferent mechanoreceptors, which leads to reduction and alterations in the quality of proprioceptive information (Herb, Hertel, 2014; Röijezon et al., 2015). The decreased kinesthetic awareness and altered neuromuscular activation and proprioception often results in long-term deterioration of postural and balance control, functional instability, alterations in gait and elevated risk of recurrent injury (Han et al., 2015; Punt et al., 2015). Impaired neuromuscular control at time of the injury, muscular imbalance and residual deficit in proprioception may contribute to the development of chronic ankle instability (CAI) (Chen et al., 2019). One of the most effective methods of improving the dynamic stabilization, balance control and and the complex function of the ankle is proprioceptive training.

Proprioception is the one's ability to perceive the joint position and movements, and is a part of the multisystem process of balance and postural control. Sensory signals and information from the proprioceptors regarding body position, musculosekeletal activity, visual feedback, and other inputs provides the nervous system information required for better control of movement (Ferlinic et al., 2019), and for maintaining the balance during daily activities and sport performance (Sefton et al., 2011).

Individuals with ankle instability have deficits in their balance and postural control, and the deficit appear to exist regardless of whether balance is assessed with static or dynamic tests (Arnold et al., 2009). In the literature have shown that patients with LAS and CAI have poor postural control and altered motor neuron strategies (Alghadir et

al., 2020 Aman et al., 2015; Hertel, 2008; Lin et al., 2010; McKeon & Hertel, 2008; Sierra-Guzmán et al., 2018; Wells, 2019).

## 2. PURPOSE

The study aimed to present a physiotherapeutic program for functional recovery, with an emphasis on proprioception and balance training, and to evaluate its effectiveness on static and dynamic postural control in patients with lateral ankle sprain.

## 3. MATERIAL AND METHODS

Nine patients (mean age 25.6 years, range 20-39) with grade II lateral ankle sprain (LAS), treated non-operatively participated in the study. All patients meet the inclusion criteria: unilateral LAS, treatment with functional immobilization, no history of previous ankle sprains. Exclusion criteria were: grade III LAS, fractures, systematic diseases, neurological diseases, or any other impairments of the affected lower extremity (history of ACL reconstruction, ets.). All participants were active, but not professional athletes. All subjects provided written informed consent to participate in the study.

The specialized physiotherapy program started as soon as patients tolerated. Once the pain and swelling were controlled exercises and techniques for neuromuscular reactivation and strengthening of the fibular muscles were included. To avoid uncontrolled and painful movements of the ankle resistive exercises started with dynamic isometrics with Therabands. When the patients demonstrated good movement control resistive isotonic exercises were added. Regardless the emphasis in training was on fibular muscles, because of the inversion mechanism of the injury, to develop better control and dynamic stabilization all ankle muscles were trained, with accent on the eccentric phase of the exercises.

The proprioceptive program was included as early as possible, and its application was tailored to the type of trauma, the degree of damage and the regeneration process of the affected ligaments and soft tissues. Although following general rules of progression, summarized by Bellows & Wong (2018), proprioceptive training was individualized for each patient as progress was not only determined by time frames, but also by participants' functional capabilities to maintain good balance and postural control during exercises.

Proprioceptive training started from non-weight bearing position, with exercises for kinesthetic - joint position and movement sense. To activate postural mechanisms, exercises on soft and unstable surfaces (such as Gym ball, stability Theraband trainers, foam steps, balance air pads, and balance boards, etc.) were used. At first exercises were performed from non-weight bearing position (sitting on a Gym ball) and gradually progressed to weight bearing (standing) position. From these positions body perturbations and head, trunk, upper and lower limbs movements were included, and the goal of each exercise was to be performed with appropriate postural stabilization. To challenge the patients resistive exercises with Therabands were added, and the vector and degree of the resistance being selected according to the patients' capabilities. The exercises progressed by decreasing the base of support from bilateral to unilateral stance on the affected lower limb (as soon as ankle was pain free with loading), and from full foot support to toe support (where the ankle is in a position of joint relaxation/ less stable position, in which the dynamic stabilization is of great importance). To add additional difficulty and to challenge the patients all exercises were performed on unstable surfaces with different grade of instability. Initially all exercises were implemented in front of a mirror for better visual feedback and gradually the visual control was limited by performing exercises without a mirror. To challenge the proprioception and balance control, visual system was excluded by performing the exercises with eyes closed.

Once the patients demonstrated good static and dynamic balance, proprioceptive training progressed by incorporating functional activities and sport specific tasks – forward and lateral lunges, mini squats, steps up/ down, walking with change the directions. All exercises were performed on soft or unstable surfaces with both affected and unaffected lower limbs, and for additional difficulty Theraband resistance on lower limbs was added. Walking forward, sideways and backward on proprioceptive paths with steps with different size and degree of stability was also included. Simple plyometric exercises and running drills training started at the end of the training program in some patients, if no symptoms were provoked and if patients demonstrated good balance and dynamic stabilization of the ankle, but more demanding functional exercises were postponed until after full healing has taken place. To obtain good neuro-muscular control, sufficient to practice sport activities, more prolonged and sport specific proprioceptive training is needed.

The participants performed the proprioceptive program 4-5 times per week with duration 35-45 min.

To assess the effect of the proprioceptive training program and the static and dynamic postural balance One-leg stance (OLS) test and Y-balance test (YBT) were used.

To evaluate static balance (OLS), the participants were asked to stand on one leg, hands resting at the waist level. The test was performed with eyes closed. OLS duration was measured in seconds (sec), and 30 sec was accepted as a norm.

The Y balance test (shortened version of the Star Excursion Balance Test) was used for assessment of the dynamic postural balance abilities. While maintaining single leg stance, the subject was asked to reach with the free limb in the anterior, posteromedial, and posterolateral directions, in relation to the stance foot. The greatest successful reach distance (cm) for each direction was used for analysis of the reach distance in each direction (Pliski et al, 2009).

All patients were tested on the 1st month and after 8 weeks of proprioceptive training. Means and standard deviations were calculated for each of the investigated indicators. A dependent-sample *t*-test was used to determine if there was a difference between initial and post-training results, and the significance level was considered at $\alpha<.05$.

## 4. RESULTS

The baseline OLS and YBT measures of our patients showed in general diminished static balance and impaired dynamic postural control.

The statistical results of OLS are presented in Table 1. The data of the initial examination of OLS test demonstrated difficulties in maintaining the equilibrium, with relatively low values and mean score for the injured lower limb of 8.12±2.44 sec. After 8 weeks of supervised specialized proprioceptive training statistically significant improvement ($\alpha<.001$) was established, and the result reached mean value of 21.06±5.57 sec. (Table 1). Despite the improvements, the results do not reach those of healthy individuals and the norm of 30 sec.

***Table 1. Statistical results of One Leg Stance Test of the affected lower limb.***

| | 4 week | | 12 week | | $\Delta X$ | *t* | α |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | *S* | $\bar{x}$ | *S* | | | |
| OLS | 8.12 | 2.44 | 21.06 | 5.57 | 12.94 | 8.77 | α<.001 |

*Legend:* $\bar{x}$ - mean value in sec.; *S* – standard deviation; $\Delta X$ – mean difference; *t* – Student's t-test ; α – significance level.

Statistically meaningful improvement and strong effect size ($\alpha<.001$) was also found in the dynamic balance assessment of our patients, confirmed by the improvement of all three reach distances of YBT. The lowest initial results were found in the anterior reach, where the average value before the proprioceptive training was 49.87±4.95 cm, and the highest mean score was found in posteromedial direction – 62.77±3.56 cm. The data from the first examination of the reach distance in posterolateral direction showed mean score of 59.7±3.21 cm.

***Table 2. Statistical results of Y-Balance test of the affected lower limb.***

| YBT Reach distance | 4 week | | 12 week | | $\Delta X$ | *t* | α |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | *S* | $\bar{x}$ | *S* | | | |
| Anterior | 49.87 | 4.95 | 57.81 | 4.77 | 7.94 | 5.43 | α<.001 |
| Posteromedial | 62.77 | 3.56 | 71.13 | 4.48 | 8.36 | 4.39 | α<.001 |
| Posterolateral | 59.7 | 3.21 | 67.42 | 3.79 | 7.72 | 4.43 | α<.001 |

*Legend:* $\bar{x}$ - mean value in cm; *S* – standard deviation; $\Delta X$ – mean difference; *t* – Student's t-test ; α – significance level.

At the last follow-up, after 8 weeks of proprioceptive practicing, the highest increase was found in the posteromedial direction (d=8.36), and the sequence of the results was the same, with the highest average value in posteromedial direction (71.13±4.48), followed by posterolateral (67.42±3.79) and anterior direction (57.81±4.77).

## 5. DISCUSSION

The initial examination of OLS and YBT of our patients confirm the statement that postural impairments are present in individuals with LAS. Poor results were mostly associated with impairment of the mechanoreceptors during the time of the injury, the feeling of instability, and presence of slight discomfort with weight bearing in single leg stance in some of the patients. After 8 weeks proprioceptive training a statistically significant improvement was found in both static and dynamic postural control tests.

Literature shows that balance training is an effective modality in the rehabilitation and prevention of recurrent sprain in patients with acute ankle sprain and CAI, and could be used as prophylaxis in sports practice.

The findings of a systematic review and meta-analysis of Bellows et al (2018) support the use of bracing and balance training to reduce the incidence and relative risk of ankle sprains in athletic populations, with or without a

prior sprain compared to no-treatment controls. Other systematic reviews showed that prophylactic balance and coordination training substantially reduce the risk of ankle sprain injuries in athletes, with a greater effect seen in those with a history of sprain (McKeon & Hertel, 2008; Manojlović, 2021; de Vasconcelos, 2018).

Early implementation of neuromuscular and proprioceptive training have proved its effectiveness in patients with LAS and CAI, resulting in significant improvement in ankle functional outcome measures, such as Foot and Ankle Disability Index (FADI), Foot and Ankle Ability Measure (FAAM), OLS, Star Excursion Balance Test (SEBT), and Y balance test (Grueva-Pancheva, 2021; McKeon et al., 2008; Wells et al., 2019), and reduces the prevalence of recurrent injury and functional instability (Postle et al., 2012; van der Wees et al., 2006; Zech et al., 2009).

Several studies indicate that balance training produces improvements in measures of both static and dynamic postural control in patients with CAI (Grueva-Pancheva, 2021; Jaber et al, 2018; Kidgell et al, 2007; McKeon, Hertel, 2008). In a systematic review of Webster & Gribble P (2010) authors concluded that functional rehabilitation intervention is associated with improved ankle stability for both postural control and self-reported function.

Alahmari et al (2021) found that 6 weeks of combined strengthening and proprioceptive training effectively improves stability, proprioception, balance, and self-reported functional outcomes in patients with CAI.

Based on the findings in the literature it becomes clear that neuromuscular and proprioceptive training is safe and effective and could be successfully implemented in patients with ankle sprains and CAI. However, some issues remain poorly discussed and further consideration is needed, such as when appropriate time to start proprioceptive training after acute ankle sprains is, what are the functional criteria to progress and how long the implementation of the proprioceptive training should continue.

In our patients proprioceptive training started as early as patients tolerated (within the 1st week after injury) by strictly observing the time frames and restrictions, related to the regeneration of the soft tissues and ligaments damaged during the initial trauma. Study of Wiebking et al. (2015**)** on anterior talofibular ligament (ATFL) strain have demonstrated that ATFL become taut when the ankle is placed into inversion, 12° plantar flexion, and 25° of internal rotation, so during the proliferative phase this position, inversion loading, especially in plantar flexion, and painful ankle movements were avoided. We believe that the early inclusion and correct selection of proprioception and balance training exercises, consistent with the process of regeneration of soft tissues damaged during trauma, are essential for the successful functional outcome. The early inclusion of proprioceptive training was effective and safe and no complications or exacerbation of symptoms have been found in our patients.

The effect of the application of proprioceptive training is indisputable, and most studies show research data on the effectiveness of 6-8 weeks of proprioceptive training, where a significant improvement in proprioception and balance is found, as demonstrated by static and dynamic balance tests (OLS, YBT, SEBT)

However is this period of training enough the deficit in proprioception and postural balance control to be overcome?

On the one hand, the application of proprioceptive training should continue until the results of the unaffected leg are reached. But in a systematic review, Wikstrom EA et al. (2010) found strong evidence that balance is bilaterally impaired after an acute LAS, and based on these findings authors suggest that the uninvolved limb should not be used as a reference for "normal balance" and patients with LAS should undergo balance training on both limbs.

On the other hand, the results of the balance assessment in healthy individuals could be used for comparison, but it is difficult to find appropriate match controls in terms of age, physical characteristics, functional requirements, according to lifestyle and practice of sports and recreational activities, etc.

We think that proprioceptive training should continue even after achieving a good functional level, sufficient to return to practicing sports and recreational activities from before the injury, as a prevention of recurrent ankle sprain, especially in individuals, which actively participated in sports and recreational activities.

## 6. CONCLUSION

The results of our study support the statement that early inclusion of a specialized individualized physiotherapy and training of the proprioception and the dynamic stabilization could successfully reduce the deficit in neuromuscular control and static and dynamic balance. The proprioceptive training should start as early as possible, should be individualized according to functional limitations and arthrokinematic changes of the whole kinetic chain of the injured lower limb and patients' capabilities, and designed to provide successful return to previous functional level of activity and participation in recreational and sports activities.

Further investigation examining the long-term effect of this proprioceptive training on larger contingent of patients with acute ankle sprain is warranted.

## REFERENCES

Alahmari, K.A., Kakaraparthi, V.N., Reddy, R.S. *et al.* (2021) Combined Effects of Strengthening and Proprioceptive Training on Stability, Balance, and Proprioception Among Subjects with Chronic Ankle

Instability in Different Age Groups: Evaluation of Clinical Outcome Measures. *JOIO* 55 (Suppl 1), 199–208. https://doi.org/10.1007/s43465-020-00192-6.

Alghadir AH, Iqbal ZA, Iqbal A, Ahmed H, Ramteke SU (2020). Effect of Chronic Ankle Sprain on Pain, Range of Motion, Proprioception, and Balance among Athletes. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jul 23;17(15):5318. doi: 10.3390/ijerph17155318. PMID: 32718066; PMCID: PMC7432694.

Altomare D, Fusco G, Bertolino E, Ranieri R, Sconza C, Lipina M, Kon E, Marcacci M, Bianchini L, Di Matteo B. (2022). Evidence-based treatment choices for acute lateral ankle sprain: a comprehensive systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Mar; 26 (6), pp. 1876-1884. doi: 10.26355/eurrev_202203_28333. PMID: 35363336.

Aman JE, Elangovan N, Yeh IL, Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: a systematic review. Front Hum Neurosci. 2015 Jan 28;8:1075. doi: 10.3389/fnhum.2014.01075. PMID: 25674059; PMCID: PMC4309156.

Arnold BL, De La Motte S, Linens S, Ross SE (2009). Ankle instability is associated with balance impairments: a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. May;41(5):1048-62. doi: 10.1249/MSS.0b013e318192d044. PMID: 19346982.

Bellows R, Wong CK. The effect of bracing and balance training on ankle sprain incidence among athletes: a systematic review with meta-analysis. Int J Sports Phys Ther. 2018 Jun;13(3):379-388. PMID: 30038824; PMCID: PMC6044595.

Chen ET, Borg-Stein J, McInnis KC. (2019). Ankle Sprains: Evaluation, Rehabilitation, and Prevention. *Curr Sports Med Rep*. Jun; 18 (6), pp. 217-223. doi: 10.1249/JSR.0000000000000603. Erratum in: Curr Sports Med Rep. Aug;18(8), pp. 310. PMID: 31385837.

de Vasconcelos GS, Cini A, Sbruzzi G, Lima CS (2018). Effects of proprioceptive training on the incidence of ankle sprain in athletes: systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 32(12):1581-1590. doi: 10.1177/0269215518788683. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29996668.

Ferlinc A., Fabiani E., Velnar T., & Gradisnik L. (2019). The Importance and Role of Proprioception in the Elderly: a Short Review. Mater Sociomed, 31, 219-221.

Grueva-Pancheva T. (2021). Effect of proprioceptive training on postural balance in patients with chronic ankle instability. *Journal of Physical Education and Sport*, 21 (1), pp. 3 - 11, online ISSN: 2247 - 806X; p-ISSN: 2247 – 8051; ISSN - L = 2247 - 8051 © JPES DOI: 10.7752/jpes.2021.01001

Han J, Anson J, Waddington G, Adams R, Liu Y. (2015). The Role of Ankle Proprioception for Balance Control in relation to Sports Performance and Injury. *Biomed Res Int*. 2015:842804. doi: 10.1155/2015/842804. Epub 2015 Oct 25. PMID: 26583139; PMCID: PMC4637080.

Herb C. C., Hertel J. (2014). Current concepts on the pathophysiology and management of recurrent ankle sprains and chronic ankle instability. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*. 2(1), pp. 25–34. doi: 10.1007/s40141-013-0041-y.

Hertel J. (2008) Sensorimotor deficits with ankle sprains and chronic ankle instability. *Clinics in Sports Medicine*. 27(3), pp. 353–370. doi: 10.1016/j.csm.2008.03.006.

Jaber H, Lohman E, Alameri M, Bains G, Daher N (2018) The Effects of Open versus Closed Kinetic Chain Exercises on Ankle Joint Function in Athletes with Chronic Ankle Instability. J Athl Enhanc 7:2. doi: 10.4172/2324-9080.1000291

Kidgell, DJ., Horvath, DM., Jackson, BM., Seymour, PJ. (2007). Effect of six weeks of dura disc and mini-trampoline balance training on postural sway in athletes with functional ankle instability. *J Strength Cond Res*, 21(2):466-469.

Lin CW, Hiller CE, de Bie RA. (2010). Evidence-based treatment for ankle injuries: a clinical perspective. *J Man Manip Ther*. Mar; 1 8(1), pp. 22-8. doi: 10.1179/106698110X12595770849524. PMID: 21655420; PMCID: PMC3103112.

Manojlović Marko. The efficiency of proprioceptive training in preventing injuries to team athletes: A systematic review, EQOL Journal (2021) 13(2): 37-46.

McKeon, PO., Hertel, J. (2008). Systematic review of postural control and lateral ankle instability, part II: is balance training clinically effective? *J Athl Train*, 43(3):305-315.

McKeon, PO., Ingersoll, CD., Kerrigan DC, Saliba E, Bennett BC, Hertel J. (2008). Balance training improves function and postural control in those with chronic ankle instability. *Med Sci Sports Exerc*, 40(10):1810-1819.

Postle K, Pak D, Smith TO. (2012). Effectiveness of proprioceptive exercises for ankle ligament injury in adults: a systematic literature and meta-analysis. *Man. Ther*. 17, pp. 285–91. doi: 10.1016/j.math.2012.02.016. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22459604.

Punt IM, Ziltener JL, Laidet M, et al. (2015) Gait and physical impairments in patients with acute ankle sprains who did not receive physical therapy. PM R. 7, pp. 34–41. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.06.014. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24998405.

Röijezon U., Clark N. C., Treleaven J. (2015). Proprioception in musculoskeletal rehabilitation. Part 1: basic science and principles of assessment and clinical interventions. *Manual Therapy*. 20(3), pp. 368–377. doi: 10.1016/j.math.2015.01.008.

Sefton, JM., Yarar, C., Hicks-Little, CA., Berry, JW., Cordovam ML. (2011). Six weeks of balance training improves sensorimotor function in individuals with chronic ankle instability. J Orthop Sports Phys Ther, 41(2):81-9.

Sierra-Guzmán R, Jiménez F, Abián-Vicén J. (2018). Predictors of chronic ankle instability: Analysis of peroneal reaction time, dynamic balance and isokinetic strength. Clin Biomech (Bristol, Avon). 54:28-33. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.03.001. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29544201.

Wells B, Allen C, Deyle G, Croy T. (2019). Management of acute grade II lateral ankle sprains with an emphasis on ligament protection: a descriptive case series. *Int J Sports Phys Ther*. Jun;14(3), pp. 445-458. doi: 10.26603/ijspt20190445. PMID: 31681503; PMCID: PMC6816301.

Wiebking U, Pacha TO, Jagodzinski M. (2015). An accuracy evaluation of clinical, arthrometric, and stress-sonographic acute ankle instability examinations. *Foot and ankle surgery*:official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons. 21(1), pp.42-48.

Wikstrom EA, Naik S, Lodha N, Cauraugh JH. (2010). Bilateral balance impairments after lateral ankle trauma: a systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. Apr;31(4), pp.407-14. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.02.004. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20303759.

Zech A, Hübscher M, Vogt L, et al. (2009). Neuromuscular training for rehabilitation of sports injuries: a systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc*. 41, pp. 1831–41. e3181a3cf0d. PMID: 19727032.

# THE POSSIBILITIES OF IMPACT OF PHYSIOTHERAPY IN PATIENTS WITH POST-COVID SYMPTOMS. (RE)START FOR MIND AND BODY

**Kristiyan Stoychev**
Department of Kinesitherapy, Faculty of Public Health, Health Care and Sports, Southwest University "Neofit Rilski" – Blagoevgrad, Bulgaria
**Frosina Petroska**
Department of Kinesitherapy, Faculty of Public Health, Health Care and Sports, Southwest University "Neofit Rilski" – Blagoevgrad, Bulgaria

**Abstract**: The coronavirus leaves a lasting mark on health – in one way or another. Dealing with negative health effects, both physical and mental, presents a solid challenge for physiotherapy, rehabilitation and kinesitherapy professionals. As the natural course and pathophysiology of COVID-19 are not yet clear, close monitoring is needed for various sequelae in multiple organs that occur in post-COVID-19 syndrome [1]. The Covid infection affects the cardiovascular system, the nervous system, the musculoskeletal system and, with particular gravity, the respiratory system. The literature review presents the results of multiple observations of patients who recovered from COVID-19[1,3]. The most common symptoms are: general weakness, impaired cognitive functions, memory loss, depression, anosmia, dysgeusia, shortness of breath, cough, chest pain, abdominal pain, anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, less often - alopecia, skin rashes , and others [3.6]. Studies show that the elderly, people with disorders of the cardiorespiratory system, people suffering from diabetes or obesity, in a large percentage of cases develop severe forms of the disease [4,7]. It is extremely important to develop rehabilitation programs for these patients so that they can regain their physical strength and respiratory function and avoid the development of anxiety and depression. Despite the many works concerning the problem of physical recovery, psychoemotional rehabilitation seems to remain in the background. An often underestimated problem that needs to be given a lot of attention is the negative impact on the psycho-emotional state of the people. Immobilization resulting from reduced motor activity caused by the virus and/or self-isolation requires an eclectic rehabilitation program to improve quality of life. Many patients who have passed the covid-infection have residual symptoms that last more than six months. Evidence suggests that COVID-19 may have direct and indirect health effects, both in the short and long term [5,8]. POST- COVID-19 syndrome is defined as persistent symptoms and/or long-term complications that occur during or after corona infection, persist for more than 12 weeks, and cannot be explained by an alternative diagnosis [6,8]. It is proposed to distinguish between the post-COVID syndrome, developed after acute COVID-19 that lasts up to 12 weeks, and a prolonged variant of post-COVID clinical symptoms that last longer than 12 weeks, which should be distinguished from lingering COVID-19, its complications, and the consequences of intensive care [2]. Doctors who work on the subject are adamant that not enough attention is paid to the long-term consequences of the virus. It is necessary to improve not only the studies on the stages of the development of the disease, but also to give specific guidelines for the medical and rehabilitation care to be given to the victims [5]. Kinesitherapy finds very important role in the recovery process in post-covid patients, as a main tool for the prevention and rehabilitation of the damage caused by the virus in a functional and psycho-emotional aspect. Physiotherapy thanks to its eclecticism, has a complex effect on patients, and group activities have a proven psycho-emotional, toning effect which is a great combination for full recovery.

**Keywords:** Covid 19, physiotherapy, postcovid syndrome, recovery,

## 1. INTRODUCTION

**The aim of the present study** is the preparation and implementation of a physiotherapy protocol for group activities in adult patients who have passed Covid-19 and monitoring its effect.

## 2. MATERIALS AND METHODS

This experimental method of impact was test in the balneological center in the town of Sandanski. For a period of two months, the protocol was applied to 30 patients (5 groups of 6 people) aged between 61-72 years. Each of the participants met the requirements for participation in the program to avoid accidents. The protocol we developed includes: reflex-stimulating techniques, exercises in the form of games and exercises that improve endurance. The protocol was applied in each of the groups for 30 days, with two sessions (morning and afternoon), each lasting 30-35 minutes. We used different techniques for breathing exercises, general and specialized physical exercises and exercises with equipment. We also implemented fun activities such as dances, games and art sessions which lifted everyone's spirits and were a real energy booster for the rest of the programme. Before starting the 30-day program,

we administered the Flank-Stange test to each of the participants to see what is the condition of their respiratory system. It is a widely used test for establishing chest mobility, characterized by its accuracy and simplicity of use. We also applied ,,0-10 point mood scale'' (we asked the patients different questions about their life, their condition, expectations, ect. to determine the degree of satisfaction and general mental state. It is a very simple and easy way to shorten the distance between the physiotherapist and the patient, which makes the patients themselves relax and get into the essence of the rehabilitation program, following the instructions without distrust.

## 3. RESULTS

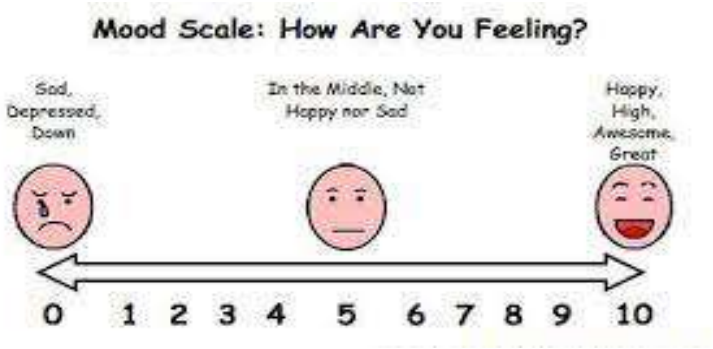
To evaluate and determine the functional status, at the end of the program we did the two tests again. In table 1 are the results of Flang-Shtange test.

***Table 1 Results of the Flang-Shtange test - Analysis of the results of the tracked indicator "chest mobility***

| | N | $\bar{X}$ | S | α |
|---|---|---|---|---|
| START | 30 | 22.14 | 4.056 | 0.262 |
| THE END | 30 | 22.18 | 4.058 | 0.268 |

The value of Asymp.Sig for the considered indicator is more greater than 0.05, which means that we can confirm that is there is a significant difference between values measured in the beginning and in the end of the experiment. The score on the mood rating scale was extremely satisfactory. At the end of the program, all participants reached a higher level on the scale and increased their level of independence thanks to exercise, mood, self-efficacy and social support, which were the main components in our program.

***Picture 1. 0-10 Mood Scale***




## 4. CONCLUSION

The obtained results of the conducted tests, as well as the feedback from the patients at the end of the program, give us the right to summarize that carefully dosed group activities had a beneficial effect in adult patients with post-covid symptoms. It is important to mention that the achieved results are also due to the markedly positive effect of the group activities. The outcome also demonstrate that the social support is the strongest tool against depressive symptomology in older adults, particularly when combined with positive exercise-induced mood states.

## REFERENCES

Jae Myung Cha, (2022), Post-Covid 19 Syndrome; doi=10.3904/kjm.2022.97.5.284
Nailya Asfandiyarova (2022), POST-COVID SYNDROME) doi:10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435
Yang, 2021- COVID-19 and Tuberculosis, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983927/
Juan-ManuelAnaya 2021, Post-COVID syndrome. (pp. 96-120). Cambridge: Cambridge University
Miglena Tsvetkova – Gaberska (202) ASSESSMENT OF PHYSIOTHERAPEUTIC POTENTIAL AND REHABILITATION OF PATIENTS POST COVID-19 INFECTION doi: 10.1186/s40945-022-00147-0
Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARSCoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*.;94:91-5.
Yushkovskaya, O. (2020). Examination and evaluation of a functional state of the cardiovascular, respiratory and vegetative nervous systems using functional tests, Physical rehabilitation and Sports medicine, *Odessa National Medical University*.

Zhelev, V. (2011). Physiotherapy Part four: Methods for functional research and evaluation in physiotherapy. *Avant-garde Prima.* Sofia. p.245 (in Bulgarian language).

Zhu, Y., Wang, Z., Zhou, Y., Onoda, K., Maruyama, H., Hu, C., & Liu, Z. (2020). Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patients with COVID-19 based on recommendations of World Confederation for Physical Therapy and National Association of Physical Therapy. *Journal of Physical therapy science*, 32(8): 545–549.

Simpson R, Robinson L. (2020) Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection. *Am J Phys Med Rehabil.* 99(6):470-4.

# APPLICATION OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN KINESITHERAPY IN RECOVERY OF TRAUMATIC INJURIES OF THE KNEE JOINT

**Nora Taneva-Georgieva**
Trakia University, Medical Faculty – Stara Zagora, Bulgaria, nora.taneva@trakia-uni.bg
**Ruska Paskaleva**
Trakia University, Medical Faculty – Stara Zagora, Bulgaria, ruska.paskaleva@trakia-uni.bg

**Abstract:** Kinesitherapy occupies an important place in the treatment of injuries in the area of the knee joint, the main task of which is to restore normal arthrokinematics and the supporting function of the limb. Despite the continuous updating of kinesitherapy programs, there is still no widespread application of innovative methods and technologies for the recovery of patients.
The aim of the current literature review is to present and analyze innovative methods and technologies applied in kinesitherapy to accelerate the recovery process in injuries to the knee joint.
The research methodology includes a systematic literature review (in the period 2010-2022) and extensive analysis of published scientific articles in specialized databases, electronic medical publications, scientific journals. A literature review was performed in the following databases: Web of science, Pub Med, Research Gate, Embase, Scopus, PEDro, Google Scholar. In the studied scientific literature, 1310 studies were found, referring to the application of kinesitherapeutic innovative methods for the recovery of injuries in the area of the knee joint. A Google Scholar search found 17,600 results regarding the use of kinesitherapy in knee arthroplasty.
Conclusions: The application of innovative technologies is not enough, which confirms the need to include them in kinesitherapy programs, improving the patient's quality of life and stimulating recovery processes.
**Keywords:** innovative technologies, kinesitherapy, knee joint, traumatic injuries.

# ПРИЛАГАНЕ НА ИНОВАЦИОННИ ТЕХНОЛОГИИ В КИНЕЗИТЕРАПИЯТА ПРИ ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА ТРАВМАТИЧНИ УВРЕДИ НА КОЛЯННА СТАВА

**Нора Танева-Георгиева**
Тракийски университет, Медицински факултет – Р. България, гр. Стара Загора,
nora.taneva@trakia-uni.bg
**Руска Паскалева**
Тракийски университет, Медицински факултет – Р. България, гр. Стара Загора,
ruska.paskaleva@trakia-uni.bg

**Резюме:** Кинезитерапията заема важно място при лечение на травмите в областта на колянна става, чиято основна задача е възстановяване на нормалната артрокинематика и опорната функция на крайника. Въпреки непрекъснатото актуализиране на кинезитерапевтичните програми все още не се наблюдава обширно прилагане на иновационни методи и технологии за възстановяване на пациентите.
Цел на настоящия литературен преглед е представяне и анализиране на иновационни методи и технологии прилагани в кинезитерапията за ускоряване на възстановителния процес при травми в областта на колянна става.
Методологията на проучването включва систематичен литературен обзор (в периода 2010 – 2022г.) и обширен анализ на публикувани научни статии в специализирани бази данни, електронни медицински издания, научни списания. Преглед на литературата е извършен в следните бази данни: Web of science, Pub Med, Research Gate, Embase, Scopus, PEDro, Google Scholar. В проучената научна литература са открити 1310 проучвания, отнасящи се за прилагане на кинезитерапевтични иновативни методики за възстановяване на травми областта на колянната става. Търсенето в Google Scholar открива 17 600 резултата, касаещи прилагане на кинезитерапия при ендопротезиране на колянната става.
Изводи: Приложението на иновативни технологии не е достатъчно, което потвърждава необходимостта от включването им в кинезитерапевтичните програми, подобряващи качеството на живот на пациента и стимулиращи възстановителните процеси.
**Ключови думи:** иновативни технологии, кинезитерапия, колянна става, травматични увреди.

**1. ВЪВЕДЕНИЕ**

Мекотъканните травми в областта на колянната става са едни от най-честите мускулно-скелетни наранявания при физически активните хора. Тези увреди нарушават механиката на ставата и опорната функция на долния крайник. Дългосрочните последици, които този тип травми крият са свързани с ранна поява на дегенеративни промени и трайна патологична походка.

Кинезитерапията заема важно място при възстановяването на пациентите и връщането им към предишните спортни дейности или пренасочване към друг вид спортна дейност с по-малък риск от повторни травми. Стандартната методика за рехабилитация включва прилагане на лечебен масаж (отточен или избирателен), пасивна и/или активна кинезитерапия, стречинг и мускулна релаксация за скъсените мускули, упражнения за възстановяване на равновесието и координацията, плиометрични упражнения, обучение в ходене с или без помощно средство, физикална терапия - електростимулации за слабите мускули и криотерапия. Подходът и подборът на средствата е строго индивидуален, съобразен с възрастта на пациента, индивидуалните му възможности и очаквания резултат. Цели се максимално бързо възстановяване на нормалната артрокинематика на коляното, адаптиране и връщане към предишните двигателни дейности и подобряване качеството на живот. Спазват се принципите за постепенно увеличаване на натоварването и системност на рехабилитационните процедури. Задачите, които изпълняват средствата на кинезитерапията са редукция на отока, болката, преодоляване на мускулния дисбаланс, борба с хипокинезията, увеличаване обема на движение в засегнатите стави и максимално възстановяване на цялостната функция на долния крайник. Правилно изграденият рехабилитационен алгоритъм осигурява повишена динамика на отделните възстановителни периоди и по-скорошно връщане към предишни спортни и професионални дейности.

Иновационните технологии и роботизираната рехабилитация имат все по-важна роля във възстановяването на пациенти с травми на ОДА, постигайки по-голяма функционална независимост на пациента. (Koch U., Petermann F., 2011) Осигурява се прецизно дозиране и увеличаване на обременяването върху заздравяващите структури, без риск от претоварване. Все още в кинезитерапевтичните програми липсват високотехнологични методи и средства за максимално бързо възстановяване на пациента. [7]

***Цел на настоящия литературен преглед е представяне и анализиране на иновационни методи и технологии прилагани в кинезитерапията за ускоряване на възстановителния процес при травми в областта на колянна става.***

**2. ИЗЛОЖЕНИЕ**

Методологията на проучването включва систематичен литературен обзор (в периода 2010 – 2022г.) и обширен анализ на публикувани научни статии в специализирани бази данни, електронни медицински издания, научни списания. Преглед на литературата е извършен в следните бази данни: Web of science, Pub Med, Research Gate, Embase, Scopus, PEDro, Google Scholar. За целта на този систематичен преглед са избрани ключови публикации, имащи пряко отношение към засегнатия проблем.

В световен мащаб са разработени иновативни методи и технологии, които спомагат за съкращаване на възстановителния период, осигуряване на прецизно дозиране и изпълнение на кинезитерапевтичните средства, без риск от усложнения и повторни травми. Резултатите от търсенето им може да се разгледат според някои основни критерии – технологии насочени към редукция на болката и отока, подобряване на двигателния контрол, обема на движение и подобряване качеството на живота на пациента, чрез занимателни дейности, отвличащи вниманието му от наличния двигателен дефицит и продължаваща домашна рехабилитация.

Иновационни технологии, благоприятно повлияващи болката и отока са разгледани в редица научни публикации. Авторите Aydoğdu On., et al. (2017) осъществяват едно от първите клинични изследвания за ефекта от прилагане на виртуална рехабилитация при руптури на предна кръстна връзка. Проучването е извършено чрез MarVAJED система, осигуряваща визуални и слухови стимули, насочени към обучение и контрол на ставата. Системата е разработена от катедрата по физиотерапия и рехабилитация към университет Marmara, Турция. Иновативното устройство позволява непрекъсната оценка на гониометрични и проприоцептивни отклонения по време на движение в колянната става. В системата са документирани статистически значими резултати, сочещи подобрение в проприорецепцията, увеличаване обема на движение, намаляване на болката и отока след прилагане на виртуалната рехабилитация. Потвърдена е тезата, че интегрирането на виртуалната рехабилитация във възстановителната програма на пациентите подобрява резултатите на кинезитерапията. Проучването отчита статистически значими резултати ($p<0,05$), че интегрирането на виртуалната рехабилитация подобрява проприорецепцията, обема на движение, редуцира болката и отока на колянната става. [2]

Изследване, проведено в университет по медицински науки в Техеран от Hajouj E. et all. (2021) проучва иновативно проприоцептивно обучение във водна среда при прилагане на конвенционален протокол за ускорена рехабилитация. В проучването са включени 38 професионални или любители спортисти, при които е приложено оперативно лечение при руптура на ПКВ. На случаен принцип са разделени в две групи, при които са приложени еднакви рехабилитационни алгоритми, като за експерименталната група е включено и иновативно водно проприоцептивно обучение. Всички процедури са всекидневни със средна продължителност 45-60 мин. за период от шест седмици. Резултатите от проучването доказва, че прилагането на ускорената методика на рехабилитация заедно с проприоцептивното водно обучение води до подобряване на проприорецепцията, редукция на болката и възстановяване функцията на колянната става след реконструкция на предна кръстна връзка (ПКВ). [6]

Технологиите, подобряващи обема на движение в колянната става са насочени към разработването на иновативни ортопедични средства. Иновативна ортеза за колянна става е разработена в спортна клиника Villa Stuart, Италия от Rocchi J. et all. (2020), която подобрява походката в ранните етапи на възстановяване след реконструкция на ПКВ. Чрез нея се оказва съпротивление при движение в колянна става, което засилва флексорите още в ранните фази на възстановяването. Изследвани са две групи пациенти след артроскопска реконструкция на ПКВ. През първите 15 дни след оперативното лечение, половината от пациентите са носили стандартна, а останалите иновативна ортеза заключена на 0º. През следващите 15 дни, иновативната е с пълен обхват на движение. Рехабилитационните мероприятия са еднакви и при двете групи, включени в изследването. Резултатите от проучването установяват, че прилагане на иновативната шина подобрява кинематиката на колянната става и походката още в ранния стадий на възстановяване. При експерименталната група се установява по-голям обем на движение по отношение на флексията с над 10º, както и по-добра симетрия, в сравнение с контролната група. [9]

Проведени са разработки, насочени към упражняване на домашна рехабилитация и добър двигателен контрол на долния крайник. В катедрата по компютърни науки в Brunel University, Великобритания, Bhachu L. et all. (2014) разработват мобилно приложение KneeCare в подкрепа на пациентите, които се нуждаят от продължително възстановяване след травми на колянна става. Приложението дава възможност за проследяване на оздравителния процес и контрол в домашни условия. Чрез него се съставят и прилагат физиотерапевтични упражнения, проследява се болката и усилията при изпълнението. Чрез визуални изображения се следи за точното изпълнение на движенията. Приложението е тествано от здравни специалисти и пациенти потвърдили положителния ефект използване на приложението в помощ на домашната рехабилитация. [4]

Друго проучване, проведено в Пакистан от Sadiq S. et al. (2022) подкрепя ползите и ефективността от приложението на домашна телерехабилитация, сравнена със стандартната методика на кинезитерапията при възстановяването на тези проблеми. Резултатите от проучването доказват статистически значими данни, че пациентите, резултатите при пациенти с проведена традиционна рехабилитация имат сходни постижения на пациетите, при които е използвана телерехабилитация. [10]

Yang Qiu et al. в болница в Сингапур създават Fun-Knee™ (2017) - игра, разработена за възстановяване на колянна става след тотална ендопротеза. Основната идея на играта е отвличане вниманието на пациента от оплакванията, като осигурява динамично му участие. Целта е подобряване на лечебните резултати, чрез точно определени специфични движения. При влизане в играта от пациента се изисква да премине през няколко етапа, изискващи извършване на специфични движения, които спомагат първоначалната оценка на пациента и изчисляване на ъгъла на коляното. Чрез тази оценка се осигурява персонализиране на играта към съответните резултати. Играта е разработена на базата на риболов, който се осъществява посредством долния крайник, чрез изпълнение на специфични движения за достигане на крайната цел. Допълнително са включени движения за време, които да усложнят изискваните дейности. Разработката е положително оценена от 26 физиотерапевти по отношение на хардуерен и софтуерен дизайн, удобство при използване, ползи и ефективност. [12]

На Международната конференция за интелигентни роботи и системи (IROS) в Канада са представени иновативни технологии за рехабилитация на колянната става чрез мек и надуваем екзокостюм за рехабилитация, разработен от авторски колектив (Sridar S., et al. 2017). Авторите представят иновацията, разработена на базата на термопластични полиуретанови материали и sEMG сензори. При здрави индивиди m. quadriceps femoris стабилизира колянната става и отговаря за екстензията по време на ходене. При травматични увреди, поради наличието на мускулна хипотрофия на четириглавия мускул се наблюдава загуба на контрол в разгъването на коляното и нарушаване на походката и развитие на патологични модели на ходене. Основната цел на иновативната технология е да подпомага движенията на пациента, чрез задвижващи механизми на колянната става. След обработване на резултатите е установено намаляване на

мускулната активност на m. rectus femoris със 7%, а останалите мускулни групи с по-малки проценти. Потвърждава се, че използването на екзокостюм по време на рехабилитация на колянната става се произвежда по-голяма изходна сила, чрез намаляване на мускулното усилие. [11]

Bell, K. et al. (2019) в Швейцария разработват преносима система за дистанционна рехабилитация, която да помага на пациентите за правилно изпълнение на кинезитерапията. Системата е изградена от безжични инерционни единици за измерване, интерактивно мобилно приложение и уеб портал. Разработката е тествана чрез приложението interACTION върху няколко участника, извършващи десет повторения на три упражнения за колянна става, в контролирана среда. Резултатите от проучването потвърждава потенциала на системата за измерване обема на движение по време на движение в коляното и визуална обратна връзка. Чрез използване на приложението е установено значително увеличаване обема на движение, което е водещо при изпълняване на кинезитерапевтичните упражнения. [3]

През 2020г. Jason Corban et al. правят систематичен преглед в научните бази данни PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science и SPORTDiscus относно прилагане на изкуствен интелект в рехабилитацията след руптура на предна кръстна връзка. Установява се, че изкуствения интелект все още е насочен предимно към диагностиката и публикациите, публикациите свързани с приложението му все още са незадоволителен брой. Резултатите доказват, че освен в диагностиката, изкуствения интелект има ключова роля за прогнозата относно риска за нараняване на предна кръстна връзка. От своя страна прогнозирането е ценен показател за оптималност при подбора на средствата за лечение и възстановяване след травматични увреди. [5]

При възстановяването на травматичните увреди на колянна става се използват и роботизирани системи за рехабилитация на долните крайници, при които се спазват основнните принципи - индивидуален подход към пациента, имплементиране на игрови модели и обратна връзка. Роботизираните системи навлизат в рехабилитационната практика в редица специализирани болници за рехабилитация в България. Чрез тях се повлияват основните функции на долните крайници – опорна и локомоторна (Рибагин С., 2022). За възстановяването на локомоторните способности се използват различни системи - Luna EMG използва реактивна електромиография за обучение на сензомоторния кортекс. Движението на пациента е активно - въз основа на биоелектрични сигнали (ЕМГ), придобити от мускулите на пациента. Той е особено ефективен при пациенти с клинична слабост, което позволява активиране на по-голям брой двигателни единици по време на кинезитерапевтичното занимание. [1,8]

## 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на проведения систематичен преглед може да се заключи, че са проведени научни проучвания за ефективността и ползата от приложението на иновативни методи и технологии, прилагани комплексно със стандартните кинезитерапевтични средства, които обаче все още заемат твърде малък относителен дял. Откритите резултати касаят главно увреди на предна кръстна връзка. Не са намерени публикации засягащи други мекотъканни структури на колянната става. Публикуваните проучвания потвърждават ползата и ефективността на иновационните технологии, включени към стандартните средства кинезитерапията за възстановяване на травматични увреди в областта на коленния комплекс. Приложението на иновативни технологии все още не е широко интегрирано и резултатите от проведения до момента преглед не са задоволителни, което потвърждава необходимостта от бъдещо проучване на значението, ролята и възможностите за прилагането им в кинезитерапията.

## ЛИТЕРАТУРА

Рибагин, С. (2022) Телемедицина и Роботизирана рехабилитация. Монография. Флат, Бургас

Aydoğdu, O., Z. Sarı, U. Yurdalan, M. G. Polat, (2017) The effect of an innovative technology applied as virtual rehabilitation on clinical outcomes in anterior cruciate ligament injuri, CBU International Conference Proceedings 5:933

Bell, K., C. Onyeukwu, M. McClincy, M. Allen, L. Bechard, A. Mukherjee, R. Hartman, C. Smith, A. Lynch, J. Irrgang (2019) Verification of a Portable Motion Tracking System for Remote Management of Physical Rehabilitation of the Knee. Sensors (Basel) Vol. 28; 19(5):1021

Bhachu, L., L. Saldatova, I. Spasic, K. Button (2014) Mobile application KneeCare to support knee rehabilitation. Science and Information Conference (SAI) London, UK,

Corban, J., J. Lorange, P. Martineau, C. Laverdiere, J. Khoury, G. Rachevsky, M. Burman, P. Martineau (2021) Artificial Intelligence in the Management of Anterior Cruciate Ligament Injuries. Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 9 (7)

Hajouj, E., M. Hadian, S. Mir, S. Telebian, S. Ghazi (2021) Effects of Innovative Aquatic Proprioceptive Training on Knee Proprioception in Athletes with Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Controlled Trial. The Archives of Bone and Joint Surgery. 9(5) pp. 519-526

Koch U., F. Petermann (2011) Innovations in medical rehabilitation. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. Vol. 54, pp: 401–403

Ribagin S., P. Raykov, R. Raykova. (2019) Mechanical design of an active elbow orthosis prototype. XXVIII МНТК „АДП-2019", pp:171-174.

Rocchi, J., L. Labanca, V. Luongo, L. Rum (2020) Innovative rehabilitative bracing with applied resistance improves walking pattern recovery in the early stages of rehabilitation after ACL reconstruction: a preliminary investigation. BMC Musculoskelet Disord 21:644

Sadiq, S., A. Ahmad, A. Fatima (2020) Tele-rehabilitation versus Face To Face Rehabilitation after Knee Joint Replacement. Pakistan journal of medicine and dentistry, Vol. 9 (02) pp: 66-71

Sridar, S., P. Nguyen, M. Zhu, P. Lam, P. Polygerinos, (2017) Development of a soft-inflatable exosuit for knee rehabilitation, International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS), Vancouver, Canada, pp. 3722-3727

Qiu, Y., K. Li, E. Neoh, H. Zhang, X. Khaw, X. Fan, C. Miao (2017) Fun-Knee™: A Novel Smart Knee Sleeve for Total-Knee-Replacement Rehabilitation with Gamification. IEEE 5th International Conference on Serious Games and Applications for Health (SeGAH), Washington, pp. 1-8

# EFFECT OF REHABILITATION AFTER VERTEBROPLASTY OF SPINE AT TH11, L2 LEVEL - A CLINICAL CASE REPORT

**Violeta Ivanova**
Trakia University, Faculty of Medicine - Stara Zagora, Bulgaria, violeta.ivanova@trakia-uni.bg
**Ruska Paskaleva**
Trakia University, Faculty of Medicine - Stara Zagora, Bulgaria, ruska.paskaleva@trakia-uni.bg
**Vanya Pavlova**
Trakia University, Faculty of Medicine - Stara Zagora, Bulgaria, vanya.pavlova@trakia-uni.bg

**Abstract:** Fractures of the vertebrae of the spine are one of the rarest, but if they do happen, they are also one of the most serious injuries. Some of them can be the cause of extremely severe disability up to complete immobility. When they are a consequence of compression of the spine, they are still a serious health problem, regardless of the availability of effective options for their treatment. To treat pain and strengthen the strength of the vertebrae in patients with spinal fractures, as a result of osteoporosis, trauma or metastases from malignant diseases, the minimally invasive technique of vertebroplasty is applied. Rehabilitation after a spinal fracture includes several stages to restore the physiological and motor functions of the body. The aim of the present work is to compile and implement an individual rehabilitation program in the late postoperative period after vertebroplasty of the spine. A rehabilitation program was implemented in the late postoperative period of a patient after vertebroplasty at the level of $TH_{11}$, $L_2$, including physical therapy, kinesitherapy and therapeutic massage. The patient's recovery was monitored after one treatment course within two weeks. Before starting the treatment course, the necessary diagnosis of the patient was carried out by tests of spinal mobility, test of shortened muscles, tests of balance reactions and visual-analog scale (VAS) for pain.
**Keywords*:*** spine, vertebroplasty, rehabilitation.

# ЕФЕКТ ОТ РЕХАБИЛИТАЦИЯ СЛЕД ВЕРТЕБРОПЛАСТИКА НА ГРЪБНАЧЕН СТЪЛБ НА НИВО TH11, L2 - ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

**Виолета Иванова,**
Тракийски университет, Медицински факултет – Стара Загора, violeta.ivanova@trakia-uni.bg
**Руска Паскалева,**
Тракийски университет, Медицински факултет – Стара Загора, ruska.paskaleva@trakia-uni.bg
**Ваня Павлова,**
Тракийски университет, Медицински факултет – Стара Загора, vanya.pavlova@trakia-uni.bg

**Резюме:** Счупванията на прешлените на гръбначния стълб са едни от най - редките, но случат ли се, са и едни от най-сериозните травми. Някои от тях могат да бъдат причина за изключително тежка инвалидност до пълна обездвиженост. Когато бъдат следствие компресия на гръбначния стълб все още са сериозен здравен проблем, независимо от наличието на ефективни възможности за лечение им. За лечение на болката и подсилване на здравината на прешлените при пациенти с фрактури на гръбначния стълб, в следствие на остеопороза, травми или при метастази от злокачествени заболявания се прилага минимално инвазивната методика вертебропластика. Рехабилитацията след фрактура на гръбначния стълб включва няколко етапа за възстановяване на физиологичните и двигателните функции на тялото. Целта на настоящата разработка е съставяне и прилагане на индивидуална рехабилитационна програма в късен следоперативен период след вертебропластика на гръбначен стълб. Приложена бе рехабилитационна програма в късен следоперативен период на пациент след вертебропластика на ниво $TH_{11}$, $L_2$, включваща физикална терапия, кинезитерапия и лечебен масаж. Проследено бе възстановяването на пациента след провеждане на един лечебен курс в рамките на две седмици. Преди започване на лечебния курс беше извършена необходимата диагностика на пациента чрез тестове за подвижност на гръбначен стълб, тест за скъсени мускули, тестове за равновесни реакции и визуално - аналогова скала (ВАС) за болка.
**Ключови думи:** гръбначен стълб, вертебропластика, рехабилитация.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Човешкия гръбначен стълб представлява вертикална огъваща се колона. Той се състои от 24 отделни сегмента, наречени прешлени. Те са разположени един над друг във вертикален пакет. Тези прешлени се подразделят на седем шийни, дванадесет гръдни и пет поясни, в долната част на гърба. Основа на гръбначния стълб е кръстната кост (sacrum), която представлява твърд триъгълен костен блок в задната част на таза. Кръстната кост е наклонена напред и надолу под ъгъл около 50 градуса под хоризонтала, която образува вдлъбнатина в долната част на гърба за компенсиране огъвкавяването на гръбначния стълб. Сложният сегментарен строеж на гръбначния стълб обособява неговите 3 основни функции - опорна, защитна и двигателна. Опорната функция е свързана с централното му разположение в скелетната система. Гръбначният стълб понася тежестта на главата, трупа и горните крайници, като я предава чрез таза към долните крайници. Тази му функция е свързана със съществени амортизиращи и абсорбиращи способности, идващи от формата и структурата му. Защитната функция на гръбначния стълб е свързана с осигуряването на пълна защита на гръбначния мозък, както и на частичната защита на важни нерви, съдове и вътрешни органи. Двигателната функция е свързана с неговата подвижност. Осигурявайки движения на трупа и главата, той дава възможност за заемане на разнообразни пози, необходими за двигателната дейност на човека. Фрактурите на гръдните прешлени се срещат рядко и представляват около 10% от всички счупвания. Аксиалните натоварвания в гръдния отдел се предават върху краниалните и каудалните отдели (щиен и лумбален). Според R. Heppenstall могат да се определят седем механизма за счупванията в гръдния и лумбалния отдел на гръбначния стълб – флексия, екстензия, латерална флексия, ротация, аксиално натоварване и дистракция. Компресионните счупвания причиняват увреждане на предната колона на тялото на прешлена. Средната колона остава не засегната и предпазва от сублуксация или компресия към гръбначномозъчния канал. Те са 70% от счупванията на гръдно-лумбалния отдел на гръбначния стълб. Използват се оперативни и консервативни методи за лечение, в съчетание с комплексна рехабилитация. За лечение на болката и подсилване на здравината на прешлените при пациенти с фрактури на гръбначния стълб, в следствие на остеопороза, травми или при метастази от злокачествени заболявания се прилага минимално инвазивната методика вертебропластика, в областта на фрактурата се инжектира специален вертеброцемент, който облекчава болката и осигурява стабилност и здравина на засегнатия прешлен. Кинезитерапията намира широко приложение при лечение на фрактурите. Прилага се при неоперативно и оперативно лечение. С физическите упражнения се стимулира оздравителния процес и сращането на костните фрагменти, възстановяване подвижността на гръдно-лумбалния отдел на гръбначния стълб, както и възстановяване на статичния и динамичния баланс и контрол на позата.

**Целта на настоящата разработка е** съставяне и прилагане на индивидуална рехабилитационна програма в късен следоперативен период след вертебропластика на гръбначен стълб.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на проучването е пациент на възраст 60г. след вертебропластика на гръбначен стълб с давност на заболяването 3 месеца. Преди започването на рехабилитационните мероприятия бе установена болка в торако-лумбален отдел, ограничена подвижност в шиен и торакален дял на гръбначен стълб и нарушения на равновесните реакции. Приложена бе рехабилитационна програма в късен следоперативен период на пациент след вертебропластика на ниво TH11, L2, включваща физикална терапия, кинезитерапия и лечебен масаж. Проследено бе възстановяването на пациента след провеждане на един лечебен курс в рамките на две седмици.

В началото на лечебния курс бе извършена диагностика на пациента за определяне на рехабилитационния потенциал. Направен бе оглед на пациента. Бяха приложени тестове за подвижност в шиен (фиг.1), торакален и лумбален дял на гръбначен стълб (фиг.2), тестове за равновесни реакции (фиг.3), тест за подвижност на гръден кош (фиг.4) и визуално - аналогова скала (ВАС) за болка (фиг.5). За отчитане на резултатите изследванията бяха повторени в края на рехабилитационния курс.

***Рехабилитационна програма в късен следоперативен период.***

При съставянето на кинезитерапевтичната програма трябва да се има предвид анатомичните и биомеханичните особености, вида на счупването и приложеното лечение (Желев, В., Д. Кънчев 2018).

Кинезитерапия в курса на лечение включва: релаксиране на мускулите с повишен мускулен тонус на гръбна мускулатура чрез приложението на класически лечебен масаж. (Крайджикова, Л. 2011); обща релаксация по Бобат; ПИР за m. erector spinae и m. trapezius, ПИР за флексори, екстензори и ротатори на шия. (Паскалева, Р., 2013); статични и динамични дихателни упражнения; изометрични упражнения за коремна мускулатура; упражнения за шиен дял на гръбначен стълб; мануално - мобилизационни техники; активни упражнения за

седалищна мускулатура; изправителни упражнения за гръбна мускулатура; упражнения за равновесие и координация; упражнения за правилен седеж, стоеж и ходене; упражнения за сензомоторна стимулация.
Физикална терапия:

- интерферентен ток в торако-лумбален дял на гръбначен стълб с цел аналгетичен ефект, подобряване на трофиката и възстановителните процеси с честота 90-100Hz за 15 мин.
- нискочестотно импулсно магнитно поле в торако-лумбален дял на гръбначен стълб, напречна методика за 20 мин.

**3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

След проведената рехабилитация бяха постигнати следните резултати:
С приложението на лечебния масаж бе намален ригидно повишения мускулен тонус на паравертебралната мускулатура. На този фон бе повлияна двигетелната активност на гръбначния стълб и бе подобрен постуралния контрол.

***Фиг. 1. Измерване подвижността на шиен дял на гръбначен стълб***

Шийният отдел се отличава с най-голяма **подвижност** в сравнение с другите отдели на гръбначния стълб. На фиг. 1 е видно че, бяха повлияни движенията по отношение на флексия, екстензия, ротации както и латерални наклони в дясно и ляво. Това бе потигнато с комплексното действие на релаксиращите техники, лечебния масаж и мануално-мобилизационните техники.
Доказано е положителното действие на комплексната рехабилитационна програма върху правилната стойка, физическото функциониране, мобилността и дейностите от ежедневието (Esses S.I., et al. 2011).

***Фиг. 2. Измерване подвижността в торакален и лумбален дял на гръбначен стълб***

На фиг. 2 се вижда, че в резултат на прилагането на специалните средства на кинезитерапията за гръбначен стълб, беше увеличена подвижността по отношение на флексията в торакален дял на гръбначен стълб, както и страничните наклони на трупа.

***Фиг. 3. Тест на Ромберг***

Извършването на теста на Ромберг се базира на това, че при хората за поддържането на равновесие по време на стоеж са необходими поне две от следните три сетива: проприорецепция, запазена вестибуларна функция и зрение. По отношение на теста на Ромберг (фиг. 3) бяха отчетени добри резултати по отношение на равновесните реакции с и без зрителен контрол.

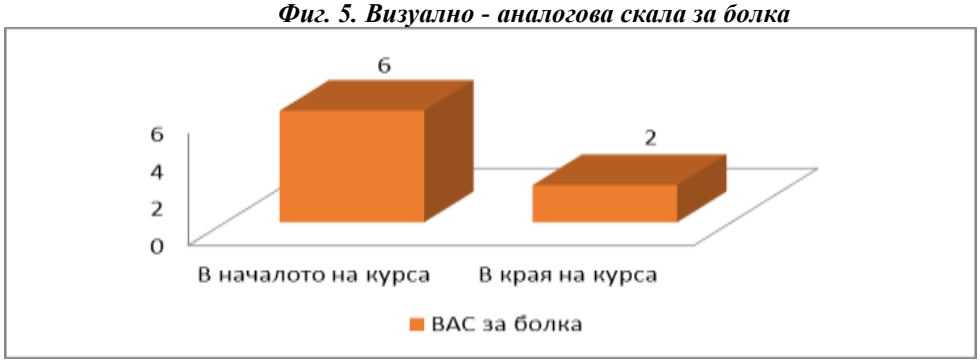
Резултатите от изследванията ни за прилагането на рехабилитационната програма потвърждават тезата на авторите (Valentin G.H., et all. 2014) за включване на упражнения за постурален контрол на гръбна мускулатура, съчетани с упражнеия за равновесие и координация. Чрез тях се подобрява физическата издръжливост, качеството на живот и равновесната устойчивост.

***Фиг. 4. Измерване подвижността на гръден кош***

**Ограничената подвижност на гръдния кош** може да се наблюдава при различни заболявания. Резултатите от фиг. 4 са доказателство, че с включването на дихателни упражнения бе подобрена подвижността на гръден кош, бе увеличен фихателния обем и физическата издръжливост на пациента.

С тези резултати бе потвърдена тезата на авторите . (Diong J., et all. 2016), че през късния следоперативен период, след стабилното зарастване на фрактурата е необходимо повече внимание към физиотерапевтичните упражнения за баланс, функционални дейности и издръжливост, заедно със запазване на потуралния контрол.

***Фиг. 5. Визуално - аналогова скала за болка***



Болката в гърба е свързана с усещането за всекидневен дискомфорт, както и ограничаване на движенията в отделните сегменти на гръбначния стълб. Острата болка след вертебрална фрактура често отшумява в рамките на няколко седмици, въпреки че много хора изпитват хронична болка, като рискът от болка обикновено нараства с броя и тежестта на вертебралните фрактури (Suzuki N., et all.2008). При по-голяма част от пациентите имат изразена болка една година след фрактурата (Briggs AM, et all. 2007).
В нашето проучване болката по време на движение и в покой е намалена значително.
На фиг. 5 се вижда, че значително болката бе намалена в торако-лумбален отдел с приложението на физикалната терапия, лечебния масаж кинезитерапията и чрез активното участие в дейностите от ежедневието и разходките на открито. Потвърждава се тезата на авторите (Hongo M, et all. 2007), че ежедневната двигателна активност намалява болката, подобрява постуралния контрол и подобрява качеството на живот.
Биопсихосоциалният подход на комплексната рехабилитация при травмите на гръбначен стълб допринася за намаляване на на болката, подобряване на биомеханиката, обучение в правилно ходене и добър постурален контрол (Sinaki M., et al. 2002).

**4. ИЗВОДИ**

В резултат на проведената рехабилитация значително намаля болковия синдром в торако-лумбален дял на гръбначен стълб. Подобри се подвижността на шиен и торакален дял на гръбначния стълб. Подобрени бяха равновесните реакции с и без зрителен контрол. В значителна степен беше подобрено функционалното състояние на пациента. В заключение може да се каже, че комплексната рехабилитация доказа своето положително въздействие.

**ЛИТЕРАТУРА**

Епифанов В. А. (2002) Лечебная физкультура при повреждении позваночника. В кн. Лечебная физкультура. Москва. Изд. дом. “ Геодар-Мед”, с. 438-450
Кънчев, Д. (2015) За регулацията на позата, равновесието и движенията. Физиотерапия, с. 29-35
Желев, В., Д. Кънчев, Физиотерапия при счупвания на гръбначния стълб и на долния крайник, София, 2018.
Крайджикова, Л., Мануални методи за мобилизация при мускулно – скелетни дисфункции в областта на гръбначен стълб, Монография, София, 2011, с. 177
Паскалева, Р., Практическо ръководство по кинезитерапия при социалнозначими заболявания в детска възраст, Издателство ЕКС – ПРЕС – Габрово, 2013.
Паскалева Р. Превенция и контрол на постуралните нарушения в детска възраст - мисия възможна. Монография. Издателство: ЕКС-ПРЕС Габрово 2021; 200с.
Петков, И., Е. Димитрова, Д. Ганчев, Д. Попова. Основи на кинезитерапията – Теоретични основи и обща методика на кинезитерапията 1 част, София, “Тип – топ Прес”, 2008.
Bennell K.L., B. Matthews, A. Greig, A. Briggs, A. Kelly, M. Sherburn, et al. (2010) Effects of an exercise and manual therapy program on physical impairments, function and quality-of-life in people with osteoporotic vertebral fracture: a randomised, single-blind controlled pilot trial. BMC Musculoskelet Disord, 11 (February, p. 36
Briggs AM, van Dieen JH, Wrigley TV, Greig AM, Phillips B, Lo SK, Bennell KL. (2007) Thoracic kyphosis affects spinal loads and trunk muscle force. Phys Ther. 87 (5): 595-607.
Sinaki M., E. Itoi, H.W. Wahner, P. Wollan, R. Gelzcer, B.P. Mullan, et al. (2002). Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal womenBone, 30 (June (6)), pp. 836-841
Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. (2008), The prognosis for pain, disability, activities of daily living and quality of life after an acute osteoporotic vertebral body fracture: its relation to fracture level, type of fracture and grade of fracture deformation. Eur Spine J. 18 (1): 77-88. 10.1007/s00586-008-0847-y.
Diong J., N. Allen, C. Sherrington. (2016) Structured exercise improves mobility after hip fracture: a meta-analysis with meta-regressionл Br J Sports Med, 50 (March (6)), pp. 346-355
Esses S.I., R. McGuire, J. Jenkins, J. Finkelstein, E. Woodard, W.C. Watters 3rd, et al. (2011). The treatment of symptomatic osteoporotic spinal compression fracturesл J Am Acad Orthop Surg, 19 (March (3)), pp. 176-182
Valentin G.H., L.N. Pedersen, T. Maribo. (2014) Wearing an active spinal orthosis improves back extensor strength in women with osteoporotic vertebral fractures Prosthet Orthot Int, 38 (June (3)),
pp. 232-238

Hongo M, Itoi E, Sinaki M, Miyakoshi N, Shimada Y, Maekawa S, Okada K, Mizutani Y. (2007). Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int. 18 (10): 1389-1395. 10.1007/s00198-007-0398-9.

# RECOVERY OF POST COVID-19 SURVIVORS WITH THE METHODS OF SANATORIAL AND SPA TREATMENT

**Mariyana Petrova**
Medical College, Trakia University - Stara Zagora, Bulgaria, mariana_stan@abv.bg
**Krasimira Takucheva**
Medical College - Trakia University, Stara Zagora, Republic of Bulgaria, krasi_tak@abv.bg
**Katya Mollova**
Medical College, Trakia University - Stara Zagora, Bulgaria, katya.mollova@trakia-uni.bg

**Abstract**: The coronavirus, also known as COVID-19, is a disease that has spread across the planet in the shortest possible time. Similar to the flu, some of its most common complications affect the lungs, which sometimes requires complex and continuous treatment. Many of the patients who recover from the COVID-19 infection develop complications and lasting physical aftereffects. The formed Post-COVID syndrome requires additional research and long-term rehabilitation to support the recovery after hospitalization. Competent and appropriate rehabilitation is necessary to overcome the symptoms and to improve the functional capacity. The rehabilitation programs for patients who have survived the coronavirus in balneosanatoriums and medical and spa centers have been developed on the basis of the recommendations of the Ministry of Health of the Republic of Bulgaria. These programs in the spas are aimed at restoring and strengthening the immunity and at recovery of the internal organs functioning and the physical and neuropsychological capacity. The purpose of this paper is to propose tools within the scope of the physical therapy as well as effective methods to be applied in complex rehabilitation programs, included in the outpatient balneosanatorial treatment in order to reduce the lasting effects of the COVID-19 survivors. Material and method: An overview analysis of scientific literary sources was carried out, regarding methods and means of rehabilitation that are included in the rehabilitation programs aimed at improving the respiratory functions, relieving dyspnea, improving endurance to physical efforts, reducing anxiety and depression, improving the quality of life. The wonderful conditions for rehabilitation in balneosanatoriums and medical and spa centers, in addition to the physical factors - natural and reshaped, support the recovery of patients – Post-COVID-19 survivors.
**Keywords**: Post-COVID syndrome, physical factors, rehabilitation program, spa treatment.

# ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД ПРЕБОЛЕДУВАНЕ ОТ COVID – 19 В УСЛОВИЯТА НА БАЛНЕОСАНАТОРИАЛНО ЛЕЧЕНИЕ

**Марияна Петрова**
Медицински колеж - Тракийски университет, Стара Загора, Република България
mariqna_stan@abv.bg;
**Красимира Такучева**
Медицински колеж - Тракийски университет, Стара Загора, Република България krasi_tak@abv.bg
**Катя Моллова**
Медицински колеж - Тракийски университет, Стара Загора, Република България
katya.mollova@trakia-uni.bg;

**Резюме:** Коронавирусът, известен още като COVID-19, е заболяване, което се разпространи по цялата планета за възможно най-кратък период от време. Подобно на грипа, едни от най-честите усложнения на заболяването е засягане на белите дробове, което понякога изисква сложно и продължително лечение. Много от пациентите, преболедували инфекцията от COVID-19, развиват усложнения и дългосрочни физически последици. Оформеният пост-ковид синдром налага допълнителни изследвания и продължителна рехабилитация, които подпомагат възстановяването след хоспитализация. Необходима е компетентна и правилна рехабилитация за преодоляване на симптомите и подобряване на функционалния капацитет. Рехабилитационните програми за пациенти, прекарали коронавирус в балнеосанаториумите и Медикал и СПА центровете са разработени въз основа на препоръките на Министерството на здравеопазването в Република България. Тези програми в балнеосанаториумите са насочени към възстановяване и укрепване на имунитета и възстановяване на функционирането на вътрешните органи и на физическата и невропсихическата работоспособност. **Целта на** настоящата статия е

да се предложат средства от физикалната терапия и ефективни методи за приложение в комплексни рехабилитационни програми, включени в извънболничното балнеосанаториално лечение, за да се намалят трайните последици на преболедувалите от COVID-19. **Материал и метод:** Извършен е обзорен анализ на научни литературни източници относно методи и средства за рехабилитация, които се включват в рехабилитационни програми, насочени към подобряване на дихателните функции, облекчаване на диспнеята, подобряване издръжливостта на физическо натоварване, намаляване на тревожността и депресията, подобряване качеството на живот. Прекрасните условия за рехабилитация в балнеосанаториумите и Медикал и СПА центровете в допълнение към физикалните фактори – естествени и преформирани, подпомагат възстановяването на пациентите, преболедували COVID-19.
**Ключови думи**: пост-Ковид синдром, физикални фактори, рехабилитационна програма, балнеосанаториално лечение.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусът, известен още като COVID-19, е заболяване, което се разпространи по цялата планета за възможно най-кратък период от време. Подобно на грипа, едно от най-честите усложнения на заболяването е засягане на белите дробове, което понякога изисква сложно и продължително лечение. Много от пациентите, преболедували инфекцията COVID-19, развиват усложнения и дългосрочни физически последици. Понастоящем не съществуват единни критерии за ефективно лечение на пост-ковид синдрома [Mratskova G. 2022]. Оформеният пост-ковид синдром налага допълнителни изследвания и продължителна рехабилитация, които подпомагат възстановяването след хоспитализациите. Рехабилитацията след преболедуване от коронавирус е необходима за всички пациенти, независимо от наличието и тежестта на техните дисфункции. Но във всеки случай е необходима компетентна и правилна рехабилитация за преодоляване на симптомите и подобряване на функционалния капацитет, дихателната функция, за облекчаване на диспнеята и за повишаване качеството на живот.

В България рехабилитационни програми за пациенти, преболедували COVID-19, се предоставя от висококвалифицирани медицински специалисти в болнични и извънболнични условия - курорти и балнеосанаториуми, Медикал и СПА центрове, много от които работят целогодишно. Повечето от тях са разположени в Южна България, като една значителна част от тях са планински. Рехабилитационни програми се изграждат в няколко направления:

- възстановяване на органите на дихателната система;
- укрепване на имунната система;
- възстановяване на стомашно-чревния тракт;
- психологическа рехабилитация.

Целта на рехабилитационната пост - ковидна програма в балнеосанаториумите, Медикал и СПА центрове е насочена към възстановяване на имунната система и целия организъм след прекарана коронавирусна инфекция и пневмония, подобряване на имунитета, укрепване на защитните функции, за да се избегне евентуално повторно заразяване и за възстановяване правилното функциониране на вътрешните органи. Програмите са насочени към връщане на обичайния режим на живот след прекарана коронавирусна инфекция. Много хора, които са се възстановили дори от леката форма на COVID-19, дълго време страдат от остатъчни симптоми на инфекцията: тежка слабост, лека температура, упорита кашлица, болка в гърдите, сърцебиене, слабост и умора при физическо натоварване, колебания в кръвното налягане, липса на апетит и др. Също така вирусът може да провокира обостряне на хронични заболявания и да дестабилизира психологическото състояние на пациента. На фона на заболяването някои развиват депресия, тревожност или апатия.

Всичко това затруднява връщането на прекарали заболяването към нормален живот и работа, причинявайки безпокойство. За да се предотвратят усложнения и сериозни последици, е необходимо да се проведе рехабилитация навреме.

Ходът на заболяването, както и последващото възстановяване, са различни за всеки, като някои практически не забелязват последствията, а други трябва да се лекуват дълго време. Преодоляването на последиците от коронавирусната инфекция изисква цялостна държавна подкрепа със свързването на всички ресурси на превантивната и рехабилитационна медицина. Има необходимост от изготвяне на пост –ковид рехабилитационни програми за възстановяване на хора, преболедували вируса. За да се осигурят дългосрочни ефекти, поддържането на физическа активност и здравословен начин на живот е необходимо пациентите да преминат към фази на дългосрочна рехабилитация в извънболнични центрове.

През последните три години се забелязват тенденции за предлагане на балнеосанаториални услуги за пациенти с продължаващи симптоми и функционални ограничения след COVID-19. Рехабилитационните

програми в тях са насочени към възстановяване на следните функции за поддържане на тялото, укрепване на имунитета и възстановяване на функционирането на вътрешните органи:

- възстановяване на жизнения капацитет на белите дробове;
- осигуряване на евакуация на секрети от бронхо-белодробната система;
- възстановяване на насищането на артериалната кръв с кислород;
- възстановяване на физическите натоварвания и хипоксия;
- възстановяване на мускулната сила на крайниците;
- възстановяване на доброто хранене и сън;
- стабилизиране на психо-емоционалното състояние.

Комплексното възстановяване се основава на най-добрите традиции на балнеологията и съвременните методи на лечение. В началото пациентите са подложени на подробна и структурирана първоначална функционална диагностика.

Рехабилитационните програми за пациенти, прекарали коронавирус в балнеосанаториумите, Медикал и СПА центровете са разработени въз основа на препоръките на Министерството на здравеопазването в Република България. Препоръчва се специфична за заболяването рехабилитация за пациенти след преболедуване от COVID-19, насочени към възстановяване на физическата и невропсихическата работоспособност.

## 2. ЦЕЛ, МАТЕРИАЛ И МЕТОД

**Целта на** настоящата статия е да се предложат средства от физикалната терапия и ефективни методи за приложение в комплексни рехабилитационни програми, включени в извънболничното балнеосанаториално лечение, за да се намалят трайните последици на преболедувалите от COVID-19.

**Материал и метод:** Извършен е обзорен анализ на научни литературни източници относно методи и средства за рехабилитация, които се включват в рехабилитационни програми, насочени към подобряване на дихателните функции, облекчаване на диспнеята, подобряване издръжливостта към физическото натоварване, намаляване на тревожността и депресията, подобряване качеството на живот.

Видовете и броя на процедурите се определя от екип професионалисти – физиотерапевти, кинезитерапевти и рехабилитатори въз основа на диагнозата, тежестта, стадия и фазата на заболяванията, посочени в картата на балнеосанаториума или идентифицирани по време на преглед, наличието на съпътстваща патология, показания и противопоказания за балнео-физиотерапевтични процедури и тяхната съвместимост. Програмите се осъществяват в курорти със среднопланински климат и наличие на минерални води в тези зони. Процедурите и чистият въздух в курортите се отразяват благоприятно на пациентите.

Необходими документи за постъпване в програмата:

1. Епикриза от болнично заведение за прекарано заболяване.
2. Насочване от Общопрактикуващ лекар след прекаран COVID-19 в дома. (Кашилска и Петков, 2021)

Съвременните комплексни рехабилитационни програми, предлагани в балнеосанаториални условия, включват:

- *Физиотерапията с*е оказва изключително подходяща за лечение на пациенти след COVID-19. Физиотерапията може да помогне не само за възстановяване на функциите и структурите на тялото, но и за възстановяване на личната активност.
- *Магнитотерапия* - физиотерапевтичен метод, проявяващ се в изразен противовъзпалителен, антиедематозен и трофичен ефект, в седативен и аналгетичен ефект, в укрепване на регенеративните процеси на увредените тъкани;
- *Инхалации с минерална вода*. Доказано е, че инхалациите с минерални води са изключително ефективни и подобряват еластичните свойства на белодробния интерстициум, стимулират отхрачването, намаляват възпалението и подобряват мукацилиарната функция. (Макарон, Тонъоло и Мазиеро, 2021)
- *Масаж* в областта на шията и яката, гърба, областта на големите гръдни мускули.
- *Пълноценна, богата на протеини и витамини диета* с шест хранения на ден. Корекцията на храненето е елемент от рехабилитационната програма. След заболяване тялото изразходва много енергия за възстановяване, така че трябва да се поддържа силата с балансирана диета с достатъчно съдържание на витамини, минерали и други полезни вещества.
- *Парафинови апликации* - метод на топлинна обработка, при който се повлиява вегетативната нервна система, обмяната на веществата, кръвообращението в тъканите и изтичането на лимфна течност, дейността на вътрешните органи. Тази процедура насърчава резорбцията на плевралните сраствания, които могат да се образуват на фона на пневмония.

- *Халотерапия.* Финитe частици сол, попаднали в организма на човек, подобряват дихателните екскурзии и дихателната функция като цяло, влияят върху метаболизма (обмяната на веществата), кръвообращението, действат положително върху централната нервна система, оказват въздействие върху чувството на тревожност, раздразнителност, нарушен сън, сънна апнея и др.(Райков, 2022)
- *Кислородна терапия (баротерапия)* - Кислородната терапия е лечение, което осигурява на пациентите допълнителен кислород (>21%). Методът се използва широко в доболничната и болничната среда, както и в домашни условия като дългосрочна кислородна терапия. (Aye Thandar Htun § Win Min Thein, 2016). Хипербарната оксигенация е предложена като алтернативен терапевтичен подход за справяне с хипоксията, свързана с COVID-19 (McFee 2020), (Oliaei et al 2021). Тя е призната за ефективен метод на лечение за заместване на всяка форма на кислороден дефицит (Levina et al. 2020).
- *Климатолечение* - включва прилагането на специални климатолечебни процедури - аерация, въздушни и слънчеви бани. (Райков, 2022)
- *Балнеолечение* – вътрешно и външно приложение на минерални води.
- *Пелоидотерапия*. - В днешно време пелоидотерапията се прилага широко, благодарение наличието на пелоидни ресурси с доказани лечебни качества. Практиката показва, че калолечението е един от най-търсените лечебни методи в нашите курорти. (Исмаилова, Николова, Алиева, Шанкулова, 2018).
- *Ултравиолетови лъчи* – свързани щамове на коронавирус и грип се инактивират от ултравиолетово (UV) лъчение ( Duan et al 2003) (Ianevski et al 2019), а лабораторни проучвания предполагат подобна роля, при която UV с подобно спектрално разпределение като слънчевата светлина инактивира SARS-CoV-2 върху повърхности ( Ratnesar-Shumate et al 2020).
- *Ароматерапия* - Ароматерапията е една от допълващите терапии, които използват етерични масла като основни терапевтични средства за лечение на няколко заболявания. Етеричните или летливите масла се извличат от цветовете, кората, стъблото, листата, корените, плодовете и други части на растението по различни методи. (Babar Ali et al 2015).
- *Общоукрепваща и дихателна гимнастика.*- Физиотерапевти от изследователския университет „Джонс Хопкинс“ препоръчват серия от дихателни упражнения, които подпомагат възстановяването след COVID-19 или друго сериозно заболяване на дихателната система. Целта е да се създаде навик да се диша дълбоко по време на всяка дейност. Същевременно упражненията могат да намалят чувството за тревожност и стрес, което се среща при хора, които са били с тежки симптоми или в болница. Качеството на съня също може да се подобри с помощта на дихателни упражнения. (Mollova, Valeva, Bekir, & Uzunova, 2021).
- *Изготвяне на индивидуален хранителен режим* от специалист по хранене и диатетика. Жизнената дейност на човешкия организъм е свързана с непрекъснат разход на енергия. За да се балансира този разход, е необходим постоянен приток на градивен и енергиен материал. Това се осъществява основно чрез внасянето му с храната. Здравословното хранене чрез разнообразен и балансиран хранителен прием може да помогне за осигуряване на нормалното функциониране на имунната система (Рангелова, 2022).
- *Разходки и теренно лечение на открито*. За пациенти, които имат проблеми с *вниманието и паметта* след COVID-19, има специални програми за възстановяване. Те се състоят от общоукрепващи дейности и допълнителни дейности за повишаване на мозъчната активност (упражнения за трениране на паметта, решаване на пъзели, задачи за логика и др.).

Освен всичко изброено до тук се предписват процедури с местни минерални води за външно и питейно приложение, разходки в паркове, оборудвани в близост до курортите, физически дейности и психологическо възстановяване. Пие се чай за укрепване на имунната система.

COVID-19, освен различни усложнения, причинява и негативно настроение и депресия. В балнеосанаториумите всичко е организирано така, че човек да може напълно да се отпусне. Провеждат се психотерапевтични, сеанси които водят до положителни емоции, всяка вечер има развлекателни програми. Всичко това подобрява общото настроение - желанието за живот след дълга апатия. Важно е хората да общуват и споделят информация с нови познати или просто да седят в зимната градина или зоните за релакс и да слушат музика. Добри резултати се получават и от климатоландшафтното лечение, което включва природната среда, планинския въздух, шумът на реките или морето, на чиито брегове се намират някои санаториуми. Програмите за рехабилитация на коронавирус включват специализирана психологическа помощ. Всички тези процедури, подбрани за всеки индивидуално, дават добри резултати.

Бързото възстановяване на преболедувалите вируса се дължи на:

- Смяна на обстановката.
- Природните и климатичните условия на тези лечебни заведения, които са специализирани във възстановяване здравето на хората и са разработили специални пост-ковид програми.

- Професионализма и квалификацията на работещия персонал в санаториумите.

**Ефекти от балнеосанаториалното лечение:**

- Намаляване на диспнеята;
- Предотвратяване на развитието на възможни усложнения;
- Увеличаване на резервите на дихателната система;
- Повишаване на нивото на физическа активност;
- Подобряване на имунитета и адаптивните способности на организма;
- Намаляване на стреса, тревожността, депресията, възстановяване на качеството на съня;
- Възстановяване на функции на сърдечно-съдовата и други системи;
- Възстановяване на работоспособността.

## 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прекрасните условия за рехабилитация в балнеосанаториумите, Медикал и СПА центровете и физикалните фактори – естествени и преформирани, подпомагат възстановяването на пациентите, преболедували COVID-19. Изготвянето на методики, съчетано с приложението на физикални фактори, масажи, ароматерапия, специална дихателна гимнастика, климатоландшафтно лечение - всички тези процедури, подбрани за всеки индивидуално, дават добри резултати. Комплексните рехабилитационни програми подобрява прогнозата за възстановяване на дихателната функция, облекчават диспнеята, възстановявне мускулната сила водят до повишаване на имунитета и в резуртат - до пълното възстановяване на пациентите.

След проведените балнеосанаториални процедури преболедувалите от COVID-19, се чувстват по-добре, дишането се възстановява, физическата активност се връща, вниманието се концентрира, когнитивната функция се възстановява.

## ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

Кашилска, Я., А. Петков. (2021), ИКОНОМИЧЕСКИ ЕФЕКТИ И ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ВЪВЕЖДАНЕ НА АМБУЛАТОРНА ПОСТ – КОВИД 19 РЕХАБИЛИТАЦИЯ, KNOWLEDGE – International Journal Vol.49.4, 617-623

Исмаилова, А., Д. Николова, Б.Алиева, М.Шанкулова, (2018) Пелоидотерапия – лечебни свойства на калта, Варненски медицински форум, т. 7, прил. 4, 300-305, ISSN 1314-8338 (Print), ISSN 2367-5519 (Online), DOI: http://dx.doi.org/10.14748/vmf.v7i0.6627

Макарон, М. К., Л. Тонъоло, С. Мазиеро. (2021), Пулморехабилитация за лица след прекаран COVID-19 в СПА обстановка: обосновано предложение след обзор на актуални литературни доказателства, In Spiro, бр. 2 (60)

Райков, Г., (2021) „ПУЛМОНАЛНА (БЕЛОДРОБНА) РЕХАБИЛИТАЦИЯ СЛЕД ПРЕКАРАНА ИНФЕКЦИЯ С COVID-19,.html https://docplayer.bg/222980060 --covid-19

Рангелова, Л., М. Попова (2022), Диетично хранене при COVID-19, Сестринско дело, 54:1, 47-52, *ISSN 1310-7496*

Aye Thandar Htun, Win Min Thein. (2016) Oxygen Therapy. International Journal of Novel Research in Healthcare and Nursing, Vol. 3, Issue 2, pp: (8-14)

Babar Ali, Naser Ali Al-Wabel, Saiba Shams,Aftab Ahamad, Shah Alam Khan, FirozAnwar (2015) Essential oils used in aromatherapy: A systemic review, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, Vol. 5, Issue 8, 601-611, DOI:10.1016/J.APJTB.2015.05.007

Duan, S. M., Zhao, X. S., Wen, R. F., Huang, J. J., Pi, G. H., Zhang, S. X., Han, J., Bi, S. L., Ruan, L., Dong, X. P., & SARS Research Team (2003). Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomedical and environmental sciences : BES*, *16*(3), 246–255.

Ianevski, A., Zusinaite, E., Shtaida, N., Kallio-Kokko, H., Valkonen, M., Kantele, A., ... & Kainov, D. E. (2019). Low temperature and low UV indexes correlated with peaks of influenza virus activity in Northern Europe during 2010–2018. *Viruses*, *11*(3), 207.

Levina OA, Evseev AK, Shabanov AK, Kulabukhov VV, Kutrovskaya NY, Goroncharovskaya IV, et al. (2020) The safety of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Covid-19. Russian Sklifosovsky J Emerg Med Care, 9(3):314–20

McFee R. B. (2020). COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Disease-a-month : DM*, *66*(9), 101058. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101058

Mollova, K., Valeva, S., Bekir, N., & Uzunova, A. (2021). PULMONARY REHABILITATION IN POST - COVID SYNDROME. *KNOWLEDGE - International Journal* , *49* (4), 661–666. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4542

Mratskova G. (2022). MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH POST COVID-19 SYNDROME AND OPPORTUNITIES FOR INCREASED FUNCTIONAL ACTIVITY. *MEDIS – International Journal of Medical Sciences and Research* , *1* (1), 1–7

Oliaei, S., SeyedAlinaghi, S., Mehrtak, M., Karimi, A., Noori, T., Mirzapour, P., Shojaei, A., MohsseniPour, M., Mirghaderi, S. P., Alilou, S., Shobeiri, P., Azadi Cheshmekabodi, H., Mehraeen, E., & Dadras, O. (2021). The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *European journal of medical research*, *26*(1), 96. https://doi.org/10.1186/s40001-021-00570-2

Ratnesar-Shumate, S., Williams, G., Green, B., Krause, M., Holland, B., Wood, S., Bohannon, J., Boydston, J., Freeburger, D., Hooper, I., Beck, K., Yeager, J., Altamura, L. A., Biryukov, J., Yolitz, J., Schuit, M., Wahl, V., Hevey, M., & Dabisch, P. (2020). Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *The Journal of infectious diseases*, *222*(2), 214–222. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa274

# IMPACT OF THE COVID 19 PANDEMIC ON THE NUMBER OF VISITORS IN KATLANOVSKA SPA

**Evgenija Markovska**
"Goce Delchev" University - Shtip, Republic of North Macedonia, Evgenija.31723@ugd.edu.mk

**Abstract:** The COVID 19 pandemic has caused a major global crisis in public health with terrifying health and socio-economic consequences. In addition to the large number of cases and the large number of deaths, this pandemic has also caused a large impact and decline in tourism. Quarantine measures, travel restrictions and social distancing as well as the large number of restrictions caused a significant decrease in the number of tourists. Tourism researchers strive to determine the changes that are occurring, reflect on the importance of the pandemic, and predict the future of tourism. **Purpose:** The purpose of this paper is to critically review the attendance of Katlanovska Spa, that is, the number of visitors before, during and after the COVID-19 pandemic. For this purpose were used a comparative analysis of the number of domestic visitors, foreign visitors and outpatient cases in the period from 2018 to 2021. Based on these analyses, conclusions were drawn as to how the COVID-19 pandemic affected the visitation of the spa. **Methodology:** To achieve the set goal, the methods that were used are analysis and retrospective analysis of the number of visitors in Katlanovska Spa for the period from 2018 to 2021. The data were collected from the statistical reports of Katlanovska Spa and they were processed tabularly and graphically. The analysis was based on the basis of previously studied scientific theoretical content of materials that include: literature, books, magazines and newspapers, reports, relevant publications, on-line databases, as well as all other published materials. **Results:** Based on the research done during the COVID-19 pandemic, the largest drop in visitors is the number of domestic visitors, which is from 4240 in 2018, i.e. 4080 in 2019 (average 4160) recorded a drop of an average of 1950 patients that is a drop of 54%. In the analysing years, the biggest drop occurred in 2020 when only 1437 patients were hospitalized, which is a drop of 64.5%. In 2021, the number of visitors is 2463 and is 59.2% less compared to the pre-pandemic years.Number of foreign visitor dropped from 163 in 2019 to only 18 visitors in 2020 (89% decrease). The smallest drop in the number of visitors is among outpatient cases, from 1857 in 2019 to 1399 in 2020, which is a 25% drop compared to the pre-pandemic years. The number of outpatients visitors in 2021 increased to 2627, which is an increase of 29.6%. **Conclusions:** The COVID-19 pandemic left a big impact on the work of Katlanovska Spa. In 2020, there are 64.5% fewer hospitalized compared to the pre-pandemic years. The biggest drop of 89% in visits compared to the pre-pandemic years is in the category of foreign visitors.
**Keywords:** COVID 19, pandemic, Katlanovska Spa, touriam

# ВЛИЈАНИЕ НА КОВИД 19 ПАНДЕМИЈАТА ВРЗ БРОЈОТ НА ПОЕСТИТЕЛИ ВО КАТЛАНОВСКА БАЊА

**Евгенија Марковска**
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Република Северна Македонија, Evgenija.31723@ugd.edu.mk

**Резиме:** Пандемијата со КОВИД 19 предизвика голема глобална криза во јавното здравство со застрашувачко здравствени и социо-економски последици. Покрај големиот број на заболени и големиот број на смртни случаи, оваа пандемија предизвика и големо влијание и пад на туризмот. Карантинските мерки, ограничување на патувањата и социјалното дистанцирање како и големиот број на рестрикции предизвика значително намалување на бројот на туристите. Туристичките истражувачи се стремат да ги утврдат промените што се случуваат, да размислуваат за важноста на пандемијата и да ја предвидат идината на туризмот. Цел на трудот: Цел на овој труд е критички да ја разгледа посетеноста на Катлановска бања, односно бројот на посетители пред, за време и после КОВИД-19 пандемијата. За таа цел е користена споредбена анализа на бројот на домашни посетитители, странски посетители и амбулантски случаи во периодот од 2018 до 2021 година. На основа на овие анализи се изведени заклучоци како КОВИД-19 пандемијата влијаела на посетеноста на бањата. Материјали и методи: Во постигнување на поставената цел се користени методите на анализа и ретроспективна анализа на бројот на посетители во Катлановска бања за периодот од 2018 до 2021 година. Податоците се собрани од статистичките извештаи на Катлановска бања и истите се обработени табеларно и графички. Анализата е вршена врз основа на предходно проучувана научно теоретска содржина на материјали кои вклучуваат: литература, книги, списанија и весници, извештаи, релевантни публикации, on-line бази на податоци, како и сите други објавени материјали.

Резултати од истражувањето: Врз основа на направеното истражување за време на КОВИД -19 пандемијата најголем пад на посетители има бројот на домашни стационирани пациенти кои што од 4240 во 2018 година, односно 4080 во 2019 (средно 4160) година бележат пад на средно 1950 пациенти што е пад за 54 %. По години најголем пад има во 2020 година кога има стационирано само 1437 пациенти што е намалување за 64,5%. Во 2021 година бројот на стационирани пациенти изнесува 2463 и изнесува 59,2% помалку во однос на пред пандемиските години. Странските стационирани пациенти од 163 во 2019 година бележат пад на само 18 пациенти во 2020 година (намалување за 89%). Најмал пад на бројот на посетители има кај амбулантските случаи, од 1857 во 2019 година на 1399 во 2020 година, што претставува намалување за 25% во однос на предпандемиските години. Бројот на амбулантски прегледани пациенти во 2021 година е зголемен и изнесува 2627, што е пораст за 29,6%. **Заклучоци:** КОВИД-19 пандемијата остави големи последиц во работењето на Катлановска бања. Во 2020 година има 64,5% помалку хоспитализирани во однос на предпандмеиските години. Најголем пад од 89% посети во однос на предпандмеиските години има кај категоријата на странски посетители
**Клучни зборови:** Ковид 19, пандемија, Катлановска бања, туризам

## 1. ВОВЕД

Вирусот на КОВИД- 19 за првпат се појави во Кина во декември 2019 година, а додека Светската здравствена организација (СЗО) прогласи пандемија на 11 март 2020 година. Во првите две години во светот регистрирани се 5 482 704 умрени (до 31 декември 2021 година) од околу 290 милиони заболени. Главните епидемиолошки мерки за спречување на пандемијата беше целосно заклучување до пронаоѓање на вакцини. Ваквото целосно заклучување важеше за сите категории на луѓе, поради што голем број на пациенти со хронични состојби и болести не можеа да ги добиваат своите неопходни терапии и процедури. Покрај тоа што оваа пандемија предизвика голема глобална криза во јавното здравство, исто така влијаеше и на пад на работата на туристичките објекти, вклучувајќи ја и Катлановска бања. Катлановска бања е една од најстарите бањи во Р.С.Македонија со континуитет од римско време. Се одликува со одлична местоположба (во близина на главниот град) и голема лековитост на водата. Привлекува голем број на домашни и странски посетители, а освен лекување овозможува и разни услуги за релаксирање и подобрување на менталното и физичкото здравје. Денес во Катлановска бања постојат три хотела и неколку одморалишта со вкупен капацитет од 450 кревети. Во склоп на Бањата се наоѓа модерен и современ Спа центар кој располага со голем базен со термоминерална вода, приватен базен со термоминерална вода, индивидуални кади со термоминерална вода, финска сауна, кислородна спа капсула. Термоминералната вода според својот состав е вистински светски раритет. Таа е со висок процент на минерали и е една од најлековитите води на Балканот, Европа и Светот.

## 2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во постигнување на поставената цел се користени методите на анализа и ретроспективна анализа. Анализата е вршена врз однова на предходно проучувана научно теоретска содржина на материјали кои вклучуваат: литература, книги, списанија и весници, извештаи, релевантни публикации, on-line бази на податоци, како и сите други објавени материјали. Ретроспективната анализа го опфаќа бројот на посетители во Катлановска бања за периодот од 2018 до 2021 година. Податоците се собрани од статистичките извештаи на Катлановска бања каде посетителите се водат како како домашни стационирани пациенти, странски стационирани пациенти и амбулантски случаи и истите се обработени табеларно и графички.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Во табела број 1 е преставен бројот на домашните и странски посетители, како и бројот на денови кои го поминале односно доаѓале во бањата за периодот од 2018 до 2021 година.

***Табела 1. Број на домашни и странски посетителии и денови на престој во Катлановска бања во периодот од 2018 до 2021 година***

| | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | пациенти | денови | пациенти | денови | пациенти | денови | пациенти | денови |
| Домашни стационирани пациенти | 4 240 | 40 819 | 4 080 | 43 573 | 1437 | 18 078 | 2464 | 31 277 |
| Странски стационирани пациенти | 133 | 776 | 163 | 1 126 | 18 | 132 | 65 | 441 |
| Амбулантски пациенти | 1 613 | 15 155 | 1 857 | 17 406 | 1 399 | 13 500 | 2627 | 26 039 |
| **Вкупно** | **5 986** | **56 750** | **6 100** | **62 105** | **2 854** | **31 710** | **5156** | **57 727** |

Во овој период најголем број на посетители имало во 2019 година (вкупно 6100), а најмал број на посетители во 2020 година (вкупно 2854). За поголема прегледност на варијациите на бројот на пациентите во овој период се претставени графички во графикон број 1.

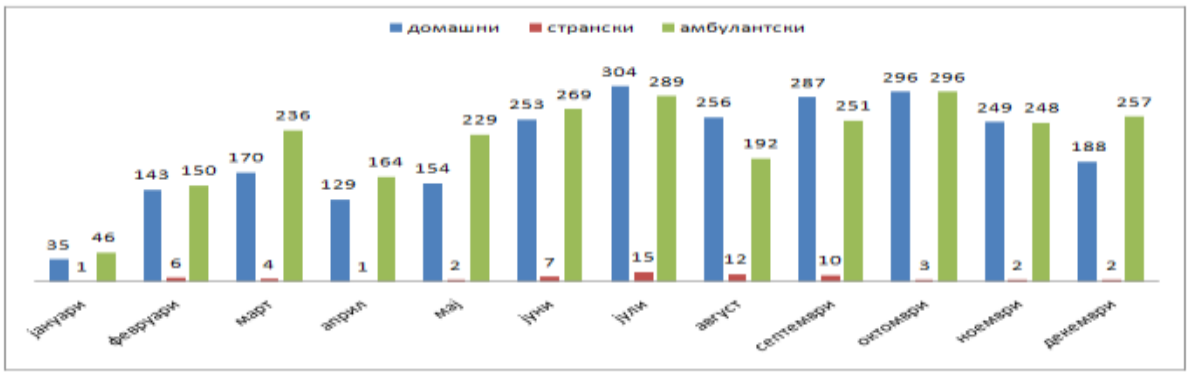
***Графикон 1. Број на посетители во Катлановска бања по години***

***Табела 2. Број на посетители во Катлановска бања и денови поминати во бањата по месеци за 2021 година***

| | Домашни | | Странски | | Амбулантски | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **2021** | **пациенти** | **денови** | **пациенти** | **денови** | **пациенти** | **денови** |
| **Јануари** | 35 | 446 | 1 | 7 | 46 | 390 |
| **Февруари** | 143 | 1741 | 6 | 35 | 150 | 1641 |
| **Март** | 170 | 2087 | 4 | 26 | 236 | 2310 |
| **Април** | 129 | 1987 | 1 | 5 | 164 | 1678 |
| **Мај** | 154 | 1713 | 2 | 20 | 229 | 2437 |
| **Јуни** | 253 | 4763 | 7 | 66 | 269 | 2736 |
| **Јули** | 304 | 3189 | 15 | 99 | 289 | 2940 |
| **Август** | 256 | 3078 | 12 | 73 | 192 | 1774 |
| **Септември** | 287 | 3265 | 10 | 46 | 251 | 1901 |
| **Октомври** | 296 | 3388 | 3 | 30 | 296 | 3004 |
| **Ноември** | 249 | 3007 | 2 | 16 | 248 | 2512 |
| **Декември** | 188 | 2613 | 2 | 18 | 257 | 2716 |
| **Вкупно** | **2 464** | **31 277** | **65** | **441** | **2 627** | **26 039** |

Табела број 2 ни ги покажува бројот на домашни, странски посетители и амбулантски случаи како и деновите поминати односно бројот на денови доаѓано во бањата по месеци за 2021 година. На почетокот на годината нивниот број бил многу мал, за потоа да бележи пораст во летните месеци со најголем број на посетители во месец јули, а потоа имало пак намалување во месец декември. Во 2021 година најголем бил бројот на амбулантски случаи(вкупно 2627), а странските стационирани пациенти биле во најмал број (вкупно 65). За поголема прегледност на варијациите во текот на годината, податоците се претставени и графички во графикон број 2.

***Графикон 2. Вкупен број на посетители во Катлановска бања по месеци за 2021 година***



**4. ДИСКУСИЈА**

Дека КОВИД пандемијата имала влијание на бројот на посетеност на Катлановска бања е повеќе од очигледно. Во анализираниот период бројот на домашни стационирани пациенти изнесува 4240 во 2018 година, односно 4080 во 2019 година (средно 4160). Во пандемиските 2020 и 2021 година има пад на стационирани пациенти на средно 1950 пациенти што е пад за 54 %. Најголем пад има во 2020 година кога се стационирани само 1437 со намалување од 64,5%. Во 2021 година бројот на домашни стационирани пациенти изнесува 2464 и изнесува 59,2% помалку во однос на пред пандемиските години (намалување за 49,2%). Странските стационирани пациенти од 163 во 2019 година бележат пад на само 18 пациенти во 2020 година (што е намалување за 89%). Најмал пад на бројот на посетители има кај амбулантските случаи, од 1857 во 2019 година на 1399 во 2020 година, што претставува намалување за 25% во однос на предпандемиските години. Бројот на амбулантски прегледани пациенти во 2021 година е зголемен и изнесува 2627, што е пораст за 29,6%. Кога ќе се разгледа 2021 година по месеци може да се види дека на почеток на годината и во зимските месеци бројот на посетители е многу по мал, а во летните месеци се зголемува односно од 35 домашни стационирани, 1 странски стациониран и 46 амбулантски случаи во јануари до пораст на 304 домашни стационирани, 15 странски стационирани и 289 амбулантски посетители во месец јули. Иако КОВИД пандемијата беше актуелна и во 2021 година, сепак бројот на хоспитализирани посетители во Катлановска бања бележи мал пораст, но се уште е далеку до достигнување на бројките од пред пандемијата. Па така во 2021 година бројот на домашните стационирани пациенти изнесува 2464,а бројот на странските пациенти изнесува 65.

**5. ЗАКЛУЧОК**

Во анализираниот 4 годишен период во Катлановска бања болнички се лекувани вкупно 12.220 пациенти. Од нив во предпандемиските 2018 и 2019 вкупно има 8.320 (средно 4.160) болнички лекувани а за време на пандмеиските 2020 и 2021 година вкупно 3.900 пациенти (средно 1.950).

Најмногу домашни стационирани пациенти има во 2018 година и тоа 4.230 а најмалку во 2020 година кога се стационирани 1.437.

Во пандемиските 2020 и 2021 година има пад на стационирани пациенти на средно 1950 пациенти што е пад за 54 %.

Најголем пад има во 2020 година кога се стационирани само 1437 со намалување од 64,5%.

Странските стационирани пациенти од 163 во 2019 година се намалуваат на само 18 пациенти во 2020 година (што е намалување за 89%).

Најмал пад на бројот на посетители има кај амбулантските случаи, од 1857 во 2019 година на 1399 во 2020 година, што претставува намалување за 25% во однос на предпандемиските години.

Бројот на амбулантски пациенти во 2021 година е зголемен и изнесува 2627, што е пораст за 29,6%.

**КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА**

Ahmad A., Jamaludin A., Zuraimi N.S.M., Valeri M. (2021). Visit intention and destination image in post-Covid-19 crisis recovery. *Current Issues in Tourism.* 24 (17) 2392-2397.

Collins-Kreiner N., Ram Y. (2020). National tourism strategies during the Covid-19 pandemic. *Annals of Tourism Research.*

Draghici, C.,PintililliRadu, D et all (2015). The Role of SPA Tourism in the Development of Local Economies from Romania, Procedia Economics and Finance, Volume 23, Pages 1573-1577

Galvani A., Lew A.A., Perez M.S. (2020). COVID-19 is expanding global consciousness and the sustainability of travel and tourism. *Tourism Geographies*, 22, 567-576.

Hall C.M., Scott D., Gössling S. (2020). Pandemics, transformations and tourism: Be careful what you wish for. *Tourism Geographies*, 22, 577-598.

Kock F., Nørfelt A., Josiassen A., Assaf A.G., Tsionas M.G. (2020). Understanding the COVID-19 tourist psyche: The evolutionary tourism paradigm. *Annals of Tourism Research*, 85, Article 103053.

Mueller, H., Kaufmann, E.L. : (2001). Wellness tourism: Market analysis of a special health tourism segment and implications for the hotel industry, Journal of Vacation Marketing, 7 , pp. 15-17

Mizrachi I., Gretzel U.(2020). Collaborating against COVID-19: Bridging travel and travel tech. *Information Technology & Tourism*, 22, 489-496.

Pardo C. , Ladeiras A. (2020). Covid-19 "tourism in flight mode": A lost opportunity to rethink tourism–towards a more sustainable and inclusive society, Worldwide Hospitality and Tourism Themes, 12 (6), 671-678.

Radoslavovъ M., (1941). Bogomilъ Mineralnitъ izvori i bani vъ Makedonia i ю`no moravsko. Sofia, 11-15.

Romagosa F. (2020). The COVID-19 crisis: Opportunities for sustainable and proximity tourism

Tourism Geographies, 22, 690-694.
WHO: (2019). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-
Котевски, Ѓ., (1987). Хидрогеологија на минералните, термалните и термоминералните води на територијата на СРМ. Самоуправна практика, 107-134.
Стојмилов, А., (1983). Катлановска Бања, туристичко-географски проучувања, 75-101.

# EVALUATION OF THE PROGNOSTIC ROLE AND CLINICAL RELEVANCE OF LABORATORY BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

**Desislava Arabadzhiyska**
Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria, Desislava.Arabadzhiyska@mu-plovdiv.bg
**Tanya Deneva**
Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Research Institute at Medical University of Plovdiv, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria, Tanya.Deneva@mu-plovdiv.bg

**Abstract:** Coronavirus disease-2019 (COVID-19), which started from Wuhan, China, very quickly became pandemic and spread all over the world. It is a new infection that has been declared a global public health emergency by the World Health Organization. The initial clinical characteristics of COVID-19 are non-specific, and the clinical spectrum varies widely from asymptomatic, mild influenza-like symptoms and pneumonia to acute respiratory distress syndrome, multi-organ failure and even death. It is still not well understood why some individuals become critically ill, while others do not. Scientists face challenges related to the management, prognosis and treatment of the infection and try to identify laboratory predictors for progression towards severe and fatal forms of this disease. Laboratory parameter abnormalities are commonly observed in COVID-19 patients; however, their clinical significance remains controversial. We assessed the prevalence, characteristics, and clinical impact of some laboratory parameters in hospitalized COVID-19 patients and looked for their possible association with systemic inflammation and disease severity. We evaluated on admission hematologic (hemoglobin, white blood cell count, neutrophils%, lymphocytes%, and platelet count), coagulation (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimers), biochemical (albumin, total protein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatinine, and electrolytes), inflammatory (C-reactive protein, ESR, ferritin, procalcitonin and serum amyloid A), cardiac (creatinine kinase MB isoenzyme and troponin I) parameters. The most common laboratory findings in patients with COVID-19 are significantly increased leukocyte count, neutrophilia, and lymphocytopenia in peripheral blood. There is evidence that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is significantly elevated in patients with more severe infection and death. Coagulation parameters are also elevated and reported more frequently in older (≥65 years) compared to young and middle-aged patients with COVID-19. Inflammatory markers such as C-reactive protein, ESR, ferritin, procalcitonin and serum amyloid A are elevated in most patients. A study of patients with COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome found that elevations in serum ferritin, lactate dehydrogenase, and procalcitonin could be a sign of potential adverse progression. Hypoalbuminemia and hypoproteinemia are significant indicators of COVID-19 severity. Patients with both hypoalbuminemia and lymphopenia have a higher risk of severe COVID-19. Laboratory parameter abnormalities on admission are significantly associated with clinical progression, can serve as independent predictors of COVID-19 severity and could be useful markers of risk scarification considered in combination with clinical details and other laboratory tests while designing the patient treatment.
**Keywords:** COVID-19, serum ferritin, C-reactive protein, lactate dehydrogenase

# ОЦЕНКА НА ПРОГНОСТИЧНАТА РОЛЯ И КЛИНИЧНА ЗНАЧИМОСТ НА ЛАБОРАТОРНИ БИОМАРКЕТИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

**Десислава Арабаджийска**
Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив, УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив, България, Desislava.Arabadzhiyska@mu-plovdiv.bg
**Таня Денева**
Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив, Научноизследователски институт към Медицински университет Пловдив, УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив, България, Tanya.Deneva@mu-plovdiv.bg

**Резюме**: Коронавирусната болест-2019 (COVID-19), тръгнала от Ухан, Китай, много бързо се превърна в пандемия и се разпространи по целия свят. Това е нова инфекция, която е обявена от Световната здравна организация за глобална извънредна ситуация за общественото здраве. Първоначалните клинични характеристики на COVID-19 са неспецифични и клиничният спектър варира в широки граници от асимптоматични, леки грипоподобни симптоми и пневмония до остър респираторен дистрес синдром, мултиорганна недостатъчност и дори смърт. Все още не е добре разбрано защо някои хора стават критично болни, докато други не. Учените са изправени пред предизвикателства, свързани с управлението, прогнозата и лечението на инфекцията и се опитват да посочат лабораторни предиктори за прогресия към тежките и фатални форми на това заболяване. Абнормални лабораторни резултати често се наблюдават при пациентите с COVID-19; но тяхното клинично значение остава спорно. Ние разгледахме разпространението, характеристиката и клиничното значение на някои лабораторни параметри при хоспитализирани пациенти с COVID-19 и потърсихме възможната им връзка със системното възпаление и тежестта на заболяването. Оценихме хематологични (хемоглобин, брой на белите кръвни клетки, неутрофили%, лимфоцити% и брой на тромбоцитите), коагулационни (протромбиново време, активирано парциално тромбопластиново време, фибриноген и Д-димери), биохимични (албумин, общ белтък, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, лактат дехидрогеназа, креатинин и електролити), възпалителни (С-реактивен протеин, ESR, феритин, прокалцитонин и серумен амилоид А), сърдечни (креатинин киназа МВ изоензим и тропонин I) параметри при хоспитализация на пациенти с тази инфекция. Най-честите лабораторни находки при пациенти с COVID-19 са значително повишен брой левкоцити, неутрофилия и лимфоцитопения в периферната кръв. Има данни, че съотношението неутрофили/лимфоцити (NLR) е значително повишено при пациенти с по-тежко протичане на болестта и летален изход. Коагулационните параметри също са повишени и се съобщават по-често при по-възрастни (≥65 години) в сравнение с пациенти на млада и средна възраст с COVID-19. Възпалителни маркери като С-реактивен протеин, СУЕ, феритин, прокалцитонин и серумен амилоид А са повишени при повечето пациенти. Проучване на пациенти с индуциран от COVID-19 остър респираторен дистрес синдром установява, че повишаването на серумния феритин, лактат дехидрогеназа и прокалцитонин може да е признак на потенциална неблагоприятна прогресия. Хипоалбуминемията и хипопротеинемията са значими показатели за тежестта на COVID-19. Пациентите с хипоалбуминемия и лимфопения са с по-висок риск от тежка форма на COVID-19. Абнормалните лабораторни параметри при хоспитализация са сигнификантно свързани с клиничната прогресия, могат да служат като независими предиктори за тежестта на COVID-19 и биха могли да бъдат полезни маркери за рискова скарификация, интерпретирани в комбинация с клиничното състояние и други лабораторни тестове при лечението на пациента.
**Ключови думи**: COVID-19, серумни феритин, С-реактивен протеин, лактатдехидрогеназа

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусите принадлежат към семейство Coronaviridae, род Coronavirus, причинители на зоонози. Те са разпределени в четири таксономични, групи които се разграничават на база гостоприемник, антигенни връзки и геномната организация. Човешките коронавируси могат да бъдат класифицирани в четири рода в реда на Nidovirales: Алфа, Бета, Делта и Гама.

Поглед във времето назад показва, че могат да възникват нови коронавируси - два примера за това са SARS-CoV и MERS-CoV. SARS-CoV представлява бета коронавирус, който причинява Тежък остър респираторен синдром (SARS) и е съобщен за първи път през февруари 2003 г. в Азия. Болестта се разпространява в страни в Северна Америка, Южна Америка, Европа и Азия преди глобалното огнище да бъде потушено. Понастоящем няма известно избухване на SARS по света. Последните случаи на инфекция със SARS-CoV са съобщени в Китай през април 2004 г. MERS-CoV е бетакоронавирус, който причинява Близко-източен респираторен синдром (MERS) и за първи път е съобщен в Саудитска Арабия през 2012 г. и оттогава се е разпространил в няколко други страни. Заразените със SARS-CoV и MERS-CoV, развиват тежки остри респираторни заболявания, включително треска, кашлица и задух.

В края на 2019 г. възниква ново огнище, причинено от коронавирус (SARS-CoV-2), т. нар. коронавирусна болест (COVID-19). Започва от град Ухан, провинция Хубей, Китай. Първият заразен човек е развил симптоми на 1 декември 2019 г., след което вирусът бързо се предава от човек на човек първо в Китай, а след това по целия свят. Световната Здравна организация обявява глобална пандемия през март 2020 г. Оттогава сме свидетели на няколко COVID вълни, причинени от Алфа, Бета, Делта и Омикрон варианти на вируса.

**2. РЕЗУЛТАТИ**

От диагностична гледна точка, COVID-19 се представя с определени лабораторни и рентгенологични констелации, които могат да бъдат полезни при оценката на прогресията на заболяването.

**Хематологични показатели**

Инфекцията със SARS-CoV-2 води до отклонения в показателите на пълната кръвна картина (ПКК), особено при тежките случаи. ПКК е най-често извършваното рутинно лабораторно изследване в световен мащаб и дори най-малките лаборатории са оборудвани с хематологичен анализатор; хематологичните системи са с висока производителност и дават резултати за кратко време.

**Левкоцити**

Левкоцитите може да са намалени или нормални при пациенти с COVID-19, но при тежките случаи са увеличени в сравнение с леките и средно тежките случаи и това увеличение е още по-силно изразено при критично болните пациенти. В едно кохортно проучване от 1099 пациенти с потвърден COVID-19, левкоцитоза е наблюдавана при над 25% от най-тежките случаи. Левкоцитозата е свързана с прием в интензивни отделения и е по-честа при неоцелелите в сравнение с оцелелите пациенти (Fan B.E, 2020). Възниква въпросът дали броят левкоцити може да се използва като прогностичен параметър. Някои проучвания посочват, че броят левкоцити у пациентите с COVID-19 и здравите контроли е един и същ в по-ранните етапи на хоспитализация и биха били полезни едва по-късно в хода на заболяването. Левкоцитозата също може да се дължи на коинфекции, на лекарства като кортикостероиди или вариабилност на имунния отговор.

**Неутрофилия**

Различни проучвания съобщават за наличие на неутрофилия при пациенти с COVID-19 дори в ранните стадии на хоспитализация особено при тежки случаи (Fan B.E, 2020). Liu et al. установяват неутрофилия при пациенти в напреднала възраст при постъпване (Liu J, 2020). Възможността неутрофилията да бъде предиктор на тежестта на заболяването е допълнително подкрепена от Zhang et al., които са изследвали 82 смъртни случая на пациенти с COVID-19 и установяват, че неутрофилия присъства в 74.3% от случаите при постъпване и допълнително се е увеличила до 100% през последните 24 часа преди смъртта (Yuan J, 2020). Броят неутрофили е по-висок при неоцелелите в сравнение с оцелелите пациенти. Това е подкрепено и от Wang et al., които предполагат, че неутрофилията може да е свързана с цитокинова буря, предизвикана от инвазията на COVID-19 (Wang D, 2020).

**Лимфоцитопения**

Съществуват данни в литературата за изразена лимфопения при постъпване, по-силно изразена при тежките случаи. Wang et al. отчитат лимфопения при 91.6% от неоцелелите в сравнение с 55.7% при оцелелите. Fan et al. и Wang et al. съобщават, че процентът на лимфоцитите се променя динамично в хода на COVID-19 инфекцията, че тази промяна е по-последователна от всеки друг хематологичен параметър и че тежката лимфопения е свързана с прием в интензивно отделение и е характерна за неоцелели. Дори в сравнение с нивата на IL-6 и CRP, броят на лимфоцитите е определен за най-чувствителен и надежден параметър при прогнозиране на тежестта и изхода от заболяването. Zheng et al. мониторират процента лимфоцити в кръвта с напредването на болестта и отбелязват, че в тежките случаи е по-висок от 5% на 17–19 ден след началото на заболяването и непосредствено преди смъртта на пациентите този процент пада под 5% (Zheng H.Y, 2020).

**Съотношение неутрофили-лимфоцити (NLR)**

Много проучвания показват прогностичната стойност на NLR, като по-висок NLR при приемането е независим предиктор за тежка пневмония при пациенти с COVID-19. Модел за предсказване на риска, основан на NLR и възрастта е създаден от Liu et al. за да подобри стратификацията и управлението на риска. В тяхното проучване честотата на тежко протичане на заболяването е била само в 9.1% от пациентите на възраст ≥50 години и NLR <3.13, докато 50% от пациентите на възраст ≥50 години и NLR ≥3.13 развиват тежко заболяване. NLR прогнозира тежестта на заболяването в ранните стадии на COVID-19 инфекция. Liu et al. определят, че NLR е най-обещаващия прогнозен фактор за критично заболяване в ранните етапи на инфекция с COVID-19, когато се комбинира с възрастта и сам по себе си е по-предсказуем от броя неутрофили (Liu J, 2020). В подкпепа на връзката между високия NLR и високия риск е изследването на Zhang et al., в което 94% от 82 починали пациенти с COVID-19 имат NLR >5 (Yuan J, 2020). В следствие на доказаната важност на това съотношение, повишеният NLR може да се използва като скринингов маркер при приемане в болница с цел идентифициране на високо рискови пациенти.

**Тромбоцити**

При прием броят на тромбоцитите обикновено е по-нисък у тежките в сравнение с нетежките случаи. Освен това Zhang et al. съобщават за брой тромбоцити $<100x10^9$/L през последните 24 часа преди смъртта у 60% от

пациентите (Yuan J, 2020), докато други автори намират тромбоцитопения при 12.5% от най-критичните пациенти в сравнение с 6.4% от пациентите с по-леко протичащо заболяване. Връзката между ниският брой тромбоцити и лошата прогноза на заболяването е обобщена в работата на Lippi et al, които стигат до заключението, че броят на тромбоцитите може да определя тежестта на процеса (Lippi G, 2020).

**Съотношение тромбоцити-лимфоцити (PLR)**

Освен броя на тромбоцитите, PLR също се отчита като параметър, който показва тежестта на инфекцията. Установено е, че ако PLR надхвърли граничната (cut off) стойност за активна намеса при PLR >126.7, се наблюдава по-дълга продължителност на хоспитализацията (Han H, 2020). Увеличено PLR също е описано от Gong et al. при пациенти в тежко състояние в сравнение с нетежко боледуващи (Cao P, 2020).

**Промени в параметрите на червените кръвни клетки поради ефектите от нарушена еритропоеза**

При пациенти с COVID-19 се наблюдават промени в червения кръвен ред. Някои изследвания посочват по-ниски концентрации на хемоглобин в 41–50% от случаите при постъпване и те се срещат при възрастни хора, въпреки че резултатите все още са в референтни граници (Fan B.E, 2020). В друго по-малко проучване, Zheng et al. също установяват, че хемоглобинът намалява с прогресията на заболяването (Zheng H.Y, 2020). Средният обем на еритроцитите (MCV) също е по-нисък при възрастни пациенти с COVID-19 и средната хемоглобинова концентрация в еритроцитите (MCHC) е значително по-висока в сравнение с тази у здрави индивиди. Повишена широчина на еритроцитното разпределение (RDW) също е докладвана при пациенти с COVID-19. Известно е, че възпалението нарушава функцията на зреене на еритроцитите и това може да доведе до увреда в производството на хемоглобин при тежки форми на COVID-19, но намаляването на хемоглобина може да се дължи и на директна инфекция на прекурсорните клетки от самия вирус.

**Възпалителни биомаркери**

Основните възпалителни биохимични и имунологични биомаркери, свързани с болестта COVID-19, са С-реактивен протеин (CRP), серумен феритин, лактат дехидрогеназа (LDH), прокалцитонин (PCT), цитокини (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10).

**Интерлевкин 6 (IL-6)**

Множество изследвания на пациенти с COVID-19 докладват абнормални нива на цитокини и хемокини: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, M-CSF, CGSF, G M-CSF, IP-10, IFN-μ, MCP-1, MIP 1-α, HFC (HGF), TNF-α и VEGF. При тежко протичащ COVID-19 се наблюдава свръхпродукция на провъзпалителни цитокини, като IL-1, IL-6, IL-12, IFN-μ и TNF-α, които селективно се насочват към белодробната тъкан.

Сред цитокините IL-6 привлича особено внимание по отношение на COVID-19. Той е най-разпространеният цитокин, произвеждан от активираните макрофаги и се увеличава значително при тежки състояния на COVID-19. Различни проучвания показват връзка между нивата на IL-6 и тежестта на заболяването при пациенти с COVID-19. Мета-анализ, проведен от Coomes et al. показва, че средната концентрацията на IL-6 е 2.9 пъти по-висока при пациенти с усложнен COVID-19 в сравнение с тези с неусложнен (Coomes E.A, 2020). По-високите изходни нива на IL-6 при тежко болни пациенти с COVID-19 са свързани с необходимостта от механична вентилация, увреждане на белите дробове при компютърна томография и други възпалителни маркери, включително CRP, феритин и Д-димер (Liu T, 2019).

**С реактивен протеин (CRP)**

CRP е β глобулин, произведен в черния дроб, който се активира от различни възпалителни медиатори, като IL-6. Той е белтък на острата фаза - позитивен реактант и въпреки че не е специфичен, е клинично разпознат като биомаркер за много възпалителни заболявания - повишените концентрации на CRP са свързани с повишена тежест на заболяването (Gong J, 2020).

Проучванията, насочени към клиничната полза на CRP, съобщават предимно за положителна връзка между тежестта на заболяването и изходните стойности. Например, доказано е, че CRP превъзхожда брой неутрофили, лимфоцити и скоростта на утаяване на еритроцитите и корелира с резултатите от компютърната томография за тежест (Tan C, 2020). В ретроспективно едноцентрово проучване на 145 пациенти с COVID-19, CRP е определен като ранен детектор на тежестта на заболяването и подходящ биомаркер за насочване на терапията (Ahnach M, 2020). Нивото на CRP и съотношението CRP към брой лимфоцити имат по-висока прогностична стойност в ранния стадий на заболяването. Ali (Ali N, 0020) посочва, че CRP може да предскаже влошаване на заболяването при нетежки случаи, съобщавайки за 5% риск от развитие на тежко протичане за всяка единица повишение на нивото на CRP. Luo et al. идентифицират независими предиктори на смъртта въз основа на логистичен регресионен модел и след това сравняват предикторите чрез анализ на ROC кривата. CRP се очертава като най-добрият предиктор спрямо брой неутрофили, Д-димер и брой тромбоцити. Стойностите на CRP при пациенти, починали от COVID-19, са 10 пъти по-високи от тези при оцелелите (Luo X, 2020).

**Серумен феритин**

Феритинът е желязо съдържащ протеин, позитивен реактант на острата фаза, маркер за възпаление, както и медиатор на имунна дисрегулация при тежък COVID-19. Той може да бъде не само маркер на възпаление, но и активен участник в цитокиновата буря, която характеризира тежкото заболяване. По време на цитокинова буря при COVID-19 много възпалителни цитокини се произвеждат бързо, включително IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-12 и IFN-γ, които стимулират хепатоцитите, Купферовите клетки и макрофагите да секретират феритин. Феритинът се свързва с Т-клетъчния имуноглобулин и муциновия домен 2 (TIM-2), като насърчава експресията на множество провъзпалителни медиатори (Kernan K, 2017). В някои проучвания е установено, че нивата на феритин са склонни да се повишават с тежестта на заболяването. Cao и др. демонстрират, че граничната стойност на феритин ≥272.5 ng/mL прогнозира тежестта на заболяването при приемане с чувствителност от 96% и специфичност от 70% (AUC = 0.873) (Cao P, 2020). По подобен начин Bozkurt и др. установяват, че ниво на феритин ≥264.5 прогнозира тежестта на заболяването с чувствителност от 73.9% и специфичност от 94.2% (AUC = 0.880) (Bozkurt F, 2020).

**Лактат дехидрогеназа (LDH)**

LDH е вътреклетъчен ензим, който превръща пирувата в лактат в метаболизма на глюкозата. Некроза на клетъчната мембрана, предполагаща вирусна инфекция или белодробно увреждане, като SARS-CoV-2 пневмония, би предизвикало освобождаване на LDH (Tan C, 2020). Съществуват научни доказателства, че LDH се повишава при COVID-19 (Han Y, 2020). Други проучвания показват, че SARSCoV-2 пациенти с високи нива на LDH при хоспитализиране, са по-уязвими от ARDS. Изследователи установяват, че стойност от 273 U/L е най-добрият праг за прогнозиране на ARDS. Многоцентров анализ на 1099 пациенти потвърждава доказателствата за връзка на тъканно увреждане и възпаление с повишаване на нивата на LDH. Използването на LDH като биомаркер за оценка на тежестта на инфекцията би подпомогнало определяне на риска и клиничния и терапевтичен подход при пациенти с COVID-19.

**Прокалцитонин (PCT)**

PCT е гликопротеин, калцитонин пропептид без хормонално действие. При нормални условия, той се генерира в С клетките на щитовидната жлеза. Серумните концентрации на PCT при здрави хора (<0.1 ng/mL) са много ниски и на практика неоткриваеми. Стойностите на PCT, причинени основно от извън тиреоидни тъкани може да се повишат с повече от 100 ng/ml по време на тежки инфекции със системни прояви. PCT нивата при пациенти с неусложнена SARS-CoV-2 инфекция остават в референтни граници, но всяко значително повишение е показателно за бактериална съпътстваща инфекция и развитието на тежка и усложнена форма на заболяването (Lippi G, 2020). Въпреки че стойностите на PCT могат да бъдат от полза за определяне на тежестта на заболяването, те не са индикатор за прогнозата. Съществуващи съпътстващи заболявания, като хронична бъбречна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност, могат да повлияят нивата на PCT, което води до висока изходна стойност. Определянето на PCT може да се използва за подпомагане на персонализирането на терапията, избор на антибиотици или намаляване използването на лекарства при пациентите с остри респираторни инфекции.

**Маркери на коагулацията**

Коагулацията се активира при възникване на сериозна инфекция. Различни проучвания са открили абнормална интраваскуларна коагулация при клинични и лабораторни наблюдения на пациенти с COVID-19. Коагулопатията при COVID-19 се характеризира с повишаване на Д-Димер и продукти на разграждане на фибрин/фибриноген, фактор на von Willebrand (vWF) и удължаване на протромбиновото време, както и повишаване на някои коагулационни регулатори като инхибитор на плазминогеновия активатор тип1 (PAI-1) и тъканен активатор на плазминогена (tPA). Усложнената инфекция се характеризира с удължено протромбиново време (PT) и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT), както и повишени нива на тромбоцити и фибриноген. Поради тясната връзка между цитокините и прокоагулантните биомаркери, възниква състояние на хиперкоагулация, което е свързано с повишен риск от тромботични събития и смърт (Han H, 2020).

## 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване се фокусира върху някои лабораторни параметри при хоспитализирани пациенти с COVID-19, които могат да се използват за оценка тежестта на заболяването. Лабораторните тестове са прости, бързи и евтини средства за предоставяне на обективна информация за тежестта на тази инфекция и биха могли да подпомогнат клиницистите при диагностициране, терапия и прогнозиране хода и развитието на болеатта. Установихме, че неутрофилия, лимфоцитопения, повишени NLR, серумни IL-6, CRP, феритин, LDH, PCT имат прогностична роля и може да насочат към клиничното протичане, разграничаване на тежка и умерена форма и изход от болестта. Въпреки че промените в тези показатели не са специфични за COVID-

19, те са сигнификантно свързани с клиничната прогресия и могат да послужат като независими предиктори. По време на пандемията от COVID-19 точната класификация и прогноза са особено важни за спестяване на недостатъчни медицински ресурси, стратифициране на лечението и подобряване на преживяемостта на критично болните пациенти.

**ЛИТЕРАТУРА**

Ahnach, M., Zbiri, S., Nejjari, S., Austin, F. & Elkettani, C. (2020). C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*, 39(4), 500-507.

Ali, N. (2020). Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19.*J Med Virol*, 92(11), 2409-2411

Bozkurt, F. et al. (2021). Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? *Cureus*, 13(1), e12832.

Cao, P. et al. (2020). Elevated serum ferritin level effectively discriminates severity illness and predicts prognosis of COVID-19 patients. *Biomarkers*, 1-6.

Coomes, E.A. & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 30(6), 1-9

Fan, B.E. et al. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*, 95(6), 1–4.

Gong, J. et al. (2020). Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: A retrospective study. *BMC Infect Dis*, 20(1), 963.

Han, H. et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, 58(7), 1116-20.

Han, Y. et al. (2020). Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: Aretrospective and observational study. *Aging*, 12(12), 11245–58.

Kernan, K. & Carcillo, J. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*, 29(9), 401-409.

Lippi, G. & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 505, 190-1.

Liu, J. et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*, 18(1), 206.

Liu, T. et al. (2019). The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease, *EMBO Mol Med* 12, e12421.

Luo, X. et al. (2020). Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*, 71,2174-9.

Tan, C. et al. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID 19 early. *J Med Virol*, 92, 856-62.

Wang, D. et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.

Yuan, J. et al. (2020). The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*, 69(6), 599-606.

Zheng, H.Y. et al. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 17(5), 541–543.

# SIGNIFICANCE OF PRE-ANALYTICAL PHASE IN PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSTIC PROCESS – THE ROLE OF LABORATORY TECHNICIAN IN QUALITY ASSURANCE

**Krasimira Dinkova**
Trakia University - Medical College, Stara Zagora, Bulgaria, krasi.dinkova@gmail.com

**Abstract**: Histopathological analysis is an essential part of formulating the clinical diagnosis and the examination of tumors and their differentiation can be a great challenge for the pathologist. The latter is expected to assess the possibility of drug therapy and to give a prognosis for the development of the disease. The process from the placement of the biopsy specimens in the histology laboratory to the presentation of the finished samples to the pathologist is entirely in the hands of the histology laboratory technician, and his duties are related to the identification of the samples and their entry in the histology journals, as well as to the processing of these samples and preparation of microscopic preparations. That might be a long and multi-stage process. Advances in technology allow the implementation of new and modern devices that automatically perform a large part of the research. However, this does not apply to histopathological laboratories, in which only laboratory technicians still carry out the specific processing and staining.
Defects in the microscopic slides occur even in the best equipped laboratory. Errors can be made at four different stages:
- at the stage of processing the specimen and preparation of a paraffin block;
- during cutting of the paraffin block;
- during the staining of the microscopic slides;
- during mounting of the specimens.
Depending on the structure of some organs, more special processing may be required - fixation, tissue shaping, inclusion, etc. Most often such tissues are: lipomas, lymph nodes, curettage, skin, uterus, brain , bone.
Knowing of the possible stages at which errors might occur is important for both the doctor and the laboratory technician. A well-trained laboratory technician knows the reasons that lead to difficulties and directs his efforts to avoid or prevent them. Minimizing errors allows working in a calm atmosphere with a minimization of the harmful influence of the reagents used.
**Keywords**: histological studies, histopathological laboratory technician, diagnosis.

# ЗНАЧЕНИЕ НА ПРЕАНАЛИТИЧНАТА ФАЗА В ПАТОХИСТОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА - РОЛЯ НА ЛАБОРАНТА В ОСИГУРЯВАНЕ НА КАЧЕСТВОТО

**Красимира Динкова**
Тракийски Университет, Медицински Колеж - Стара Загора, Република България
krasi.dinkova@gmail.com

**Резюме:** Патохистологичното изследване е съществена част от поставянето на правилната клинична диагноза, а изследването на туморите и тяхната диференциация може да бъде голямо предизвикателство пред лекаря - патолог. От него често се очаква да оцени възможността за лекарствената терапия и да даде прогноза за развитието на заболяването. Процесът от постъването на биопсичния материал в хистологичната лаборатория, до представянето на готовите проби на патолога е изцяло в ръцете на хистологичния лаборант, като задълженията му са свързани както с идентифицирането на пробите и тяхното вписване в хистологичните журнали, така и с обработката на тези проби и изготвяне на микроскопски препарати. Подготовката на тези препарати е дълъг и многостепенен процес. Напредъкът на технологиите позволява внедряването на нови и модерни апарати, които автоматично провеждат голяма част от изследванията. Това, обаче, не касае патохистологичните лаборатории, в които все още единствено лаборантите извършват специфичната обработка и оцветявания. Дори и в най-добрата лаборатория понякога се получават нежелани дефекти в микроскопските препарати. Грешките могат да бъдат допуснати на четири различни етапа:
- при обработка на материала и изготвяне на парафиново блокче;
- при рязане;
- при оцветяване;
- при включване.

В зависимост от структурата на някои органи, може да се наложи по-специална обработка – фиксация, оформяне на тъканта, включване и т.н. Най-често такива тъкани се явяват: липоми, лимфни възли, кюретаж, кожа, матка, мозък, кост.
Познаването на възможните места за грешки е от значение както за лекаря, поставящ диагнозата, така и за лаборанта. Добре обученият лаборант познава причините, които водят до затруднения, и насочва усилията си към тяхното избягване или предотвратяване. Свеждането на грешките до минимум позволява да се работи в спокойна атмосфера с минимизиране на вредното влияние на използваните реактиви.
**Ключови думи**: хистологични изследвания, патохистологичен лаборант, диагноза.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

По данни на СЗО злокачествените новообразувания са сред водещите причини за смърт в световен мащаб. През 2019 г. злокачествените тумори са първа или втора водеща причина за смърт във възраст под 70 години в 112 от 183 държави. В световен мащаб над 19 милиона годишно са новите случаи на рак (Sung H et al, 2021). Усилията се насочват не само към лечението и борбата с последствията, но и към превенцията и ранната диагностика, като един от начините за справяне с проблема. Редица съвременни методи, сред които: компютърна томография, рентген, ултразвук, магнитен резонанс, генетични изследвания и др. позволяват до голяма степен да се постави изключително точна диагноза. За съжаление, част от тях остават с висока цена и не винаги достъпни. Биопсичната диагностика остава, обаче, „златен стандарт“, като тя включва взимане на тъканни проби от пациент с цел да се прецени точната локализация на патологичен процес в рамките на даден орган или тъкан, както и да се постави точна патологична диагноза, оределяне стадия на туморен процес, проследяване състоянието на пациента и т.н.

## 2. ЕТАПИ И ВЪЗМОЖНИ ГРЕШКИ В ХОДА НА ПРЕАНАЛИТИЧНАТА ФАЗА

Фиксирането във формалин и изготвяне на парафиново блокче е рутинен метод за обработка на тъкани за хистологично и имунохистохимично изследване. Наличието на разлики в продължителността на всеки етап, използваните реактиви, температурата на обработка, както и разликите в оборудването с апаратура в различните лаборатории е предпоставка за възникване на грешки. Въпреки че имунохистохимията представлява надеждна техника за диагностика, съществуват редица фактори, които могат да повлияят негативно върху интензитета на самата реакция. Преданалитичната фаза може да повлияе на следващите фази (аналитична и следаналитична), което я прави критична стъпка (Rao S, Masilamani S, Sundaram S, Duvuru P, Swaminathan R., 2016). Изготвянето на парафиново блокче е многоетапен процес. Неоптималната обработка може да промени морфологичните, имунохистохимичните и молекулярните характеристики на хистологичните проби (Gullo I, Marques A, Pinto R, Cirnes L, Schmitt F, 2021).
По данни на Американското дружество по патология и Колежът на американските патолози, в около 20% от имунохистохимичните анализи има неточности, (Bagchi A et al, 2021) като част от причините, водещи до този проблем са грешки в преаналитичната фаза от обработката на биопсичния материал. Най-сериозните грешки са отчитане на фалшиво-положителен или фалшиво-отрицателен резултат, което повлиява ефикасността на приложената терапия и определянето прогнозата при пациента (Agrawal L, Engel KB, Greytak SR, Moore HM, 2018).

***Грешки по време на обработката***

Грешките, допуснати по време на обработката на тъканите до блокче са с най-трайни последици (Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM, 2014). Ако първата стъпка от обработката –фиксирането на материала, не е проведена правилно, тогава е невъзможно да се получи качествено блокче, а от там – и качествен микроскопски препарат.
Изсъхването на материала преди или след фиксирането, също води до неговото трайно увреждане.
Ако добре фиксиран материал не е достатъчно обезводнен в алкохолната редица, тогава, при по-продължителен престой в ксилола, материалът става трошлив, което също разваля необратимо неговото качество.
Свеждането на тези грешки до нула е цел на всяка лаборатория.
Ако материалът е добре фиксиран и обезводнен, но не е добре пропит с парафин, рязането е почти невъзможно, но този дефект лесно може да се отстрани чрез разтапяне на блокчето и повторното му пропиване с парафин.

***Дефекти при рязането***

При добре обработено блокче могат да възникнат различни проблеми при рязането.

- Стандартната дебелина на хистологичните срези е 4-5 μm. Понякога, обаче, по-тънките срези могат да доведат до фалшиво отрицателен резултат при някои антигени. Познаването на особеностите на всяко едно изследване ще позволи избягването на грешки от този характер (Yu J et al, 2019).
- На срезовете може да има гънки и набръчквания. Те са резултат от лошото разпъване на водната баня. След монтиране върху предметното стъкло, тези дефекти не могат да бъдат поправени. Ето защо лаборантът трябва да се старае да изпъне гънките още в топлата ваничка и да подбере най-качествените от тях за монтиране върху предметното стъкло.
- На срезите могат да се открият надлъжни разкъсвания. Най-често те се дължат на дефекти на ръба на ножа. Решението е смяна на мястото на рязане или изцяло смяна на ножа.
- Понякога в материала има участъци на вкалцяване. Дори и при идеално наточен нож не може да се получи добър срез, защото тези участъци повреждат ръба на ножа. Решението е със скалпел внимателно да се отстрани този участък (който обичайно е с размери не повече от 1/1мм), след което рязането може да продължи безпроблемно.

***Стъпаловидни дефекти***

- На срезите могат да се появят стъпаловидни дефекти с редуване на по-тънки и по-дебели участъци (наподобяващи черга). Причина за това са вибрации на микротомния нож или на блокчето. При новите ротационни микротоми и използването на пластмасови хистологични касети за оформяне на парафиновото блокче , тези вибрации са сведени до минимум. Срещат се най-вече при рязане на много твърди и плътни материали, като напр. миомен възел. За да се избегнат такива дефекти се използват специални ножове за твърди тъкани. Освен това е необходимо да се промени ъгъла на наклона на ножа спрямо блокчето (инклинация на ножа), да се намали дебелината на рязане, както и скоростта на рязане. Тези дефекти не затрудняват много микроскопирането, но правят невъзможно изготвянето на снимка на определен участък, който може да бъде обект на научен интерес (J. F. A. McManus and Robert W. Mowry, 1960).

***Суперпониране на тъкани***

- Понякога част от тъкан може да бъде частично суперпонирана върху друга тъкан от среза. Това се случва, когато повърхността на топлата ваничка е замърсена от предишния материал. За да се избегне такава грешка е желателно водната повърхност да се почиства с марля или салфетка след всяко блокче, а в края на работния процес ваничката да се почисти и подготви с нова вода за следващия ден.

***Разпръскване на тъканта***

- При рязане на по-рехави тъкани може да се получи разпръскване при поставяне на среза във водата, което води до непрвилно раположение на тъканите и клетките една спрямо друга. Това е индикатор, че температурата на водата е висока и трябва да се охлади. За да се избегне този проблем водните ванички са оборудвани с контролен термометър, който помага на лаборанта да избере правилната температура за разпъване на срезите от съответния материал.

***Дефекти при оцветяването***

Дефектите, свързани с оцветяването най-често са свързани с времето на експозиция на боите. Ако е твърде кратко или твърде дълго, се получава съответно блед или преоцветен препарат. За целта се препоръчва периодично да се правят контролни срези, с помощта на които да се определя времето на престой в дадена боя, за да се избегне проваляне на оцветяването на цяла партида.

При някои бои могат да се получат утайки, които се отлагат трайно върху среза и да влошат неговото качество. За да се избегне този проблем се препоръчва филтриране на боите преди употреба.

***Дефекти в последния етап***

Последният етап от изготвянето на микроскопския препарат е просветляването им и включване с канадски балсам и покривно стъкло. Ако препаратът не е дехидратиран преди просветляването в ксилола, тогава се получава непрозрачен дефект на препарата – „млечна зона“. Този дефект може да се коригира, като първо се отстранява покривното стъкло, след което препарата се дехидратира в абсолютен алкохол и отново се покрива с канадски балсам и покривно съкло. Някои лаборанти предпочитат след алкохола препаратът да бъде подсушен. Ако това става чрез затопляне, то предметното стъкло трябва да се охлади напълно преди да се пристъпи към включването. Ако стъклото е топло се получават неравни черни очертания, които затрудняват микроскопирането. Не на последно място е и момента с поставянето на предметното стъкло. То се допира до капката включваща среда под ъгъл, след което плавно се спуска, без да се притиска. При неправилна техника на включване се получават мехурчета – малки или по-големи кръгли очертания, в които не е просветлен среза и е невъзможно да се наблюдават структурите, които ни интересуват. Този дефект

също е лесно поправим – отстранява се покривното стъкло, препарата се промива в ксилол, след което се включва отново.

**3. ВИДОВЕ ПРОБЛЕМИ ПРИ РАЗЛИЧНИ ТЪКАНИ И МАТЕРИАЛИ**

Някои от грешките, които се допускат в лабораториите, са провокирани от естеството на материалите, които се обработват. Това са тъкани, в които реактивите проникват бавно и това налага някои промени в протоколите за работа.

Най-добрата фиксация на тези тъкани се получава при използването на 10% формалин, но за разлика от останалите тъкани и органи, тези се нуждаят от по-продължителен престой във фиксатора – около 48 часа. Препоръчва се фиксацията да е в термостат при 56°C за първите 6 часа, след което се пристъпва към оформянето на по-малки тъканни късчета, които продължават да се фиксират на стайна температура (Стефанова, Р., Павлов, К., 1961).

***Липоми***. След правилното извършване на фиксацията следва дооформяне на тъканното късче. Желателно е то да е с дебелина не повече от 1,5-2 мм, тъй като реактивите, през които преминава по време на последващата обработка проникват много бавно в тъканта. Като се има предвид, че повечето патохистологични лаборатории са оборудвани с автоматизирани тъканни процесори, в които времето за престой на всички материали е изравнено, то дебелината на тъканното късче е от съществено значение за качественото пропиване на липомите. Ако е необходимо да се изготвят многобройни срези от такъв материал, то тогава е препоръчително да се изготвят 2, 3 или повече блокчета, а не едно с по-голяма дебелина. При спазване на изброените изисквания изготвеното парафиново блокче ще е с добро качество и не изисква специфика на рязането, различна от останалите тъкани.

***Лимфен възел.*** Подобно на липома, при лимфните възли също имаме бавно проникване на различните реактиви в тъканта. Затова е необходимо лимфните възли също да се оформят на срези с дебелина 1,5-2мм. Друга особеност на лимфните възли е, че те имат капсула от плътна съединителна тъкан, която възпрепятства проникването както на фиксатора, така и на останалите реактиви. Затова дори и лимфни възли с размери под 2 мм трябва да се срежат, за да се осъществи импрегнацията на тъканта с различните реактиви. В много случаи лекарят-патолог изисква и направата на отпечатък от лимфен възел преди фиксацията. Това става като пресен срез се подсуши леко с филтърна хартия, след което се поставя върху предметното стъкло, без притискане или размазване. По този начин се правят 2 до 3 отпечатъка. Ако е необходимо да се направят повече, то тогава се прави нов разрез.

След правилно проведена обработка и изготвяне на парафиново блокче, изготвянето на качествени срези все още не е гарантирано. Лимфните възли изискват рязане на по-малка дебелина – 2-3 μm. Затова при такива тъкани е задължително да се използва твърд парафин с точка на топене не по-ниска от 58°C. Понякога може да се наложи и използването на смес парафин с колофон, което значително улеснява изготвянето на тънки срези.

***Кюретажен материал***. Трудността при обработката на този материал идва от факта, че често се съдържа голямо количество кръвни съсиреци. Те не изискват особено внимание при обработката, но създават проблеми при рязането. Такъв материал трябва да се реже без да е много охладено парафиновото блокче, с много бавна скорост на движение на ножа, за да се избегне „насичане“на среза.

***Мозък***. Подобно на липомите и лимфните възли, той изисква по-продължително време за обработка през различните реактиви до оформяне на парафиново блокче. При рязането изискванията към мозъчната тъкан са същите както при кръвта – не много охладено блокче и бавна скорост на рязане.

***Матка.*** Плътен орган, изисква дълъг престой във всички реактиви до изготвяне на парафиново блокче. При рязането трябва да се използва специален нож за твърди материали с подходящ ъгъл на заточване, както и да се настрои наклона на ножа спрямо плоскостта на самото блокче. Ако не се спазят тези изисквания е много вероятно ножа да се „вклини“ в блокчето, което ще доведе до унищожаване на изследвания материал. Затова при работа с такива органи е желатено лекарят-патолог да остави материал за резерва, за да избегнем риска пациента да остане без диагноза.

***Кожа.*** Плътен материал, много често е взет и с мастан тъкан. Този материал съчетава изискванията към мастната тъкан и към плътните материали. Освен по-продължителната обработка, кожата има известни изисквания при оформянето на парафиновото блокче. Материалът трябва да е ориентиран така, че при срез да се виждат всички слоеве на кожата – епидермис, дерма, дермо0епидермална граница, мастна тъкан и т.н. при неправилна ориентация на материала съществува риск от изрязване на епидермиса и дермата, което води до невъзможност за поставяне на диагноза.

***Материали от кост, трепанобиопсия от костен мозък, тъкани, съдържащи калциеви отлагания***. Изискват определена обработка преди фиксацията. Нарича се декалцинация и представлява процес на

разтваряне и отделяне от костната тъкан на неорганичните соли. Ако не се извърши декалцинацията, то ще е невъзможно да се изготвят качествени тънки срези от парафиновото блокче. Калциевите отлагания наранява острието на ножа, материалът се разкъсва и разпада при разпъването във водната баня. А при последващата обработка – депарафиниране и оцветяване на срезите, вероятността същите да изпадат от предметното стъкло е много голяма.

Най-често за декалцинацията се използва 10% азотна киселина, като задължение на лаборанта е да следи степента на омекване на материала. При малките биопсии обикновено 24 часа са достатъчни. По-големите кости, обаче, престояват 7-10 дни, понякога и повече, в декалциниращия разтвор. След пълното декалциниране на костта се пристъпва към стандартната обработка на материала, до изготвяне на парафиново блокче.

Декалцинацията може сериозно да повлияе на молекулярния анализ на пробите, тъй като нарушава целостта на нуклеиновите киселини и протеините. Препоръчително е за проби, които е невъзможно да се извършат без декалцинация вместо стандартен декалциниращ разтвор да се използва етилендиаминтетраацетат (EDTA) (Souza da Silva R, Pinto R, Cirnes L, Schmitt F, 2022).

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всички аспекти на обработката на тъканите, включително времето до фиксирането на тъканите, вида на фиксатора, продължителността на фиксирането, реактивите, използвани за последваща обработка, както и рязане на пробата, оказват влияние върху резултатите от всяко едно изследване.

Въпреки че имунохистохимията представлява нов и надежден метод за диагностика, тя остава зависима от същите процедури за събиране, обработка и съхранение на биологичния материал, използвани от десетилетия, и в много случаи, същите аналитични платформи за количествено определяне на биомаркери. Стандартизирането на всяка стъпка от обработката на тъканните проби в хистологичните лаборатории, разработването на протоколи за работа и тяхното стриктно спазване от лаборантите е съществен елемент от поставянето на точната диагноза.

## ЛИТЕРАТУРА

Стефанова, Р. & Павлов, К. (1961). Микроскопска техника на хистологични изследвания. ДИ Медицина и физкултура, София

Agrawal L, Engel KB, Greytak SR & Moore HM. (2018). Understanding preanalytical variables and their effects on clinical biomarkers of oncology and immunotherapy. Semin Cancer Biol., 52, 26-38.

Bagchi A, Madaj Z, Engel KB, Guan P, Rohrer DC, Valley DR, et al. (2021). Impact of Preanalytical Factors on the Measurement of Tumor Tissue Biomarkers Using Immunohistochemistry. J Histochem Cytochem., 69(5), 297-320.

Bass BP, Engel KB, Greytak SR & Moore HM. (2014). A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? Arch Pathol Lab Med., 138(11), 1520-30.

Gullo I, Marques A, Pinto R, Cirnes L & Schmitt F. (2021). Morphological control for molecular testing: a practical approach. J Clin Pathol., 74(5), 331-333.

J. F. A. McManus & Robert W. Mowry. (1960). Staining Methods. Histologic and histochemical, Harper (Hoeber), New York.

Rao S, Masilamani S, Sundaram S, Duvuru P & Swaminathan R. (2016). Quality Measures in Pre-Analytical Phase of Tissue Processing: Understanding Its Value in Histopathology. J Clin Diagn Res., 10(1), EC07-11.

Souza da Silva R, Pinto R, Cirnes L & Schmitt F. (2022). Tissue management in precision medicine: What the pathologist needs to know in the molecular era. Front Mol Biosci., 26, 9:983102.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin., 71(3), 209-249.

Yu J, Wang Q, Xue P, Zheng L, Mo J, Chen L, Yin M, Huang Y, Bao Y & Ding F (2019). A model for the impact of FFPE section thickness on gene copy number measurement by FISH. Sci Rep., 17, 9(1):7518.

# IMPLEMENTATION OF CHROMATOGRAPHY DATA SYSTEM IN A QUALITY CONTROL LABORATORY IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**Nikola Simonovski**
ALKALOID AD Skopje, N.Macedonia, ns.nixon@gmail.com
**Biljana Gjorgjeska**
University Goce Delchev, Faculty of Medical Sciences, N.Macedonia,
biljana.gorgeska@ugd.edu.mk

**Abstract:** Chromatography is one of the main analytical techniques, especially in regulated analytical laboratories, where chromatographic analyses can comprise up to 80% of the total analytical workload. The Chromatography Data System is computer system with specialized software installed on it, which collects and analyzes chromatography results from instruments connected to the system. Today, when we operate with electronic records, the possibility of changing or copying the contents of electronic records, without leaving any visible trace of the change, is extremely high. To ensure the integrity of the data, the regulatory authorities require the computer systems validation in accordance with their requirements. The CDS systems are intended for use within regulated laboratories in pharmaceutical and related industries. The role of these systems in the R&D and QC is within Good Manufacturing Practice (GMP).

The implementation and validation of CDS systems is carried out to validate key functions of the system and later to bring the system to end users. Computerized Systems Validation is a process used to test, validate and formally document that a regulated computer-based system does exactly what it is designed to do in a consistent and accurate manner that is secure, reliable and traceable. This procedure is applied to GxP computerized system applications used at any point in the research, clinical testing, manufacturing, distribution and storage processes. Examples might include: Chromatography Data System (CDS), Laboratory Information Management System (LIMS), Laboratory Instrument Systems (LIS), Clinical Trial Monitoring Systems, PLC for Controlled Packaging Equipment Supervisory Control and Data Acquisition (SCADA), Distributed Control System (DCS), Enterprise Resource Planning (ERP) Systems, Manufacturing Execution System (MES), Batch Record System, Building Management Systems (BMS), Spreadsheets. In the pharmaceutical industry, the most widely used method is to follow the GAMP 5 guidelines and break the process down into its life cycle phases. As a basic starting point for identifying the process of validating a computerized system, V-model methodology approach to validation is used, which is the most widespread within the area of computer-based system validation in the pharmaceutical industry. In addition, there are a lot of supporting processes or activities that take place across the phases of the life cycle such as risk management, document management, repair activity, security management, etc and you should include them when visualizing the process.

**Keywords:** chromatography, CDS, validation, computer systems

## 1. INTRODUCTION

The first attempts to automate the analysis of chromatographic data electronically began in the early 70s of the last century. These analyzes used microprocessor-based integrators, special devices for measuring chromatographic peaks and processing calculations, and the results were printed on a printer/plotter that was directly connected to the system.

In 1980, with the development of personal computers, the first CDS (Chromatography Data System) project was developed in the form of computer software for Microsoft's Windows operating system. In the 90s of the last century with the advent of computers with higher performance, the use of CDS was implemented in networked systems, until the emergence of possibilities for remote control of instruments through method setting, acquisition and processing of data from analysis to transmission of the data in other data systems.

Today these functions have been refined and are used in liquid (LC) and gas chromatography (GC). In parallel, new innovations in liquid and gas chromatography instruments provide the potential for faster data acquisition, improved separation and high resolution of chromatograms.

Chromatography Data System is a computer system with installed specialized software, which collects and analyzes the chromatographic results obtained from the instruments connected to the system. The software packages used in CDS are mostly developed and provided by instrument manufacturers, and most of them provide a simple interface for obtaining and storing data. These packages have the ability to simulate chromatographic analysis, for the purpose of training, demonstration, method development or their optimization. (McDowall, 1999)

## 2. MATERIALS AND METHODS

The paper presents literary data, which are analyzed and compared with a real case of implementation and validation of a computerized system that is intended and used in quality control laboratories in the pharmaceutical industry.

## 3. DISCUSSIONS

Chromatography represents one of the main analytical techniques, especially in regulated analytical laboratories, where chromatographic analyzes occupy up to 80% of the total work tasks in the laboratory. The automation of the chromatographic analyzes (through the control of the instruments, obtaining data from them, integration and preparation of analysis reports) is carried out with the Chromatography Data System (CDS). Over time, the computer software used within CDS has been designed with a more systematic and structured approach, not only to improve the speed and efficiency of the chromatographic process, but also to ensure compliance with regulatory requirements (GxP). Now, these versions of computer software are created with a focus on the regulatory requirement to maintain data integrity. (McDowall & Burgess, 2015)

Although the CDS system provides an opportunity for a complete transition to electronic records, most of the laboratories still use a hybrid way of data storage (by printing reports on paper and manually signing them). This approach wastes the investment in CDS and increases the company's costs, by increasing the risk and complexity of the overall process.

Current Chromatography Data Systems (CDS) can be found in various shapes and sizes, and the choice of the laboratory will depend on the workload and available budget. There are three possible CDS configurations:

- standalone workstation (standalone iPC), which controls two or more chromatographs;
- standalone workstation (standalone iPC), which controls one chromatograph (LC-MS/GC-MS);
- a networked CDS system, which includes one or more central servers and has the ability to control several instruments, in one or more laboratories.

In a regulated environment, a CDS system should satisfy five main requirements of essential importance:

- CDS in a network environment,
- data management through a database,
- independent IT support,
- ability to connect with other instruments and systems,
- independent data file types, including metadata data. (McDowall & Burgess, 2015)

*Data integrity*

For regulated analyses, stand-alone workstations are not suitable and should not be used. These are foundations based on several facts (problem with resource management – impossibility of access to the system by different users at the same time; when processing data, the same workstation cannot be used to set up another analysis). There is also a single point of failure with this type of system, which is hard drive failure, risking the potential loss of regulated data.

From the perspective of compliance with regulatory requirements and the practical use of the CDS system, a network solution is the only option that regulated laboratories should consider. With a networked CDS system, even when using a single instrument, analysis can be performed on one workstation and data processing on another workstation in the office, since the data is available through a central server. In addition, the data located in the central servers are subject to regular backups, thus avoiding data loss.

To ensure the integrity, all data generated during the analysis must be stored securely, to prevent their deletion (intentionally or accidentally), as well as the possibility of tracking any changes made to the data by authorized personnel. That is why it is necessary for the CDS system to manage all data through a database. The main reasons for incorporating a database into the system are:

- management of all chromatographic data and associated contextual metadata data,
- ensuring safe and encrypted data storage,
- provision of data on the performed activities in the system (audit trail), which are independent of the data files,
- ability to monitor and manage chromatographic data effectively across analyses.

However, modern versions of CDS framework software use multiple database files organized in directories. This approach requires that files be protected from modification, copying or deletion by an unauthorized person. Also, access to modification of certain system settings of the operating system (e.g., system clock) must be restricted by authorized administrative personnel, i.e., ordinary users should not be able to access these parts of the system at all.

*CDS as a regulatory requirement or good practice in analytical laboratories of the pharmaceutical industry*

Chromatography Data Systems (CDS) are intended for use within regulated laboratories in the pharmaceutical and related industries. The role of these systems in research and development, and product quality control, within the framework of Good Manufacturing Practice (GMP), can be used to determine impurities in raw materials and

finished products, within the framework of process controls, analyzes for the examination of stability, etc. Regardless of its purpose within the regulated laboratory, it is necessary to validate the system in accordance with GMP requirements, as well as 21 CFR 11 (electronic records, rules for the use of electronic signatures). (McDowall, 2010)

*Implementation and validation of CDS*

Typically, most CDS systems implementation and validation projects last between 6 and 18 months to validate key system functions and then make the system available to end users. This means that in the worst-case scenario, by the time you complete the current system validation, the software manufacturer will probably release a new version, which you will have to implement and validate later. Because of the time and resources spent on this procedure, laboratories typically implement every second new version.

In an ideal case, implementation and validation should be carried out quickly and efficiently, so that the laboratory would prepare its user requirements specifications and request offers for the purchase of a certain system. The CDS project requires a multidisciplinary approach, involving people from the laboratory, the IT department and the Quality Assurance (QA) department. The project team should be trained and have access to the system from the very beginning of implementation, in order to understand the functions of the system, as well as its configurability (possibility of own calculations and reports). This way the user requirements will be implemented to fit the purchased CDS system, which will be different from the generic delivered system. The risk management analysis will focus on certain functions within the system that should be tested as part of the validation process. Final system configurations such as master data entry and report templates should be performed after the validation process is completed.

In validating computer systems, pharmaceutical practice uses a classic V-model approach.

*Computerized System Life Cycle*

The life cycle of computerized systems is made up of activities that start from the initial concept of the system, until the cessation of operation of the system (retirement).

The life cycle of a computerized system contains four main stages:

- concept,
- designing,
- using the system and
- cessation of operation of the computerized system.

Validation of computerized systems takes place in the design phase. This phase includes several stages:

- planning,
- specification, configuration and development,
- verification and
- preparing reports and putting the system into production. (Rusjan, 2020)

The planning sub-process begins with the need for a new system. The potential user of the new computerized system creates user requirements, better known as User Requirement Specification (URS). Each request has its own unique code (e.g. URS-01, etc.), all in order to ensure the traceability of those requests in the following steps of system validation and prevention of forgetting a certain required system configuration. Encrypting user requests also provides control over testing system functionality. Of course, not only users are involved in the development of user requirements, but also experts from Quality Assurance and experts in the field of computerized systems. These persons add additional user requirements related to data integrity (eg prevention of data deletion, restrictions on data access for different users, recording of all events in an audit trail, etc.). The following table shows an example of several user requests related to a CDS system.

After defining user requirements and choosing a computerized system (hardware and software), it is classified according to the GAMP categorization, which is a standard for computerized systems in the pharmaceutical industry. This categorization is done on the basis of a system risk assessment (High Level Risk Assessment – HLRA).

The computerized system validation process continues with the creation of a system validation plan (VP). The validation plan is a document that covers the methods and principles of validation of the computerized system. The basis for creating this document is the user requirements and the risk assessment, which were previously prepared and approved by the system implementation and validation team. The validation plan explains all the activities that are planned and should be performed to make a successful system validation, as well as which documents (SOPs, work instructions) should be prepared before putting the system into production and the trainings that should be to be implemented to the users of the system. Also, this document indicates which documents will be created during the system validation process. The validation plan also specifies who will write, check and approve these documents.

The user requirements (URS) represent the basis for the creation of further documents that describe the design and functionalities of the system. This includes the Functional Specification (FS), the Hardware Design Specification (HDS) and the Software Design Specification (SDS). This documentation is usually prepared by the company - supplier of the computerized system and it explains the design and functionalities of the system in relation to user requirements.

When reviewing the functional specification of the system (FS), all differences in terms of user requirements and the entire process are formalized in one document called Design Qualification (DQ).

After the preparation, verification and approval of the documents that describe the design and functionalities of the system (FS, HDS and SDS) in correlation with the user requirements, a document is prepared that performs a risk assessment of the functionalities of the system (Functional Risk Assessment – FRA). The FRA document evaluates each user request, according to the criticality of each system functionality. An assessment is made of the possible risks that may occur during the failure or non-fulfillment of each functionality, their frequency of occurrence, the criticality of these events, in terms of the impact on product quality, patient safety and evaluation of the possibility of detecting an incorrect function or error. Based on these results from the assessment of each functionality's criticality, a decision is made as to what type of testing will be selected for each functionality separately. Where the risk of system malfunction is high, installation qualification (IQ), operational qualification (OQ) and system performance qualification (PQ) should be carried out as appropriate during the verification phase. (European Compliance Academy, 2011a)

As part of the verification phase, testing should be carried out, in order to confirm that the computerized system is working according to the user requirements, this is checked and confirmed through IQ, OQ and PQ tests. First, the planning of these tests is carried out, in accordance with the validation plan. Then the test documentation is prepared, which states the test specifications, which functionalities would be tested and what is the expected result of the testing.

Testing is carried out in accordance with a pre-prepared test plan, on pre-approved test specifications that are properly prepared for each test (IQ, OQ and PQ), and are correlated with the results of the risk assessment of system functionalities (FRA).

During the installation of the computerized system, installation qualification (IQ) tests are performed, which is a documented verification that the installation has been carried out in accordance with the previously approved specifications.

Operational Qualification (OQ) tests represent documented verification of pre-approved specifications that a computerized system performs all intended operations for which it is intended, within expected operating limits.

System Performance Qualification (PQ) tests verify that the computerized system has the capacity to perform all operations in a production environment in accordance with the specification.

The results of these tests, which are documented during the tests, are test reports. In cases where a testing error occurred or the test was not successful or partially successful, this is recorded as a test deviation. In cases where a deviation appears, where it is necessary to make a correction to the design of the computerized system, retesting is carried out. Once it has been confirmed by retesting that the system is operating within specifications, the deviation is considered resolved. All testing and deviations are summarized in the Test and Deviation Report document.

All user requirements that are defined and sent to the computerized system supplier and then processed in the functional system specification (FS), hardware design specification (HDS) and software design specification (SDS), which are tested and documented in the IQ, OQ and PQ tests are summarized in one document called the Traceability Matrix (TM). In this document, each user request is connected according to the code with each item of the system functionality specification and with which test it is confirmed that that item really works according to the required parameters.

When all activities are completed, a validation report (Validation Report – VR) is prepared. This report presents a brief overview of the activities undertaken during the verification of the functionalities of the computerized system. The conclusion of this document should state the status of the computerized system or that it has been validated. Most often, the last signature of the approval of the report indicates the system validation date (CSV date).

In certain cases, a Release to production document can be prepared, with which the members of the validation team, the process owner and the system owner confirm that the computerized system is ready to be released into production. (European Compliance Academy, 2011b)

*Final preparations before release to production environment*

It is of particular importance that before the introduction of the system into operation, the end users in the laboratory should be adequately trained in the use of the system. Users of the new CDS system would be less productive until they fully familiarize themselves with the new system's functionalities, compared to the old software they were

using. Since the process of implementation and validation requires a large part of laboratory resources, the inclusion of instruments within the framework of the CDS system should be in several stages.

Further work within the CDS system is ensured and controlled through written procedures. Therefore, during system validation, it is necessary to write and implement standard operating procedures (SOPs) and work instructions, which will be available to the staff in their daily work, and will be training material for newly employed users.

*Implementation and validation example of Chromatography data system*

In a pharmaceutical industry, a CDS system has been implemented that unites the liquid and gas chromatographic systems used in the laboratories of Quality Control and Research and Development.

The beginning of the project dates back to the beginning of 2017, where a decision was made to purchase a system and form a project team for the implementation and validation of the system, composed of people from the Quality Control, Research and Development, IT department and Quality Assurance departments.

The system was put into operation in January 2018, with some of the instruments being migrated to CDS. Furthermore, with the gradual migration of the instruments and the inclusion of new instruments within the Chromatography Data System in several stages, the rest of the instruments were also connected.

## 4. CONCLUSIONS

The need for Chromatography Data System implementation within a regulated laboratory is inevitable, due to regulatory requirements (GxP) with a focus on the regulatory requirement to maintain data integrity.

The process of implementation and validation is long-term and requires a large number of resources (personnel and instruments). The literature says that the ideal period for system validation is 3 months, but in practice this takes longer.

However, after the successful implementation of the CDS system, the benefits of using it include faster and more efficient analysis, as well as avoiding errors during data transmission. The system complies with the regulatory requirements, such as the data on the activities performed in the system (audit trail), the controlled access of the end users and the creation of backup copies and the recovery of data from them (backup and restore).

## REFERENCES

European Commission Health and Consumers Directorate-General. (2011). Eudralex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 4, Documentation. Brussels, Belgium.

European Compliance Academy. (2011a). Introduction & Welcome. ECA Education Course – Computer Validation The GAMP5 Approach. Vienna, Austria: Concept Heidelberg GmbH.

European Compliance Academy. (2011b). Laws, Regulations and Guidelines for Computer and Control Systems. ECA Education Course – Computer Validation The GAMP5 Approach. Vienna, Austria: Concept Heidelberg GmbH.

International Society for Pharmaceutical Engineering. (2008). Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) version 5. Tampa Florida, USA.

McDowall, R.D. (1999). "Chromatography Data Systems I: The Fundamentals". pp. 7. http://www.21cfrpart11.com/files/library/compliance/cds_1.pdf.

McDowall, R.D., Burgess C. (2015). " The Ideal Chromatography Data System for a Regulated Laboratory, Part I: The Compliant Analytical Process". LCGC North America Volume 33, Issue 8, pg 554–557.

McDowall, R.D., Burgess C. (2015). " The Ideal Chromatography Data System for a Regulated Laboratory, Part II: The Compliant Analytical Process". LCGC North America Volume 33, Issue 10, pg 782–785.

McDowall, R.D. (2010). "Why Does It Take So Long To Validate a Chromatography Data System?". LCGC North America Volume 28, Issue 8, pg 616–622.

Rusjan, B. (2020). “Computer System Validation: Example of Quality management system design and of Process implementation”. Journal of Contemporary Management Issues, Vol. 25 No. 2, 2020.

# NEW ANTIMICROBIALS IN THE CURRENT PIPELINE ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA

**Rozalina Yordanova**
Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, rozalina.yordanova@trakia-uni.bg
**Plamena Gateva**
Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, plamena.gateva.21@trakia-uni.bg
**Nevena Nedeva**
Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria, nevena.andreeva.21@trakia-uni.bg

**Abstract:** For seven decades, humanity has benefited from the availability of antibiotics to treat bacterial infections.
However, the overuse of antibiotics puts pressure on bacteria to develop resistance to these drugs, leading to the emergence of untreatable "superbugs". Over the past few decades, antibiotic resistance in particular, multidrug resistance has risen to dangerously high levels worldwide and is becoming a critical global health issue. Nevertheless, the development of new antibacterial treatments does not seem to be adequate to address the growing threat of antibiotic resistance. Purpose: To review the new antimicrobials in the current pipeline active against multidrug-resistant bacteria. Methodology: systematic review and analysis of scientific literature. Results: Show a summary of the reviewed antibiotics in the pipeline and their spectrum of activities. Conclusions: Multidrug-resistant bacteria are a serious threat to public health, an outstanding challenge for therapeutic models. Further research, development and validation of rapid and reliable diagnostic techniques to identify resistance patterns are urgently needed to select best approaches and practices for the prevention and control of MDR infections. To ensure that the supply of new antibiotics keeps pace with these evolving pathogens, it is necessary to have a robust pipeline of new drugs—as well as innovative pathways to bring this medicine to the patients who need it most.
**Keywords:** new antimicrobials, antibiotic resistance, multidrug-resistant bacteria

# НОВИ АНТИМИКРОБНИ СРЕДСТВА В ПРОЦЕС НА РАЗРАБОТКА С АКТИВНОСТ СРЕЩУ МНОЖЕСТВЕНО РЕЗИСТЕНТНИ БАКТЕРИИ

**Розалина Йорданова**
Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, България,
rozalina.yordanova@trakia-uni.bg
**Пламена Гатева**
Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, България,
plamena.gateva.21@trakia-uni.bg
**Невена Недева**
Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, България,
nevena.nedeva.21@trakia-uni.bg

**Резюме:** В продължение на седем десетилетия човечеството се възползва от наличието на антибиотици за лечение на бактериални инфекции. Прекомерната им и неразумна употреба обаче, оказва натиск върху бактериите да развиват устойчивост срещу тези лекарствени средства, което е предпоставка за появата на нелечими „супербактерии“. През последните няколко десетилетия, антибиотичната резистентност, в частност множествената лекарствена резистентност, се повишава до опасно високи нива в световен мащаб и се превръща в глобална заплаха за общественото здраве. Разработването на нови антибактериални лечения обаче, не отговаря на нуждите за справяне с настоящия проблем. Цел: Да се прегледат новите антимикробни средства, активни срещу множествено резистентни бактерии. Методология: систематичен преглед и анализ на научна литература. Резултати: Показват резюме на прегледаните антибиотици в процес на разработка и одобрените такива, както и техния спектър на действие. Заключения: Множествено резистентните бактерии са изключително сериозна заплаха за общественото здраве в глобален мащаб. Традиционните антибактериални агенти в процес на разработване все още са недостатъчни за адекватно справяне с огромната заплаха, породена от антимикробната устойчивост.

**Ключови думи**: нови антимикробни средства, антибиотична резистентност, множествено резистентни бактерии

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Десетилетия наред човечеството се възползва от действието на антибиотиците при лечение на бактериални инфекции. Прекомерната им и неразумна употреба обаче, предразполага към развитие и проява на различни механизми на устойчивост срещу тези лекарствени средства от страна на бактериите. Това от своя страна се свързва с поява и разпространение на т.нар. „superbugs“ - бактерии, вируси и паразити, при които възможностите за лечение са изключително ограничени и които са предпоставка за повишена заболеваемост, повишени разходи за здравеопазване, удължен болничен престой и в нередки случаи висок леталитет (1, 3, 7). През последните няколко години, антибиотичната резистентност, в частност множествената лекарствена резистентност се повишава до опасно високи нива в световен мащаб и се превръща в глобална заплаха за общественото здраве (9). Нечувствителността или резистентността на даден микроорганизъм към прилаганите поне три и повече структурно несвързани антимикробни средства, които имат различна мишена на действие, въпреки по-ранна чувствителност към тях, се дефинира като множествена лекарствена резистентност (MDR) (4, 6). MDR патогените са широко разпространени, предимно в болнична среда, но не малка част от тях причиняват и придобити в обществото инфекции. В общите глобални усилия за преодоляване на антимикробната лекарствена резистентност, се включва и Световната Здравна Организация (СЗО). През 2017 г., в опит да насочи и насърчи научноизследователската дейност в посока откриване и въвеждане в употреба на нови молекули антибиотици, е изготвен списък с 12 „приоритетни патогени“, устойчиви към множество антибиотици, които представляват най-голямата заплаха за човешкото здраве, причинявайки тежки, често с фатален край инфекции. Към тази група микроорганизми се отнасят метицилин-резистентните *Staphylococcus aureus*, ванкомицин-резистентните ентерококи, пеницилин-резистентните *Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae*, устойчиви към цефалоспорини, множествено резистентните *Mycobacterium tuberculosis*, карбапенем-резистентните представители на семейство *Enterobacterales* (2). Съществуват редица механизми на устойчивост към антибактериални средства при микроорганизмите - променени мишени на антимикробните лекарствени средства, намален инфлукс или увеличен ефлукс на антибиотика, обмен на гени носещи антимикробна резистентност между различни бактериални видове (8). Спешно са необходими нови антибактериални лечения, но разработването на нови молекули е изключително голямо предизвикателство и понастоящем не отговаря на нуждите за справяне с проблема.

Цел: Преглед на новите антимикробни средства, активни срещу множествено резистентни бактерии.

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Систематичен преглед и анализ на научна литература по отношение на антибактериални средства в различни фази на клинично изпитване и такива одобрени за употреба през последните пет години.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Данни от доклади на СЗО показват много високи нива на резистентност при бактерии, причиняващи инфекции на пикочните пътища, пневмония и инфекции на кръвния поток (2). Бързите темпове, с които патогените развиват резистентност към антибиотици, определено затрудняват синтезирането на ефективни нови молекули (10). В процес на разработка са множество агенти, включително и нетрадиционни продукти като бактериофаги, антитела и имуномодулиращи съставки (5). Одобрени обаче, са ограничен брой антибактериални молекули, отговарящи на критериите на СЗО за иновативен нов продукт, който е вероятно да преодолее кръстосаната резистентност (5). Към 1 ноември 2021 г., 45 антибиотика с нови терапевтични единици, насочени към приоритетните патогени на СЗО (27 молекули), *M. tuberculosis* (13 молекули) и *C. difficile* (5 молекули), са в различни фази на клинично изпитване (5). Различен брой от тях отговарят на критериите за иновация на СЗО. От традиционните антибиотици, които се разработват срещу приоритетните патогени, най-малко шест отговарят на един от четирите критерия за иновации, но само два (taniborbactam и VNRX-7145 в комбинация с ceftibuten) са насочени към поне един от критичните Gram-отрицателни бактерии (12). От молекулите, които се разработват срещу *M. tuberculosis*, шест отговарят на критерия за иновация „липса на известна кръстосана резистентност“ и седем представляват нов химичен клас, а по отношение на *C. difficile,* общо пет продукта в процес на разработка и четири иновативни агента с две активи съставки, отговарят на четирите критерия за иновации (12).Понастоящем, общия брой на традиционните антибактериални агента, които в момента са в различна фаза на клинично изпитване, значително се увеличава. Фокусът остава върху Gram-отрицателните бактерии, като се цели преминаване

към агенти с тесен спектър на действие, насочен срещу един патоген (12). Двадесет и седем антибиотика, насочени към приоритетните патогени на СЗО, са във фаза 1-3 на клинично изпитване (12). При повечето от тях са получени допълнителни доказателства за активността им към резистентни Gram-отрицателни представители на семейство *Enterobacterales* или на Gram-отрицателните неферментативни бактерии *(P. aeruginosa* и *A. baumannii)*. Към тях се отнасят nafithromycin, taniborbactam (VNRX-5133) + cefepime, durlobactam (ETX-2514) + sulbactam. Седем нови продукта с активност при инфекции, причинени отново предимно от резистентни Gram-отрицателни бактерии, навлизат във фаза 1 на изпитване - XNW4107, QPX7728 + QPX2015, полимиксините MRX-8 и QPX9003, включително и пазеният в тайна макроцикличен пептид RG6006 (Abx MCP), действащ срещу *A. baumannii* (12). Във фаза 1 на клинично изпитване е и BWC0977 - нов инхибитор на топоизомеразите, насочен срещу Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии. По отношение на *M. tuberculosis* се разработват 13 молекули. Някои от тях принадлежат към нови класове антибиотици, други притежават нови антибактериални фармакофори, а трети са с действие насочено към нови мишени.

Дванадесет нови антибиотика, са одобрени за пускане на пазара от 2017 г. насам. Само два от тях - vaborbactam (одобрен в комбинация с meropenem за интравенозно приложение) и lefamulin (таблетна форма и за венозна употреба) са с нова химична структура. Първият е с активност срещу карбапенемаза-продуциращи *Klebsiella pneumoniae*, а lefamulin е първият плевромутилин за системно приложение при хора (12). Pretomanid, нитроимидазооксазин, е одобрен за перорална употреба при *M. tuberculosis* щамове, проявяващи екстензивна лекарствена устойчивост и за лечение на нетолерантни или неповлияващи се множествено резистентни щамове при възрастни пациенти. Други от одобрените антибиотици са производни на вече известни класове антибактериални средства. Такива са например цефалоспорина cefiderocol, флуорохинолоновите производни, активни срещу резистентни Gram-положителни бактерии - delafloxacin, lascufloxacin и levonadifloxacin/alalevonadifloxacin и тетрациклиновите производни eravacycline and omadacycline (12). По отношение на активността, повечето от тези агенти са одобрени за лечение на усложнени инфекции на пикочните пътища, усложнени интраабдоминални инфекции, пневмонии, придобити в обществото и/или бактериални инфекции на кожа и меки тъкани. Действието на повечето от тях е насочено към представителите (включително множествено резистентни) на семейство *Enterobacterales* и Gram-отрицателните неферментативни бактерии от приоритетния списъка на СЗО. Contezolid е друг антибиотик, оксазолидинон, с активност срещу methicillin резистентни *S. aureus* и vancomycin резистентни ентерококи (12).

**4. ОБСЪЖДАНЕ**

Антибактериалните агенти във фаза на клинично изпитване не разрешават проблема с множествено резистентните Gram-отрицателни бактерии. По отношение на спектъра на действие има ограничен брой нови антибиотици срещу високоприоритетните микроорганизми като MDR *P. aeruginosa* и карбапенем-резистентните представители на семейство *Enterobacteriaceae* (1). Съществуват пропуски и по отношение на възможностите за перорална антибиотична терапия, което би могло да позволи лечение извън здравните заведения или да съкрати продължителността на лечение в болниците. Все още липсват нови антибиотици, насочени към критичните приоритетни патогени на СЗО. От 12-те новоодобрени антибактериални средства само два представляват нов клас, докато останалите са производни на известни класове, при които вече съществуват и са описани множество механизми на резистентност. Следователно съществува висок риск от бързо развитие на устойчивост и към новите молекули. Само три от новоодобрените антибиотици са поставени в групата „наблюдение“, докато останалите са класифицирани като „резервни“ според класификацията на СЗО (11). Това дава основание да се предполага, че повечето нови агенти, които се разработват в момента, след одобрение, вероятно ще бъдат в резервната група, т.е. ще се считат за антибиотици от последна инстанция и ще се използват само при предшестваща неуспешна терапия. Прогнозирането на клиничния ефект на новоодобрените агенти определено е затруднено и са необходими допълнителни научни доказателства, за да се оцени действителната ефективност при лечението на съответни инфекции. Разходите, свързани с клиничното разработване на нов антибиотик са високи и това е една от основните причини да редица фармацевтични компании да изоставят изследванията в тази област. С оглед на продължителното време, необходимо за клинично изпитване, се очаква малък брой нови молекули да бъдат одобрени през следващите няколко години (12), докато много съединения вероятно ще останат в застой във фази II и III поради свързаните с това разходи.

**5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Множествено резистентните бактерии са изключително сериозна заплаха за общественото здраве в глобален мащаб. Улесняване на настоящите терапевтични възможности би било възможно чрез извършване на допълнителни изследвания по отношение на моделите на резистентност сред патогените. Традиционните антибактериални агенти в процес на разработване все още са недостатъчни за адекватно справяне с огромната заплаха, породена от антимикробната устойчивост. Съществуват и редица нерешени въпроси при разработването на продукти, насочени към патогени, които притежават множествена резистентност към настоящите антибактериални агенти.

Напредъкът на изследванията през следващите години ще бъде от решаващо значение. Необходимо е усилията за постигане на стратегическите цели на глобалния план за действие по отношение на антимикробната резистентност да се увеличат и да се предприемат стъпки за предотвратяване на възникващите проблеми. Необходима е разумна употреба на всички антимикробни средства и разработване и прилагане на клинични насоки и критерии, според които трябва да се използват критично важни антимикробни средства, в съответствие с националните приоритети и контекст, за да се забави появата на лекарствена резистентност и да се поддържа ефективността на съществуващите антибактериални средства.

Предотвратяването на по-нататъшното разпространение на MDR бактериите, както сред обществото, така и в болничната среда, остава една от най-важните стратегии за справяне с тези патогени, а мултидисциплинарния подход и съвместните действия на глобално ниво са задължителни.

**REFERENCES**

Al-Tawfiq, J. A., Momattin, H., Al-Ali, A. Y., Eljaaly, K., Tirupathi, R., Haradwala, M. B., Areti, S., Alhumaid, S., Rabaan, A. A., Al Mutair, A., & Schlagenhauf, P. (2022). Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017-2020). Infection, 50(3), 553–564.

Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014.

Bharadwaj, A., Rastogi, A., Pandey, S., Gupta, S., & Sohal, J. S. (2022). Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis. BioMed research international, 2022, 5419874.

Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 18(3), 268–281.

Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ prioritization-of-pathogens/en/

Singh V. “Antimicrobial resistance” in Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them. Science, Technology and Education. 2013/1:291–296

Tanwar, J., Das, S., Fatima, Z., & Hameed, S. (2014). Multidrug resistance: an emerging crisis. Interdisciplinary perspectives on infectious diseases, 2014, 541340. https://doi.org/10.1155/2014/541340

Terreni, M., Taccani, M., & Pregnolato, M. (2021). New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. Molecules (Basel, Switzerland), 26(9), 2671.

https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

2021 AWaRe classification. Geneva: World Health Organization; 2021

2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

# NUTRITIONAL HABITS AND PHYSICAL ACTIVITY OF STUDENTS IN A PRIMARY SCHOOL IN KONJIC

**Nejra Ćibo**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina,
necca_7@hotmail.com
**Hana Omerović**
PZU Verdant Pharmacies, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, omerovic.hana@gmail.com
**Ema Pindžo**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
ema.pindzo@fzs.unsa.ba
**Zarema Obradović**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina,
ema.pindzo@fzs.unsa.ba

**Abstract:** Health care begins at an early age. Proper nutrition and regular physical activity are inseparable parts of the physical development of children from an early age. Everything we adopt in childhood is reflected in old age, while knowledge and skills are passed on to the next generations. Material and Methods: The survey included 121 students, of eighth (N=61) and ninth (N=60) grades, divided into male (N=67) and female (N=54) gender. Respondents attend the Second Primary School in Konjic. A standardized survey from the World Health Organization *Global school-based student health survey* was used to research that included a nutrition module and physical activity. Students gave voluntary consent to participate in the research. The results show that respondents have increased fruit intake (50.4%) and vegetables (42.1%), even over six days, and consumption of carbonated beverages and fast food is reduced to 1-3 days. Respondents stated that they are over six days physically active in a period of 60 minutes/day. The relationship of eating habits of fruit consumption has shown statistical connectivity with all forms of physical activity. The mean strength of the connection concerned the food habit of consuming fruit and physical activity 60 minutes/day, while the eating habits of consuming vegetables in physical activities 60 minutes/day showed a strong statistical connectivity. There was a statistically significant link in eating habits in fruit consumption compared to the gender $\chi 2$ (2) =6,867, p=0,032. Conclusion: The intake of fruits and vegetables has increased, and the consumption of carbonated drinks and fast food has decreased for 1-3 days. Students practice the most daily form of physical activity for 60 minutes/day. Awareness of the importance of adequate nutrition and good health for all school children should be raised and the involvement of parents and the wider community encouraged.
**Keywords:** students, nutrition, physical activity.

## 1. INTRODUCTION

Health conservation care should be learned from the earliest age. One should dedicate oneself to health and invest in it from birth, throughout one's life, and become responsible for one's own health (Topolovčan et al., 2016). Proper nutrition and an appropriate level of physical activity are important factors that affect the growth and development of children and their health in adulthood. The benefits of establishing proper eating habits and engaging in physical activity in childhood are numerous: better physical, psychic and cognitive development (Bodega et al., 2019) reducing the risk of suffering from chronic non-communicable diseases (Kelsey et al., 2014) as well as reducing the risk of development of obesity (Cecchini et al., 2010). A modern lifestyle that characterizes a long working day, irregular food intake, eating at least one meal a day away from home and changing eating habits in terms of choice, type, method of preparation and amount of food in the daily diet, with reduced physical activity, have led to an increase in health problems based on improper diet (Ministry of Health of Montenegro, 2009). In addition to nutrition, in today's time, children and adolescents spend more and more time in home activities using electronic devices (laptops, smartphones, video games), while the time spent outdoors decreases (Bassett et al., 2015).

Proper nutrition and physical activity, are leading factors for the successful and effective performance of daily activities, to maintain good health. There is immensely much evidence of nutrition and health as well as about the connection between physical activity and health. Koprivnjak (2008) states that a healthy diet is the basis for health and that poor nutrition is associated with many diseases such as atherosclerosis, coronary disease, diabetes, hypertension, and also various malignant diseases. Therefore, a healthy, proper and balanced diet should be one of the main goals of each family (Koprivnjak, 2008). Pejnović Franelić et al., 2011) point out that physical activity is

invaluable. Body activity also increases the quality of sleep that is crucial for the quality of life in general. The causes of an increasing number of obese children are numerous, and the most important are cultural influences on eating habits and physical inactivity (Brajković, 2015). Despite the fact that physical activity and eating habits in children and adolescents have been observed until recently as separate factors, lately these two components are beginning to be seen as interdependent factors that together contribute the most to the health and development of the child (Manz et al.,2019; Katzmarzyk et al., 2019; Wadolowska et al., 2016).
According to this fact, the goal of work was to determine the eating habits and level of physical activity of a primary school student of different genders and correlation between eating habits and physical activity.

## 2. MATERIAL AND METHODS

Responders

The consent for conducting the research within the school was given by the management with the consent of the principal, and the research was anonymous and was conducted with the voluntary consent of the respondents. The cross-sectional survey was conducted in May 2022 and included 121 students, of eighth (N= 61) and ninth (N=60) classes attending the Second Primary School in Konjic. Respondents were divided into male (N=67) and female (N=54) gender.

Methods

The research was conducted using a standardized survey questionnaire of the World Health Organization. The survey includes six modules (alcohol consumption, nutrition, physical activity, hygiene, tobacco use and protective factors), two of which (nutrition and physical activity) were used for research purposes. The first part included general data on respondents (gender, age and grade), while the second part related to questions about nutrition (consumption of fruits, vegetables, soft drinks and fast food), physical activity 60 minutes/day, walking or cycling for the last 7 days and going to physical education classes every week). Three issues included body weight, height, and skipping meals. The consent for conducting the research within the school was given by the management with the consent of the principal, and the research was anonymous and was conducted with the voluntary consent of the respondents.

Statistical analysis

Specific significance tests were performed on the demonstrated correlation between variables using nonparametric analysis of the Kandall Tau test, as well as an additional Goodman-Kruskal gamma test to calculate the estimated predictive value among the variables. Test strength for the Kandall Tau test was measured on a scale (0–0.19=weak bond; 0.2–0.29=mean bond; 0.3 and higher=strong bond). We proved the analysis of the connection between the variables with the help of the chi-square test, when proving the relationship between gender and physical activities. The results of all tests were considered statistically significant with $p<0.05$ or at a 95% confidence level. The results of all tests were considered statistically significant with $p<0.05$. The analysis was conducted using the IBM Statistics SPSS v 25.0 sociological research package. The research results are presented in text and tables.

## 3. RESULTS

The ratio of the frequency of half within the sample is almost as symmetrical, 55.5% respondents was of male, and 44.6% female gender. The students who filled the questionnaire were almost equal, 50.4% eighth grade, and 49.6% ninth grade. (Table 1).

**Table 1. General/demographic characteristics of the respondents**

| General/demographic characteristics | | N | % |
|---|---|---|---|
| Gender of students | Male | 67 | 55.4 |
| | Female | 54 | 44.6 |
| | Total | 121 | 100.0 |
| Student class | Eighth | 61 | 50.4 |
| | Ninth | 60 | 49.6 |
| | Total | 121 | 100.0 |

N-number; %-percentage

For the examined sample, the height of the subjects ranged from 150 to 194 (cm) with an average height $\bar{x} = 171.3$ and a standard deviation $\sigma = 8.3$. The body weight of the tested sample had values from 40 to 98 (kg), with a mean value of $\bar{x} = 61.1$ and a standard deviation of $\sigma = 11.8$ (Table 2).

**Table 2. Parameters related to the body height and body weight of the respondents**

| | Hight (cm) | Weight (kg) |
|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 171.3 | 61.1 |
| $\tilde{x}$ | 172.0 | 60.0 |
| σ | 8.3 | 11.8 |
| Range | 44 | 58 |
| Minimum | 150 | 40 |
| Maximum | 194 | 98 |

N-number; %-percentage

By examining Primary school students (N=121), we assessed their eating habits by consuming fruits, vegetables, soft and carbonated drinks, and fast food on a monthly level. The results show that it is fruit and vegetable consumption is on the rise, (over 6 days) in relation to the consumption of alcohol and soft drink and fast food, the frequency of which is reduced, most often reduces to 1-3 days (Table 3).

**Table 3. Eating habits by consuming fruits, vegetables, soft and carbonated drinks and fast food on a monthly basis**

| Nutrition | Days | N | % |
|---|---|---|---|
| Fruit meal | 1-3 | 30 | 24,8 |
| | 4-6 | 30 | 24,8 |
| | >6 | 61 | 50,4 |
| | Total | 121 | 100,0 |
| Vegetables meal | 1-3 | 47 | 38,8 |
| | 4-6 | 23 | 19,0 |
| | >6 | 51 | 42,1 |
| | Total | 121 | 100,0 |
| Non-alcoholic and carbonated drinks | 1-3 | 59 | 48,8 |
| | 4-6 | 24 | 19,8 |
| | >6 | 38 | 31,4 |
| | Total | 121 | 100,0 |
| Fast food | 1-3 | 73 | 60,3 |
| | 4-6 | 25 | 20,7 |
| | >6 | 23 | 19,0 |
| | Total | 121 | 100,0 |

N-number; %-percentage

According to the table, the physical activities that are administered 60 minutes/day are the most common with over 6 days (44.7%), walking or cycling is weaker represented with 38% over 6 days, and body education classes prevail in activities in 71 students (58.7%) (Table 4).

**Table 4. Physical activity of students (60 minutes/day, walking or cycling and physical education classes)**

| Physical activity | *Days* | *N* | *%* |
|---|---|---|---|
| Physical activity 60 minutes/day | 1-3 | 32 | 26,4 |
| | 4-6 | 35 | 28,9 |
| | >6 | 54 | 44,6 |
| | Total | 121 | 100,0 |
| Walking or cycling | 1-3 | 46 | 38,0 |
| | 4-6 | 29 | 24,0 |
| | >6 | 46 | 38,0 |
| | Total | 121 | 100,0 |
| Physical education classes | 1-3 | 33 | 27,3 |
| | 4-6 | 17 | 14,0 |
| | >6 | 71 | 58,7 |
| | Total | 121 | 100,0 |

N-number; %-percentage

In addition to activities, the time students spend sitting by watching TV on a daily basis is most common under 1-3 hour (50.4%), confirmed by 61 students. Of the total sample (N=121), the smallest number of students are retained over 6 hours sitting for TV (23.1%) (Table 5).

**Table 5. Time spent sitting and watching TV outside of school and school activities**

| Sitting and watching TV (h) | N | % |
|---|---|---|
| 1-3 | 61 | 50,4 |
| 3-6 | 32 | 26,4 |
| >6 | 28 | 23,1 |
| Total | 121 | 100,0 |

N-number; %-percentage

Dietary habits of fruit consumption showed a statistical correlation in all these physical activities. For physical activity 60 minutes/day, the correlation coefficient with fruit eating was $\tau b=0.271$ ($p<0.05$), which shows the average strength of the correlation. Also, a medium significant positive association exists between eating fruit and physical activity 60 minutes/day $\gamma=0.403$. The activity of walking or cycling in relation to eating fruit had a correlation coefficient $\tau b = 0.175$ ($p<0.05$) which shows a weak strength of the connection of these two variables. Physical education classes as an activity correlated with fruit consumption with medium correlation strength $\tau b=0.237$ ($p <0.05$). The greatest association was shown by physical activity of 60 minutes/day with fruit consumption (Table 6).

**Table 6. Relationship between eating habits of fruit consumption and physical activities of surveyed students (N=121)**

| Fruit meal | Physical activity 60 minutes/day | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 13 | 7 | 10 | 30 | τb=0,271 p=0,001 |
| 4-6 | 8 | 15 | 7 | 30 | γ=0,403 |
| >6 | 11 | 13 | 37 | 61 | |
| Total | 32 | 35 | 54 | 121 | |
| | Walking or cycling | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 12 | 10 | 8 | 30 | τb=0,175 p=0,027 |
| 4-6 | 15 | 8 | 7 | 30 | γ=0,266 |
| >6 | 19 | 11 | 31 | 61 | |
| Total | 46 | 29 | 46 | 121 | |
| | Physical education classes | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 12 | 6 | 12 | 30 | τb=0,237 p=0,003 |
| 4-6 | 10 | 4 | 16 | 30 | γ=0,378 |
| >6 | 11 | 7 | 43 | 61 | |
| Total | 33 | 17 | 71 | 121 | |

p-statistical significance

Eating habits of vegetables at physical activity 60 minutes/day showed a strong statistical correlation $\tau b = 0.320$ ($p<0.05$) and Goodman-Kruskal gamma $\gamma=0.476$ with the ability to predict with 47% more accuracy of the second variable if the first is known. Other physical activities did not show statistical correlation with eating habits of vegetables ($p>0.05$) (Table 7).

**Table 7. Relationship between eating habits of vegetables and physical activities of surveyed students (N=121)**

| Vegetables meal | Physical activity 60 minutes/day | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 19 | 17 | 11 | 47 | τb=0,320 p=0,000 |
| 4-6 | 7 | 4 | 12 | 23 | γ=0,476 |
| >6 | 6 | 14 | 31 | 51 | |
| Total | 32 | 35 | 54 | 121 | |
| | Walking or cycling | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 21 | 12 | 14 | 47 | τb=0,105 p=0,207 |
| 4-6 | 6 | 8 | 9 | 23 | |
| >6 | 19 | 9 | 23 | 51 | |
| Total | 46 | 29 | 46 | 121 | |
| | Physical education classes | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 14 | 9 | 24 | 47 | τb=0,023 p=0,789 |
| 4-6 | 9 | 0 | 14 | 23 | |
| >6 | 10 | 8 | 33 | 51 | |
| Total | 33 | 17 | 71 | 121 | |

p-statistical significance

Consumption of non-alcoholic and carbonated beverages as a dietary habit did not show a statistical relationship with the physical activities of the respondents (p>0.05) (Table 8).

**Table 8. Relationship between dietary habits of non-alcoholic and carbonated beverages consumption and physical activity of surveyed students (N=121)**

| Non-alcoholic and carbonated drinks | Physical activity 60 minutes/day | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 15 | 16 | 28 | 59 | τb=0,023 p=0,789 |
| 4-6 | 5 | 12 | 7 | 24 | |
| >6 | 12 | 7 | 19 | 38 | |
| Total | 32 | 35 | 54 | 121 | |
| | Walking or cycling | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 23 | 14 | 22 | 59 | τb=0,32 p=0,688 |
| 4-6 | 7 | 6 | 11 | 24 | |
| >6 | 16 | 9 | 13 | 38 | |
| Total | 46 | 29 | 46 | 121 | |
| | Physical education classes | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 16 | 8 | 35 | 59 | τb=0,176 p=0,040 |
| 4-6 | 10 | 2 | 12 | 24 | |
| >6 | 7 | 7 | 24 | 38 | |
| Total | 33 | 17 | 71 | 121 | |

p-statistical significance

Kandall's Tau test was used to analyze the connection between the consumption of fast food as a eating habit and the physical activities of the respondents (N=121). Eating habits of fast food consumption at physical activities 60 minutes/day showed a weak statistical correlation $\tau b = 0.176$ ($p<0.05$). Other physical activities did not show statistical correlation with eating habits of vegetables ($p>0.05$) (Table 9).

**Table 9. Relationship between fast food eating habits and physical activities of surveyed students (N=121)**

| Fast food | Physical activity 60 minutes/day | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 15 | 21 | 37 | 73 | χb=0,176 p=0,040 |
| 4-6 | 6 | 10 | 9 | 25 | |
| >6 | 11 | 4 | 8 | 23 | |
| Total | 32 | 35 | 54 | 121 | |
| | Walking or cycling | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 27 | 15 | 31 | 73 | χb=0,110 p=0,186 |
| 4-6 | 11 | 8 | 6 | 25 | |
| >6 | 8 | 6 | 9 | 23 | |
| Total | 46 | 29 | 46 | 121 | |
| | Physical education classes | | | Total | |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| 1-3 | 25 | 6 | 42 | 73 | χb=0,110 p=0,186 |
| 4-6 | 4 | 9 | 12 | 25 | |
| >6 | 4 | 2 | 17 | 23 | |
| Total | 33 | 17 | 71 | 121 | |

Legend: p-statistical significance

In our statistical values, both sides measured p is less than 0.05, which allows us to reject the null hypothesis and conclude that there is a statistically significant relationship in eating habits in fruit consumption in relation to gender $\chi 2(2)=6.867$, $p=0.032$. Other eating habits do not have statistically significant correlations with the gender of students ($p>0.05$) (Table 10).

**Table 10. Relationship between eating habits and gender of surveyed students (N=121)**

| | Fruit meal | | | Total | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| Male | 16 | 11 | 40 | 67 | |
| Female | 14 | 19 | 21 | 54 | 0,032 |
| Total | 30 | 30 | 61 | 121 | |
| | Vegetable meal | | | Total | *p* |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| Male | 27 | 11 | 29 | 67 | |
| Female | 20 | 12 | 22 | 54 | 0,72 |
| Total | 47 | 23 | 51 | 121 | |
| | Non-alcoholic carbonated drink | | | Total | *p* |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| Male | 29 | 12 | 26 | 67 | |
| Female | 30 | 12 | 12 | 54 | 0,15 |
| Total | 59 | 24 | 38 | 121 | |
| | Fast food | | | Total | *p* |
| Days | 1-3 | 4-6 | >6 | | |
| Male | 37 | 14 | 16 | 67 | |
| Female | 36 | 11 | 7 | 54 | 0,28 |
| Total | 73 | 25 | 23 | 121 | |

Legend: p-statistical significance

## 4. DISCUSION

A proper diet is the foundation of healthy life. It is very important to adopt it as early as possible and keep healthy habits throughout life. This study was attended by students of eighth and ninth grades of primary school who were divided into male 55.4% and female 44.6% gender. According to respondents who referred to body height and weight parameters, the average height of the respondents was 171.3 cm and the body weight was 61.1 kg. The segment related to eating habits included consuming fruits, vegetables, soft and carbonated drinks and fast food. Analyzing the results of other authors engaged in fruit and vegetable consumption, the data show that as many as 63% students do not consume fruit daily, and 73% does not eat vegetables every day, while in the years 2009/2010,

the results were even more disappointing, 66% students did not eat fruit, and 76% did not eat vegetables every day (Pejnović Franelić et al., 2011). In the Federation of Bosnia and Herzegovina, research showed that over a third of respondents 36.2% consume fresh yellow and orange vegetables less than once a week. Fresh leafy vegetables are rarely used, over half of respondents consume it 1-2 times per week or less 41.5% or 14.5% (Zavod za Javno zdravstvo Federacije Bosne i Hercegovine, 2012). In Croatia, fruit and vegetable consumption in most of the young people did not meet expert recommendations. Namely, data for 2010 show that a total of 66% students do not eat fruit, and 76% do not eat vegetables every day (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2012). By reviewing the above results, we can say that the results of our research show a great contrast. Respondents state that they consume fruits 50.4% and vegetables 41.2%, over six days, which is of great importance to their growth and development and that they have a development awareness of the importance of fruits and vegetables for their organism. Our data obtained can be compared to the results of research by sixth grade school children in the Bjelovarski-Bilogor County where there is data that fruit is consumed several times a week 52.0% of respondents, every day 33.0%, a rare 15.0% of respondents (Beretić, 2013). Results in Montenegro showed that 41.5% children and adolescents of age 7-19 who go to school reported the daily intake of fresh fruit in seven days, and 33.4 % the same group eat fresh vegetables every day (Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2010). Today, children on their way to school and in the very circle of school have many shops where they have a varied carbonated drinks at their fingertips. As for the results obtained on consuming soft and carbonated drinks and fast food, respondents in this study in both genders mostly stated that they consume it 1-3 days. Our results obtained coincide with the results of the research conducted in the Lika-Senj County, where 25% students replied that they consume fast food 2-3 times a week. Also, half of students eat sweets and drink carbonated drinks 2-3 times during the week (Starčević, 2015). Looking at the results of previous research on the consumption of soft and carbonated beverages and fast food show that several times a week respondents consume carbonated juices and fast food, and where the results show that children in fifth grade 4.3% students consume fast food every day identical to the research (Beretić, 2013 & Koprivnjak, 2008). However, examining the relationship of eating habits in our students has only established a statistic significance in eating habits in fruit consumption compared to gender (p=0,032), while other eating habits do not differ in boys and girls. In today's time, a sedentary way of life is increasingly represented. Children have very little activities and more and more of their leisure games are associated with sitting activities (video games, social networks.) One of the questions related to time spent sitting when children were out of school and school activities. The results show that 50.4% of the respondents spend 1-3 hours sitting. The results coincide with the research conducted among fifth grade students in the Bjelovar-Bilogor County where 28.8% watch television for 2 hours while 27.7% respondents watch for 3 and more hours (Beretić, 2013). A similar study conducted in Zadar with students of seventh and eighth grades of primary schools shows that 24.6 % watch television up to 2 hours, up to 3 hours 31.9% and over 3 hours 30.8% of respondents. Playing for three or more hours, they 7.8% spend most of their time in a sedentary type game 61.1%. It can be concluded that the respondents spend little time doing some physical activities that would certainly contribute to their better physical and mental state (Miliša & Milačić, 2010). Regular physical activity in addition to diet is equally responsible for keeping children healthy and able to perform daily activities. Regular physical activity allows children to grow, build muscle mass, build bones, act positively on the immune system, and affects the development of motor skills such as coordination, strength and endurance. In this study, the results show that the students of eighth and ninth grades over six days, or 44.7% were physically active 60 minutes/day. This is followed by walking or cycling, where students equally responded to walk or ride a bicycle 1-3 or over six days 38%. Our results related to physical activity 60 minutes/day coincide with the proclamation of research conducted at the Primary School of Dr. Jure Turić where there is information that 42% respondents engage in activity 1-2 hours per day (Cacić, 2021). Physical education classes are also a form of physical activity. In a study that touched on physical activity, it was discovered that more than one third of students were physically inactive in the last 7 days. During the school year, 14.9% of boys and girls had physical education classes once or less a day, and 8.1% of them never had any information about the benefits of physical activity (Tawfik & Farag, 2017). The results of the authors (Peltzer, 2010) show that only 14.2% school children were often physically active (5 days and more a week, at least 60 minutes/day) in their spare time; and significantly more in boys than in girls. Serving previous results with the results of this study showing that as many as 58.7% students go to physical education classes and manage such a vision of physical activity, which is positive in relation to previous research. Positive habits and going to physical education classes were declared by students in the author's study (Ćaćić, 2021) where as many as 97% students stated that they loved physical education and went to classes of the same. In the work of the author (Lučan, 2019), the overall result of physical activity is projected on the basis of the arithmetic average of the responses received, and the highest average result was shown by students in a variable that assesses the level of physical activity on the hour of body and health culture 4.2%. In addition to nutrition and physical activity as separate areas, this paper examined the relationship between eating habits (consumption of fruits, vegetables, soft and sugary drinks and fast

food) with physical activity (physical activity 60 minutes/day, walking or cycling and going to physical education classes). Nutrition habits of fruit consumption have shown statistical connectivity in all these physical activities, and the greatest association has shown physical activity 60 minutes/day with fruit consumption. The results show that there is a significant mean positive association between fruit consumption and physical activity 60 minutes/day $\gamma$=0,403, by which we can say knowing the score of one of the variables we can predict the other with 40% more accuracy. Similar results were obtained by the author (Jurašinović, 2021) where the largest share of daily fruit intake is associated with the highest low physical activity while there is no significant difference between the two levels of lower body activity (p(low and high level)=0,005; p(medium and high level)=0,003). Our results coincide with the results of many other research that state that children with the highest levels of physical activity bring the most fruits and vegetables (Manz et al, 2019; Katzmarzyk et al, 2019; Wadalowska, 2016). Another such research was conducted by (Wadolowski and assoc, 2016) among the girls' pattern (13–21 years old) in Poland, whose results have shown that girls who practice more physical activity ("in school activity", "active recreation" and "garden activities") consume the largest amounts of fruits and vegetables. Also, the eating habits of consuming vegetables have shown strong statistical association in physical activities 60 minutes/day $\tau b$=0.320 ($p<0.05$) while other physical activities have not shown statistical association with food habits of consuming vegetables, non-alcoholic and carbonated drinks ($p>0.05$).

## 5. CONCLUSION

The results show that respondents consume fruit and vegetable over six days, while consumption of soft and carbonated drinks and fast food is reduced from one to three days. Physical activity is practiced 60 minutes/day for more than six days, while for other forms of activity students are equally responsible. Within the question related to the time period spent sitting after school activities, 50.4% students replied to spend one to three hours. The relationship of nutrition habits of fruit consumption has shown statistical connectivity with all forms of physical activity. The mean strength of the connection concerned the nutrition habit of fruit consumption and physical activity 60 minutes/day, while the nutrition habits of consuming vegetables in physical activities 60 minutes/day showed a strong statistical connectivity. Proper recommendations and constant education of all factors in the chain of proper nutrition should be constant and frequent, both in kindergartens and schools, and in institutions in the wider community. The care of the proper diet should be taken as part of responsibility for one's own health, proposing constant life education on nutrition and physical activity. Awareness of the importance of adequate nutrition and good health for all school children should be strengthened and the involvement of parents and the community in securing meals at school should be encouraged. Also, there is a need for prevention programs, especially those of primary prevention, where the primary goal is to adopt a healthy lifestyle, which is most demanding, because it is a universal approach, which must have continuity to have positive results.

## REFERENCES

Bassett, D. R., John, D., Conger, S. A., Fitzhugh, E. C., & Coe, D. P. (2015). Trends in Physical Activity and Sedentary Behaviors of United States Youth. *Journal of physical activity & health*, *12*(8), 1102–1111. https://doi.org/10.1123/jpah.2014-0050

Bodega, P., Fernández-Alvira, J. M., Santos-Beneit, G., de Cos-Gandoy, A., Fernández-Jiménez, R., Moreno, L. A., de Miguel, M., Carral, V., Orrit, X., Carvajal, I., Storniolo, C. E., Tresserra-Rimbau, A., Doménech, M., Estruch, R., Lamuela-Raventós, R. M., & Fuster, V. (2019). Dietary Patterns and Cardiovascular Risk Factors in Spanish Adolescents: A Cross-Sectional Analysis of the SI! Program for Health Promotion in Secondary Schools. Nutrients, 11(10), 2297. https://doi.org/10.3390/nu11102297

Brajković, A. (2015). *Pretilost kod djece* (Završni rad). https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:903929

Bertić, Ž. (2013). "Prehrana školske djece "–projekt Zavoda za javno zdravstvo Bjelovarsko-bilogorske županije u suradnji sa Županijskim stručnim vijećem voditelja školskih preventivnih programa u osnovnim školama. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, *9*(33), 92-108.

Cecchini, M., Sassi, F., Lauer, J. A., Lee, Y. Y., Guajardo-Barron, V., & Chisholm, D. (2010). Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet (London, England)*, *376*(9754), 1775–1784. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61514-0

Ćaćić, N. (2021). *PROVOĐENJE TJELESNE AKTIVNOSTI KOD DJECE NIŽIH RAZREDA OSNOVNE ŠKOLE* (Diplomski rad). Preuzeto s https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:361036

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. (2012). Ponašanje u vezi sa zdravljem u djece školske dobi Zagreb 2009/2010;2012;48-54. http://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/HBSC_10.pdf

Jurašinović, L. (2021). *Procjena kakvoće prehrane obzirom na razinu tjelesne aktivnosti u djece osnovnoškolske dobi na području Karlovačke županije* (Diplomski rad). Preuzeto s https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:092484

Katzmarzyk, P. T., Chaput, J. P., Fogelholm, M., Hu, G., Maher, C., Maia, J., Olds, T., Sarmiento, O. L., Standage, M., Tremblay, M. S., & Tudor-Locke, C. (2019). International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): Contributions to Understanding the Global Obesity Epidemic. *Nutrients*, *11*(4), 848. https://doi.org/10.3390/nu11040848

Koprivnjak, J. (2008). Prehrambene navike mladih i promocija zdravlja (Dietary habits of youth and health promotion). Dostupno na: https://www.semanticscholar.org/paper/Prehrambene-navike-mladih-i-promocija-zdravlja-of-Koprivnjak/5cc63b9c775edeeb073c8aa0e1e26a413bd4bafb

Kelsey, M. M., Zaepfel, A., Bjornstad, P., & Nadeau, K. J. (2014). Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*, *60*(3), 222–228. https://doi.org/10.1159/000356023

Lučan, D. (2019). Tjelesni aktivitet učenika i prehrambene navike (Diplomski rad). Preuzeto s https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:147:919085

Ministarstvo zdravlja Crne Gore. (2010) Akcioni plan za ishranu i bezbjednost hrane Crne gore 2010.-2014;26-30. Podgorica. https://wapi.gov.me/download/be731e36-8606-4ab9-bff4-f5c9c77a033c?version=1.0

Miliša, Z. i Milačić, V. (2010). ULOGA MEDIJA U KREIRANJU SLOBODNOG VREMENA MLADIH. *Riječki teološki časopis, 36* (2), 571-590. Preuzeto s https://hrcak.srce.hr/121846

Ministry of Health of Montenegro. Podgorica (2009). Action plan for nutrition and food security of Montenegro 2010-2014; 26-30. http://www.gov.me/files/1259925213

Manz, K., Mensink, G., Finger, J. D., Haftenberger, M., Brettschneider, A. K., Lage Barbosa, C., Krug, S., & Schienkiewitz, A. (2019). Associations between Physical Activity and Food Intake among Children and Adolescents: Results of KiGGS Wave 2. Nutrients, 11(5), 1060. https://doi.org/10.3390/nu11051060

Pejnović Franelić I, Kuzman M, Pavić Šimetin I, Pejak M, Rojnić Palavra I. (2011). Ponašanje u vezi sa zdravljem u djece školske dobi. Hrvatski zavod za javno zdravstvo.;28(7). https://hzjz.hr/wp content/uploads/2013/11/HBSC_06.pdf

Peltzer K., & Pengpid, S. (2014). Oral and hand hygiene behaviour and risk factors among in-school adolescents in four Southeast Asian countries. *International journal of environmental research and public health*, *11*(3), 2780–2792. https://doi.org/10.3390/ijerph110302780

Platat, C., Perrin, A. E., Oujaa, M., Wagner, A., Haan, M. C., Schlienger, J. L., & Simon, C. (2006). Diet and physical activity profiles in French preadolescents. *The British journal of nutrition*, *96*(3), 501–507.

Starčević, L. (2015). *Prehrambene navike učenika osnovnih škola* (Master's thesis). Retrieved from https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:758049

Topolovčan, T., Matijević, M. & Dumančić, M. (2016) Some Predictors of Constructivist Teaching in Elementary Education. *Croatian Journal of Education-Hrvatski Casopis za Odgoj i obrazovanje*, 18 (Special Edition) (1), 193-212 https://doi.org/10.15516/cje.v18i0.2217

Tawfik E.H & Farag S. (2017). Relationships between health risk behaviors and protective factors among adolescent students by adopting a structural equation model. Egypt Nurs J;14:109-23. Available at: http://www.enj.eg.net/text.asp?2017/14/2/109/223098

Wadolowska, Lidia & Kowalkowska, Joanna & Lonnie, Marta & Czarnocinska, Jolanta & Jeżewska-Zychowicz, Marzena & Babicz-Zielinska, Ewa. (2016). Associations between physical activity patterns and dietary patterns in a representative sample of Polish girls aged 13-21 years: A cross-sectional study (GEBaHealth Project). BMC Public Health. https://doi.org/10.1186/s12889-016-3367-4

Zavod za javno zdravstvo federacije Bosne i Hercegovine. (2012). Istraživanje o anemiji među djecom i ženama u Federaciji Bosne i Hercegovine. Sarajevo, Unicef. https://www.zzjzfbih.ba/istrazivanje-o-anemiji-medu-djecom-i-zenama-u-federaciji-bosne-i-hercegovine/

# EFFECTS OF PROTEIN SUPPLEMENTS ON LIVER ENZYMES LEVELS IN ATHLETES

**Lejla Čano Dedić**
Department of Medical-Biochemical Diagnostics, Atrijum Sarajevo Polyclinic, Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, lejla.cano.dedic@fzs.unsa.ba
**Arzija Pašalić**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, arzija.pasalic@fzs.unsa.ba
**Sabina Šegalo**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, sabina.segalo@fzs.unsa.ba
**Nafija Serdarević**
Clinical Center University of Sarajevo, Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, nafija.serdarevic@fzs.unsa.ba
**Amna Vefić**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, amna.vefic@fzs.unsa.ba

**Abstract:** Athletes have an increased physiological need for protein, which they satisfy by taking various synthetic supplements. Although numerous benefits of protein supplementation are known, the purpose of this study is to investigate whether serum levels of liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, and lactate dehydrogenase) decrease in athletes after a seven-day break from protein intake. The study was designed as a cohort, longitudinal, and intervention study. It was conducted at the Department of Medical-Biochemical Diagnostics, Atrijum Sarajevo Polyclinic, after approval by the Ethics Committee of the Faculty of Health Studies and the health facility. In the study, 190 subjects were divided into groups based on their professional status, supplement use, training duration, and type of exercise. The personal data of the subjects were protected according to the principles of the Declaration of Helsinki. Spectrophotometric determination of liver enzymes was performed using a Mindray BS 480 biochemical analyzer. Descriptive and inferential statistical tests were used for statistical analysis, and the p-value was set at the conventional level of 0.05. According to the results of the study, the average age of the subjects in the control group was 27.9 years, while in the studied groups it was 34.8, 35.1, and 19.8 years, respectively. At the first measurement, the highest mean values of alanine aminotransferase (74.83 U/L), gamma-glutamyl transferase (26.43 U/L), and lactate dehydrogenase (421.56 U/L) were obtained in the group of subjects with low-intensity training and protein supplementation, and aspartate aminotransferase (56.83 U/L) in the group with high-intensity training and supplementation. After a seven-day break from supplementation, a greater decrease in alanine aminotransferase (57.96%), aspartate aminotransferase (59.58%), and lactate dehydrogenase (3.37%) was found in the group with high-intensity training. A greater decrease in gamma-glutamyl transferase (18.31%) was registered in the low-intensity training group. A statistically significant difference was found between the studied groups at the level of $p < 0.05$ for all studied variables. From the above results, it can be concluded that the use of protein supplements is an independent predictor of short-term liver load reflected in increased values of liver enzymes in athletes. A significant decrease in the levels of most liver enzymes after short-term interruption of supplementation indicates the onset of hepatocyte regeneration. Insufficient education about the importance of establishing a nutritional plan and an expert, individualized supplementation program for athletes based on laboratory test results is a major problem in our country. More research is needed to provide relevant and detailed information on the effects of protein supplementation not only on the liver but also on the entire metabolic system.
**Keywords**: protein supplements, training, liver enzymes, athletes

## 1. INTRODUCTION

Physical training is a stimulus that elicits numerous psycho-physiological responses in the organism, which are responsible for the adaptations of various organ systems (Malm et al., 2019). A properly programmed training stimulus causes a precise acute response of each organ system, while their repetition leads to chronic adaptation (Impellizzeri et al., 2019). Training and nutrition are closely related, because intense training causes increased metabolic, physical and psychological activity, so the energy requirements of athletes are higher than those of people who do not actively participate in sports (Bytomski J. R, 2018). The purpose of nutrition of athletes is to improve their strength and endurance, and it depends on the type of sport, gender, age, and dietary habits (Šatalić, Z. & Sorić, M. 2016). Athletes have an increased physiological need for protein to maintain adequate protein synthesis

and energy production, as well as a sufficient immune function under conditions of increased stress due to frequent, intense, and prolonged training cycles (Jäger et al., 2017). The need for protein increases with increasing intensity and duration of athletic performance. Therefore, protein is consumed in meals before and after the performance and regularly throughout the day to ensure an efficient supply of essential amino acids (Thomas et al., 2016). To meet the specific nutritional needs of athletes, various synthetic supplements have been developed to be taken orally to fortify the diet and increase endurance, strength, and muscle mass, but with the proviso that they are not medicine (Maughan et al., 2018). Active athletes take supplements to meet increased nutritional needs, improve physical performance, increase strength and endurance, reduce recovery time, alleviate discomfort due to strenuous exercise, and improve rehydration (Maughan, R. & Burke, L. 2012). The most commonly used protein supplement is whey protein. It contains essential amino acids, β-lactoglobulin, α-lactalbumin, immunoglobulins, lactoferrin, and blood serum albumin. The advantage of whey protein over other proteins is its rapid absorption in the intestine, which ultimately leads to the synthesis of muscle-building proteins (Mansour et al., 2015). Ingestion of protein supplements increases the flux of amino acids into liver tissue, where catabolic conversion of amino acids into nitrogenous end products excreted from the body increases. This is caused by an increase in the activity of liver enzymes involved in these processes. In this way, excess amino acids are removed from the organism because, unlike fat and carbohydrate depots, the organism does not have a special system for depositing proteins (Tomé, D. & Bos, C. 2000). Recent research indicates that supplement use is widespread among professional athletes (Maughan et al., 2018; Garthe, I. & Maughan, MRJ. 2018; Larson-Meyer et al., 2018). According to the literature, the prevalence of supplement use is 59.8%, depending on age, gender, and sport (Shoshan, T., & Post, E. 2021). In recent years, numerous studies have examined the advantages and disadvantages of taking dietary supplements, which is a major challenge for researchers given the conflicting conclusions in the literature. A particular problem is the complex nature of unregulated supplement use, as well as the refusal of recognized clinical trials to provide data on the established safe dose of supplements, in that real-world cases, continue to emerge showing supplements being taken in excess of the recommended safe dose. Also, a major problem is the practice of taking multiple dietary supplements together, which increases the possibility and frequency of various adverse effects. The issue of protein supplementation in athletes has not been studied in Bosnia and Herzegovina. Due to the possible risks associated with the intake of protein supplements, we considered it important to conduct a study aimed at determining whether there is a significant difference between the enzyme levels of the studied groups and to prove whether the increased activities of liver enzymes in the serum of athletes are reduced after a seven-day break in the intake of protein supplements.

## 2. MATERIAL AND RESEARCH METHODS

The longitudinal cohort study was performed after obtaining approval from the Ethics Committee of the Faculty of Health Studies and Atrijum Sarajevo Polyclinic. In total, 190 male subjects with complete medical documentation and informed consent to participate were enrolled in the study. Participants' personal data were coded and protected in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The subjects were divided into three studied groups according to the professional status of the athlete, use of dietary supplements, duration, and type of training. Group I, as a control group, consisted of healthy subjects (n=80) who do not use dietary supplements and are not in the process of training. Group II (n=80), consisting of athletes with low-intensity training, was divided into two equal subgroups: IIa participants who do not use protein supplements, and IIb athletes with supplements support. Group III consisted of professional athletes with high-intensity training using protein supplements (n=30). Low-intensity training was performed twice daily for 60 minutes and included strength and endurance training. High-intensity training was performed twice daily for 90 minutes and included strength, speed, plyometrics, endurance, and flexibility training. In both groups with supplementation, the prescribed dose of 30 grams of Whey protein for 28 days was taken half an hour before exercise and immediately after exercise. Laboratory determination of liver enzymes was performed in the Department of Medical-Biochemical Diagnostics of the Polyclinic Atrium Sarajevo. In all participants, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT) and lactate dehydrogenase (LDH) were determined. The sample for analysis was blood collected by venepuncture from the cubital vein into tubes containing separating gel. Transparent serum samples were obtained by centrifugation and prepared for spectrophotometric determination of liver enzymes on a Mindray biochemical analyzer BS-480. For groups IIb and III, enzyme determination was performed at two-time points, during supplement intake, and after a seven-day break. Data preparation and storage for statistical analysis were performed in Excel (Microsoft), and the software package used for data processing was IBM SPSS Statistics 20.0. Descriptive statistics tests were used to calculate means and standard deviations. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilkov tests were applied to test the normality of the distributions, and the Mann-Whitney U test to

examine the statistically significant difference between the test groups. The p-value was set at the conventional level of 0.05.

## 3. RESULTS

The average age of subjects in the control group was 27.9 years, while in the groups IIa, IIb and III it was 34.8, 35.1, and 19.8 years, respectively. In the first laboratory determination of liver enzyme viability, the highest mean values were obtained for ALT (74.83 U/L) in group IIb and AST in athletes in group III (56.83 U/L). In subjects with low training and protein supplementation, the values of ALT were significantly double compared with the same group without supplementation, and a threefold increase was found compared with the control group. In the group of subjects with high-intensity training and protein supplementation, a double increase of AST was found compared to the subjects with low-intensity training without protein supplementation, and a significantly more than double increase was found compared to the control group. The highest mean values of GGT (26.43 U/L) and LDH (421.56 U/L) were found in group IIb, while the lowest GGT values (16.80 U/L) were found in the group with high-intensity training and supplementation. In the control group, ALT, AST, and LDH were the lowest (27.60 U/L, 21.46 U/L, and 337.40 U/L, respectively).

***Table 1: Mean values of the tested parameters in the first laboratory test according to groups***

| Variables | Groups of respondents | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group I (Mean ± SD) | Group IIa (Mean ± SD) | Group IIb (Mean ± SD) | Group III (Mean ± SD) |
| **AGE (YEARS)** | 27.92 ± 1.21 | 34.87 ± 1.55 | 35.10 ± 1.46 | 19.80 ± 1.27 |
| **ALT (U/L)** | 27.60 ± 8.62 | 31.22 ± 11.59 | 74.83 ± 26.60 | 68.37 ± 21.75 |
| **AST (U/L)** | 21.46 ± 5.85 | 26.83 ± 8.56 | 49.04 ± 10.82 | 56.83 ± 17.36 |
| **GGT (U/L)** | 20.89 ± 8.56 | 25.98 ± 8.94 | 26.43 ± 8.62 | 16.80 ± 7.26 |
| **LDH (U/L)** | 337.40 ± 60.16 | 370.59 ± 46.63 | 421.56 ± 28.18 | 395.57 ± 33.63 |

Table 2 shows a comparison of the mean values of the tested parameters at the first laboratory examination and after a seven-day break, with the percentage reductions of the individual liver enzymes indicated. In both groups, regardless of the type of training, a significant decrease in ALT and AST values was observed. For the above parameters, a decrease of more than 50% was found in the group with high-intensity training (57.96% and 59.58%). In about one fifth (18.31%) the decrease in GGT was registered in the low-intensity training group, while in the high-intensity training group about one tenth (10.54%). The percentage decrease in LDH enzymes was statistically lower (1.58% and 3.37%) than the decrease in aminotransferase levels in both tested groups.

***Table 2: Comparison of the differences between the mean values of the liver enzymes after a seven-day break***

| Variables | Low-intensity training group | | | High-intensity training group | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Values during supplementation (U/L) | Values after a seven-day break (U/L) | Decrease in mean value (%) | Values during supplementation (U/L) | Values after a seven-day break (U/L) | Decrease in mean value (%) |
| **ALT** | 74.83 | 36.31 | 51.48 | 68.37 | 28.74 | 57.96 |
| **AST** | 49.04 | 32.06 | 34.62 | 56.83 | 22.97 | 59.58 |
| **GGT** | 26.43 | 21.59 | 18.31 | 16.80 | 15.03 | 10.54 |
| **LDH** | 421.56 | 414.92 | 1.58 | 395.57 | 382.24 | 3.37 |

The investigation of the existence of statistically significant differences in the values of the tested parameters between subjects with and without supplementation was performed using the Mann-Whitney U test. Statistically significant differences were found for ALT, AST, GGT and LDH at the level $p < 0.05$.

***Table 3. Differences in liver enzyme levels compared with the use of dietary supplements***

| Variables | Groups | N | Mann-Whitney U test | Z | Asymp. Sig. (2-tailed) |
|---|---|---|---|---|---|
| ALT | Use supplements | 70 | 88.00 | -8.15 | 0.001 |
| | Do not use supplements | 40 | | | |
| | Total | 110 | | | |
| AST | Use supplements | 70 | 115.00 | -7.985 | 0.000 |
| | Do not use supplements | 40 | | | |
| | Total | 110 | | | |
| GGT | Use supplements | 70 | 1016.50 | -2.38 | 0.017 |
| | Do not use supplements | 40 | | | |
| | Total | 110 | | | |
| LDH | Use supplements | 70 | 729.500 | -4.166 | 0.000 |
| | Do not use supplements | 40 | | | |
| | Total | 110 | | | |

## 4. DISCUSSION

Our study showed that subjects with protein supplementation had significantly higher levels of liver enzymes ALT, AST, GGT and LDH than the control group and subjects in the training process without supplementation. We investigated the effects of training on the value of liver enzymes in athletes training at low intensity and compared them with the values of athletes in the same category with protein supplementation in addition to training. The results showed that athletes of the same category who took protein supplements in addition to the training process had twice as high levels of ALT and AST enzymes compared to the group of subjects with low-intensity training who did not take protein supplements. Thus, we excluded the training factor as a cause of the elevated liver enzyme levels.

Comparison of our results with those of other studies that have evaluated the effects of protein supplement intake on liver enzymes is limited given the lack of similar studies. Most of the available studies are based on an experimental animal model. A study by Gürgen S. et al. (2015) included 30 rats divided into three groups: a control group, a short-term protein supplementation group (252 g/kg, 5 days), and a long-term protein supplementation group (252 g/kg, 4 weeks). In addition to hepatotoxicity markers (ALT and AST), apoptosis and inflammation markers were measured among study participants. The results showed that the long-term protein intake group had significantly higher ALT and AST activities (> 35%) compared to the other groups. Chen WC. et al. (2014) conducted a study with 40 rats divided into four groups. Two groups received Whey protein supplementation (4.1 g/kg body weight) for six weeks. The levels of AST, ALT, ALP, LDH, CK and bilirubin were monitored. It was demonstrated that the activities of AST, ALT and LDH were higher in the rats that received supplementation and exercise than in the group that did not use Whey protein. The study showed that there was a statistically significant difference between the tested parameters ALT ($p < 0.001$), AST ($p = 0.0342$) and LDH ($p < 0.0001$). The results of the two experiments are consistent with our results.

In a case study published by Whitt KN. et al. (2008), protein supplement intake was associated with liver damage in a healthy 27-year-old man who developed hepatic cholestasis due to prolonged intake of protein supplements. Pillai A. et al. (2015) showed in a case study that protein supplement intake was associated with elevated levels of liver enzymes ALT (1939 U/L) and AST (1737 U/L) in a 44-year-old man with a severe clinical presentation of toxic liver injury. In a 2015 study by Deminice R. et al., Whey protein intake in a non-exercise group resulted in increased ALT and AST levels as a sign of liver dysfunction. The results of our study showed that the increased activity of the tested enzymes in the serum of athletes decreased after a seven-day break in the intake of protein supplements. This area is relatively unexplored, and to our knowledge there are no studies that measure the activity of liver enzymes after a break in the intake of protein supplements.

## 5. CONCLUSIONS

Research findings suggest that protein supplement intake is an independent predictor of short-term hepatic load, reflected by increased levels of liver enzymes in athletes. After a seven-day break in protein supplement intake, a

significant decrease in liver enzyme activity was observed, suggestive of hepatocyte regeneration. Insufficient education about the importance of creating a nutritional plan and an individual supplementation program for athletes, along with regular analysis of laboratory parameters, is a major problem in our country. Considering the positive effects of protein supplements found in the literature, we believe that the dose of supplementation should be individually adjusted to athletes and that it is partly responsible for the obtained results of laboratory tests. It is necessary to conduct more research to obtain relevant and detailed information about the effect of protein supplements not only on the liver but on the whole metabolic system.

**REFERENCES**

Bytomski J. R. (2018). Fueling for Performance. *Sports health,10*(1), 47–53. https://doi.org/10.1177/1941738117743913

Chen, W. C., Huang, W. C., Chiu, C. C., Chang, Y. K., & Huang, C. C. (2014). Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Medicine and science in sports and exercise*, *46*(8), 1517–1524. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000272

Deminice, R., Comparotto, H., & Jordao, A. A. (2015). Whey protein supplementation increases methionine intake but not homocysteine plasma concentration in rats. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, *40*(1), 46–50. https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0175

Garthe, I., & Maughan, R. J. (2018). Athletes and Supplements: Prevalence and Perspectives. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, *28*(2), 126–138. https://doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0429

Gürgen, S. G., Yücel, A. T., Karakuş, A. Ç., Çeçen, D., Özen, G., & Koçtürk, S. (2015). Usage of whey protein may cause liver damage via inflammatory and apoptotic responses. *Human & experimental toxicology*, 34(7), 769–779. https://doi.org/10.1177/0960327114556787

Impellizzeri, F. M., Marcora, S. M., & Coutts, A. J. (2019). Internal and External Training Load: 15 Years On. *International journal of sports physiology and performance*, 14(2), 270–273. https://doi.org/10.1123/ijspp.2018-0935

Jäger, R., Kerksick, C. M., Campbell, B. I., Cribb, P. J., Wells, S. D., Skwiat, T. M., Purpura, M., Ziegenfuss, T. N., Ferrando, A. A., Arent, S. M., Smith-Ryan, A. E., Stout, J. R., Arciero, P. J., Ormsbee, M. J., Taylor, L. W., Wilborn, C. D., Kalman, D. S., Kreider, R. B., Willoughby, D. S., … Antonio, J. (2017). International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8

Larson-Meyer, D. E., Woolf, K., & Burke, L. (2018). Assessment of nutrient status in athletes and the need for supplementation. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *28*(2), 139–158. https://doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0338

Malm, C., Jakobsson, J., & Isaksson, A. (2019). Physical Activity and Sports-Real Health Benefits: A Review with Insight into the Public Health of Sweden. *Sports (Basel, Switzerland)*, *7*(5), 127. https://doi.org/10.3390/sports7050127

Mansour, D. F. S., Nada, S. A., El-Denshary, E. S., Omara, E. A., Asaad, G. F., & Abdelrahman, R. F. (2015). Milk whey proteins modulate endotoxemia-induced hepatotoxicity in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *7*, 65–71.

Maughan, R., & Burke, L. (2012). *Nutrition for Athletes, Nutrition Working Group of the International Olympic Committee*.

Maughan, R. J., Burke, L. M., Dvorak, J., Larson-Meyer, D. E., Peeling, P., Phillips, S. M., Rawson, E. S., Walsh, N. P., Garthe, I., Geyer, H., Meeusen, R., van Loon, L. J. C., Shirreffs, S. M., Spriet, L. L., Stuart, M., Vernec, A., Currell, K., Ali, V. M., Budgett, R. G. M., … Engebretsen, L. (2018). IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *British Journal of Sports Medicine*, *52*(7), 439–455. https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027

Pillai, A., & Thapar, M. (2015). Drug-Induced Liver Injury After Soy Protein Supplement Use. *ACG case reports journal*, *2*(3), 178–180. https://doi.org/10.14309/crj.2015.47

Shoshan, T., & Post, E. (2021). Prevalence of Protein and Pre-Workout Supplement Use among High School Football Players and Potential Product Contamination *Global pediatric health*, *8*, 2333794X211031202. https://doi.org/10.1177/2333794X211031202

Šatalić, Z., Sorić, M., & Mišigoj-Duraković, M. (2016). *Sportska prehrana*.

Thomas, D. T., Erdman, K. A., & Burke, L. M. (2016). Position of the Academy of nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *116*(3), 501–528. https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.12.006

Tomé, D., & Bos, C. (2000). Dietary protein and nitrogen utilization. *The Journal of nutrition*, *130*(7), 1868S–73S. https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1868S

Whitt, K. N., Ward, S. C., Deniz, K., Liu, L., Odin, J. A., & Qin, L. (2008). Cholestatic liver injury associated with whey protein and creatine supplements. *Seminars in liver disease*, *28*(2), 226–231. https://doi.org/10.1055/s-2008-1073122

# EVALUATION OF TOPICAL PREPARATIONS OF MELOXICAM-A REVIEW

**Elena Drakalska Sersemova**
Faculty of Medical Sciences, University „Goce Delcev"-Stip, North Macedonia,
elena.drakalska@ugd.edu.mk
**Bistra Angelovska**
Faculty of Medical Sciences, University „Goce Delcev"-Stip, North Macedonia,
bistra.angelovska@ugd.edu.mk

**Abstract:** Aim of the study: Meloxicam is a non-steroidal, anti-inflammatory medicine that exhibits highly potent analgesic, antipyretic activity indicated for pain in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis etc. Despite the fact that this medicine possesses some COX-2 selectivity over COX-1, it is not considered as COX-2 inhibitor by FDA. Compared with other NSAID, meloxicam is relatively safer, but unfortunately is associated with gastro-intestinal adverse effects. Currently commercial forms of meloxicam are tablets, oral suspension and injections. An intriguing strategy to overcome these limitations is formulation of topical dosage forms for transdermal delivery. Present study reports a detail review of data from clinical studies of different formulations of topical meloxicam, methods of preparation and characterization of their structure, the influence of various parameters on the stability and the market's patented formulations by now. However, this attractive alternative is limited due to stratum corneum, first layer of the skin which is the most difficult barrier for drug delivery. So, this study is also focused on evaluation of different enhancers used for optimized penetration.
Materials and methods:
This review aims to collect the data of previously known preparations of meloxicam and examine their justification in the treatment of acute pain and arthritis based on the scientific literature. As a material we have used scientific papers giving the chemical and therapeutic properties of meloxicam and topical preparations, but also different combinations of enhancers used in preparations. There is not systematic assessment in this review. Search strategy included exploration of PubMed databases, by using key words related to meloxicam combined with terms "transdermal", "skin", "stratum corneum", "topical", "gel", "microemulsion", "nanoparticles".
Results and discussion
Recent studies have shown that different formulations of meloxicam in combination with penetration enhancers are used in order to break stratum corneum and increase the permeation of meloxicam due to its zwitterionic nature. Currently, many forms of drug carriers such as gels, creams and microemulsion based gels are subject of extensive pre-clinical and clinical investigation.
Conclusion
The summarized results from literature review showed that meloxicam is more potent than other NSAID like naproxen, piroxicam and ketoprofen. Although this medicine has relatively COX-2 selectivity, administration in higher doses for long-term period is associated with gastro-intestinal adverse effects. An alternative strategy is formulation of meloxicam loaded topical carriers which resulted with low plasma concentration of the drug and decreased adverse effects. However, mechanism of skin delivery and safety of meloxicam still remains unclear.
**Keywords:** meloxicam, gel, skin, transdermal, delivery

# ЕВАЛУАЦИЈА НА ТОПИКАЛНИ ПРЕПАРАТИ СО МЕЛОКСИКАМ-КРАТОК ПРЕГЛЕД

**Елена Дракалска Серсемова**
Факултет за Медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев"-Штип, Северна Македонија,
elena.drakalska@ugd.edu.mk
**Бистра Ангеловска**
Факултет за Медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев"-Штип, Северна Македонија,
bistra.angelovska@ugd.edu.mk

**Резиме:** Цел на трудот Мелоксикамот спаѓа во групата на нестероидни антиинфламаторни лекови со значителна антипиретична, аналгетска и антиинфламаторна активност индициран за третман на акутна болка, ревматиден артрит, осетеоартрит и слично. И покрај фактот што мелоксикамот покажува повисока селективност кон циклооксигеназа-2 во однос на циклооксигеназа-1, сепак, од страна на FDA истиот не е

класифициран како селективен COX-2 инхибитор. Во однос на останатите лекови од оваа група, мелоксикамот е побезбеден, сепак е докажана инциденца (15-20%) на гастроинтестинални несакани ефекти. Комерцијално достапни препарати со мелоксикам пласирани на пазарот се таблети, орална суспензија и инекции. Со цел да се надминат недостатоците од оралната примена на мелоксикам, интересна стратегија претставува формулација на фармацевтски дозирани форми со мелоксикам наменети за надворешна примена. Наведената студија прикажува детален преглед на моментално достапните топикални препарати со мелоксикам предмет на интензивни испитувања, карактеризирање на фдф, влијание на комбинацијата од енхансерите за оптимизирање на пенетрацијата и влијанието на различни фактори врз стабилноста на овие форми. Нажалост, стратум корнеум претставува примарна бариера за ефикасна трансдермална испорака и дополнително, овој труд е фокусиран и врз евалуација на супстанци кои ја подобруваат пенетрацијата на мелоксикам низ стратум корнеум.

Материјали и методи:

За целта на овој труд користевме податоци од релевантна научна и стручна литература. Користени се базите на податоци PubMed, Science Direct, EMA, FDA со пребарување на клучен збор мелоксикам поврзан со гел, микроемулзија, крем, трансдермална примена, топикален препарат и сл.

Резултати и дискусија

Достапни се голем број топикални фармацевтски дозирани форми со мелоксикам комбинирани со енхансери за подобрување на апсорпцијата низ стратум корнеум што се должи на фактот што мелоксикамот е цвитерјон и истото го отежнува надминувањето на оваа бариера. Препаратите како гел, крем, микроемулзија се предмет на интензивни претклинички и клинички истражувања со цел да се дефинира оптимална формулација без несакани ефекти за локална апликација.

Заклучок

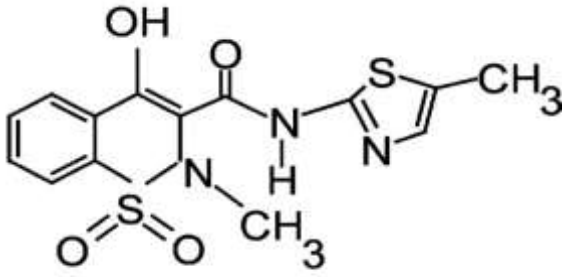
Мелоксикамот покажува поголема потентност и безбедност спореден со напроксен, кетопрофен и пироксикам. Докажано е дека примената на мелоксикам во повисоки дози за подолг временски период е асоцирано со гастроинтестинални несакани реакции. Формулирани се различни дозирани форми за надворешна употреба, но механизмот на премин преку стратум корнеум и безбедноста на топикалниот мелоксикам сè уште не е докажана.

**Клучни зборови**: мелоксикам, гел, трансдермална испорака, кожа

## 1. ВОВЕД

Мелоксикамот (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazoyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide) е нестероиден антиинфламаторен лек, одобрен од ФДА во 2000 година.

**Слика 1. Структура на мелоксикам**




Механизмот на дејство се базира на инхибиција на COX-2 и поради поголемата селективност во однос на COX-1 покажува помалку несакани ефекти во однос на останатите НСАИЛ. Дополнително, докажано е со клинички студии дека мелоксикамот претставува потенцијален лек за третман на Алцхајмерова болест и како адјувантен лек при терапија на различни видови канцер. Мелоксикамот е комерцијално достапен во облик на таблети, супспензии и парентерални препарати. И покрај фактот што се карактеризира со помала инциденца на несакани ефекти, сепак, фреквентната примена резултира со улцерација, крвавење и гастроинтестинална перфорација. Со гастроскопија е утврдено дека редовната примена на мелоксикам од 15 мг предизвикува значително поголеми ендоскопски промени споредено со гастричната слузница кај пациентите кои примиле 7.5 мг мелоксикам за одреден период. Поради тоа, предизвик претставува

алтернативен начин на примена на мелоксикам, со посебен акцент кон формулација на активната супстанца во полуцврсти форми за надворешна примена. Оваа алтернатива нуди доста предности со оглед на фактот дека кожата претставува најголемиот орган во човечкото тело и со надворешната администрација на НСАИЛ се обезбедува повисока стабилност и толерантност споредено со орално применетите лекови. Досега се познати многу малку патентирани топикални препарати со мелоксикам, фокусот на овој труд ќе биде насочен врз евалуацијата на на истите, пристапи во оптимизирање на овие формулации, инкорпорирање на мелоксикам во наночестички со цел да се подобри трансдермалната испорака.

## 2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За реализација на поставената цел во овој краток преглед се фокусиравме на научни трудови од клинички студии преку пребарување на PubMed базата на податоци со клучен збор мелоксикам, топикални препарати, мелоксикам со гел, мелоксима крем, мелоксикам инкорпориран во наночестички. Добиените резултати ги подредивме според актуелноста на третираната проблематика, ги систематизиравме и од детална евалуација на различни клинички студии извлековме соодветни заклучоци.

## 3. ОБРАБОТКА НА МАТЕРИЈАЛОТ И ДИСКУСИЈА

Кожата како таргет за испорака на лекови нуди доста предности пред сè поради избегнувањето на метаболизмот на прв премин и минимизирање на несаканите ефекти асоцирани со орална администрација. И покрај наведените факти, само мал број на лекови претставуваат идеални кандидати за трансдермална испорака, поради стратум корнеум како примарна бариера при надворешна администрација. Испораката на мелоксикам преку кожата претставува значителен проблем поради физичко-хемиските карактеристики на овој лек кои не ги задоволуваат условите предвидени за идеална трансдермална испорака. Мелоксикамот е цвитерјон со две вредности за pKa. Овие лекови имаат висока точка на топење, ниска растворливост и липофилност. Затоа е неопходно додавање на помошни супстанци со кои ќе се оптимизира формулацијата со мелоксикам. Во табела број 1 се претставени физичко-хемиските карактеристики на идеален лек за трансдермална примена споредени со мелоксикам.

| Фактори | Идеален кандидат за трансдермална испорака | Мелоксикам |
|---|---|---|
| Растворливост во вода | >1 mg/ml | 7.15 mg/L at 25 °C |
| Липофилност | 1 < Log P < 3 | Log P = 3.54 |
| Молекулска маса | <500 Da | 351.4 Da |
| Точка на топење | <200 °C | 254 °C |
| Испорачана доза | <10 mg/дневно | 7.5-15 mg/дневно |

Со цел да се надминат неповолните карактеристики на мелоксикамот и да се формулира препарат што ќе ги задоволува критериумите за ефикасна трансдермална испорака, евалуирани се бројни клинички студии во кои се користени различни пристапи. Како идеални полуцврсти подлоги за инкорпорирање на мелоксикам се геловите кои се хидрофилни и хидрофобни со тродимензионална структура. Геловите се преферираат за дермална апликација поради биокомпатибилноста, биодеградибилноста и високата содржина на вода што обезбедува дополнителна хидратација на кожата. Геловите се поделени на хидрогели и органогели. Хидрогелите претставуваат водени дисперзии со хидрофилно средство за гелирање како хидроксипропилметил целулоза, хидроксипропил целулоза, полиоксамер и хитозан кои широко се применуваат како бази за мелоксикам. Органогелите се формираат преку гелирање на органски растворувачи со нискомолекуларни супстанци или полимери растворливи во масло кои образуваат тродимензионална структура во која се инкорпорира растворувачот (органогелатор). Бидејќи мелоксикамот не се раствора во вода, органогелите се соодветни подлоги за трансдермална испорака на овој лек. Ослободувањето на мелоксикам од гел подлогата варира и зависи од повеќе фактори меѓу кои видот на средството за гелирање. Rasool и соработниците во 2011 година испитувале четири формулации со различна концентрација на средства за гелирање. Од спроведената студија било докажано дека максимално ослободена концентрација на мелоксикам била постигната од хидрогелот формулиран со 15% хидроксипропилметил целулоза, споредено со останатите формулации составени од натриум алгинат, хитозан и полоксамер карбоксиметил целулоза. Оваа појава веројатно се должи на разликата партициониот коефициент на лекот во различните бази. Исто така, во 2012 година била спроведена студија со цел да се направи споредба во ослободувањето на мелоксикам од хидрогели и органогели. Било докажано дека

Mygliol 812 и Labrasol се супериорни во однос на карбополните хидрогели во однос на in vitro ослободувањето на лекот, иритацијата на кожата и антиинфламаторната активност.

Поради неповолните физичко-хемиски карактеристики, неопходно е мелоксикамот да се комбинира со енхансери со цел да се оптимизира трансдермалната испорака. Биле евалуирани повеќе формулации со различна концентрација на терпени. Од извршената студија, 5% ментол покажал најдобар флукс на мелоксикамот.

Интересен пристап со цел подобрување на ослободувањето на мелоксикам е инкорпорирање во наночестички. Липозомите ретставуваат оптимални кандидати поради фактот што се изградени од фосфолипиди и холестерол слични на биолошките мембрани. Липозомите се идеални кандидати за трансдермална испорака на мелоксикамот, меѓутоа конвенционалните липозоми се задржуваат на стратум корнеум поради нивните димензии и нефлексибилноста на самите честички. Како алтернатива, широко биле истражувани трансферозомите кои се првите еластични липозоми откриени во 1992 изградени од фосфолипиди и сурфактант. Било испитано и влијанието на составните компоненти врз ослободувањето на мелоксикамот од формулацијата. Било докажано дека комбинација од 0.77% фосфатидилхолин, 0.04% холестерол, 0.01% цетилпиридин хлорид и 0.07% мелоксикам претставува оптимална комбинација што обезбедува 2.7 пати повисок флукс на мелоксикам споредено со конвенционалните липозоми. Ниозомите се втора генерација на еластични липозоми претставени од страна на Van Der Bergh во 1999 година, состани од фосфолипиди и нејонски сурфактант. Во студија спроведена во 2015 година, мелоксикамот бил комбиниран со циклодекстрин и инкорпориран во ниозоми. Резултатите покажале најголема стапка на ослободување од оваа формулација, споредено со мелоксикам инкорпориран во ниозоми и мелоксикам формулиран како суспензија и инкорпориран во ниозоми. Дополнително било докажано дека ниозоми изградени од Span 60 и холестерол во однос 6:4 покажале највисока ефикасност на инкорпорирање.

Споредено со конвенционалните липозоми, еластичните липозоми обезбедуваат подобра пенетрација на мелоксикам низ кожата. Ниозомите нудат доста предности, пред се поради присуството на нејонски сурфактант што ја зголемува растворливоста на мелоксикам. Комбинацијата на трансферозоми со ментол образува ментозоми за кои исто така е докажано дека обезбедуваат пенетрација на мелоксикам низ слоевите на кожата, користејќи го ментолот како енхансер. Од повеќето спроведени студии докажано е дека со инкорпорирање на мелоксикамот во наночестички, особено во еластични липозоми се надминува бариерата на стратум корнеум и се обезбедува задоволителна трансдермална испорака.

Биле развиени и микроемулзии за да се подобри трансдермалната испорака на мелоксикам. Микроемулзиите претставуваат термодинамички стабилни системи со големина на честички од 1-100nm. Во студии реализирани во 2006 и 2007 година од страна на Yuan и соработниците било докажано дека оптималната формулација на микроемулзија со мелоксикам е составена од 0.375% мелоксикам, 5% изопропилмиристат, 50% Tween85/ethanol (1:1) и вода. Исто така, било утврдено и дека мелоксикамот е значително порастворлив во сурфактантот, споредено во масната фаза. Микроемулзиите како подлоги за мелоксикам се супериорни во однос на растворливост, пермеација и антиинфламаторна активност споредено со останатите формулации.

Ниозомите, трансферозомите, микроемулзиите, цврсттеи липидни наночестички и други формулации покажуваат доста предности во однос на конвенционалните подлоги за апликација на кожа. Нажалост, овие формулации се несоодветни за администрирање на кожата поради релативно нискиот вискозитет, потребата од промешување пред употреба и потешкотии при контрола на точната доза. Комбинирањето на овие носачи со гел значително ги подобрило својствата на финалната формулација и обезбедило подолго задржување на лекот врз кожата, повисока стабилност на лекот и посилен ефект.

Во студија изведена во 2021 мелоксикамот бил формулиран во облик на гел-емулзија. Биле тестирани повеќе формулации со варирање на Carbopol и ментолот што резултирало со варијации во вискозитетот. Дополнително, оваа гел емулзија беше оптимизирана со додавање на 0.025% капсаицин со цел да се зголеми пенетрацијата на мелоксикам. Гел емулзиите се релативно нови формулации кои се предмет на интензивни истражувања. На пазарот се уште нема комерцијално достапен мелоксикам во облик на гел-емулзија. Евалуираните формулации во оваа студија покажале продолжено ослободување на мелоксикам од гел емулзијата, додека комбинацијата на мелоксикам/капсаицин се очекува значително да го потенцира аналгетскиот и антиинфламаторниот ефект на оваа активна супстанца и дополнително ќе ја зголеми комплијансата.

Покрај наведените формулации, со цел да се зголеми растворливоста на мелоксикам за да се зголеми перкутаната апсорпција спроведени се студии во кои мелоксикамот хемиски се модифицира, преку образување на јонски парови со спротивно наелектризирани супстанци како диетиламин, триетиламин, диетаноламин и триетаноламин. Исто така и образувањето на натриумови и калциумови соли на мелоксикам значително ја подобрило перкутаната апсорпција. Споредено со останатите методи, хемиската

модификација претставува ветувачки пристап за зголемување на растворливоста на мелоксикам. Меѓутоа, потребни се понатамошни студии со кои ќе се гарантира безбедноста и сигурноста на хемиски модифицираниот мелоксикам.

Студиите спроведени за безбедноста на мелоксикам на комерцијално достапните препарати покажале добра резултати, што би значело и голема веројатност за безбедност и на топикалните формулации. Било докажано дека мелоксикам формулиран во гел-емулзија и во облик на органогел аплициран на кожа од зајак во концентрација од 8 mg/kg, 16mg/kg и 32 mg/kg не предизвикало појава на еритем и егзема и истото било потврдено со хистопатолошка анализа на третираната кожа.

## 4. ЗАКЛУЧОК

Примената на НСАИЛ е асоцирана со значителни несакани ефекти, кои се дозно поврзани, вклучувајќи гастроинтестинални крварења, акутна бубрежна инсуфициенција и ризик од миокарден инфаркт и мозочен удар. Со цел да се избегнат наведените несакани ефекти, фокусот е врз формулација на топикални препарати со кои ќе се постигне локален ефект на заболеното место, ќе се избегне метаболизмот на прв премин што ќе резултира со минимална системска апсорпција. Како оптимален кандидат за формулација во топикални подлоги претставува мелоксимато бидејќи покажува подобра компатибилност со кожата во однос на кетопрофен, индометацин, диклофенак и ибупрофен. Меѓутоа, до денес е достапна само една формулација во Кина. Бавниот развој на топикални формулации со мелоксикам се должи на стратум корнеум како бариера за перкутана апсорпција и неповолните физичко-хемиски карактеристики на мелоксикам. И покрај тоа што се истражувани повеќе носачи за мелоксикам како гелови, гел-емулзии, трансферозоми, липозоми, ниозоми и други, сепак, неопходни се дополнителни клинички студии со цел да се утврди системската апсорпција на мелоксикам, безбедноста и сигурноста по локална администрација кај луѓе.

## КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

Abdul Rasool KB, Gareeb RH, Fahmy SA, et al. (2011). Meloxicam β-cyclodextrin transdermal gel: physicochemical characterization and in vitro dissolution and diffusion studies. Curr Drug Deliv 8:381–91

Ahad A, Raish M, Al-Mohizea AM, et al. (2014). Enhanced anti-inflammatory activity of carbopol loaded meloxicam nanoethosomes gel. Int J Biol Macromol 67:99–104

Altman RD, Barthel HR. (2011). Topical therapies for osteoarthritis. Drugs 71:1259–79

Arora, R., Khan, R., Ojha, A., Upadhyaya, K., Chopra, H., (2018). Emulgel: A novel approach for hydrophobic drugs. Int. J. Pharm. Biol. Sci. 7, 18.

Bachhav YG, Patravale VB. (2010). Formulation of meloxicam gel for topical application: in vitro and in vivo evaluation. Acta Pharm 60:153–63

Bnyan R, Khan I, Ehtezazi T, Saleem I, Gordon S, O'Neill F. (2019) Formulation and optimisation of novel transfersomes for sustained release of local anaesthetic. J. Pharm.Pharmacol.;71:1508–19

Chang J-S, Huang Y-B, Hou S-S, et al. (2007a). Formulation optimization of meloxicam sodium gel using response surface methodology. Int J Pharm 338:48–54

Chang JS, Tsai YH, Wu PC, et al. (2007b). The effect of mixed-solvent and terpenes on percutaneous absorption of meloxicam gel. Drug Dev Ind Pharm 33:984–9

Degner F, Sigmund R, Zeidler H. (2000). Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. Clin Ther 22:400–10

Dong X, Ke X, Liao Z. (2011). The microstructure characterization of meloxicam microemulsion and its influence on the solubilization capacity. Drug Dev Ind Pharm 37:894–900

Drais, H.K., Hussein, A.A., (2018). Formulation Characterization and Evaluation of Meloxicam Nanoemulgel to be Used Topically. Iraqi J. Pharm. Sci. 26, 9–16.

Duangjit S, Obata Y, Sano H, et al. (2014a). Comparative study of novel ultradeformable liposomes: menthosomes, transfersomes and liposomes for enhancing skin permeation of meloxicam. Biol Pharm Bull 37:239–47

El-Badry M, Fetih G, Fathalla D, et al. (2014). Transdermal delivery of meloxicam using niosomal hydrogels: in vitro and pharmacodynamic evaluation. Pharm Dev Technol 20:820–6

Elsayed MM, Abdallah OY, Naggar VF, et al. (2006). Deformable liposomes and ethosomes: mechanism of enhanced skin delivery. Int J Pharm 322:60–6

Fetih G. (2010). Meloxicam formulations for transdermal delivery: hydrogels versus organogels. J Drug Deliv Sci Technol 20:451–6

Jain S, Patel N, Shah MK, Khatri P, Vora N. (2018) Recent advances in lipid-based vesicles and particulate carriers for topical and transdermal application. J. Pharm Sci.;106:1–23.

Jantharaprapap R, Stagni G. (2007). Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels. Int J Pharm 343:26–33

Luger P, Daneck K, Engel W, et al. (1996). Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. Eur J Pharm Sci 4:175–87

Morilla MJ, Romero EL. (2019) Ultradeformable phospholipid vesicles as a drug delivery system : a review. Res. Rep. Transdermal Drug Deliv.;4:55–69

Nayak D, Tippavajhala VK. (2021) A Comprehensive Review on Preparation, Evaluation and Applications of Deformable LiposomesIran J Pharm Res. Winter;20(1):186-205. doi: 10.22037/ijpr.2020.112878.13997. PMID: 34400952; PMCID: PMC8170744.

Patel M, Joshi A, Hassanzadeth H, et al. (2011). Quantification of dermal and transdermal delivery of meloxicam gels in rabbits. Drug Dev Ind Pharm 37:613–17

Zhang JY, Fang L, Tan Z, et al. (2009). Influence of ion-pairing and chemical enhancers on the transdermal delivery of meloxicam. Drug Dev Ind Pharm 35:663–70

# FORMULATION OF DIAZEPAM SUPPOSITORIES WITH HYDROPHILIC AND LIPOPHILIC BASES

**Dijana Miceva**
University "Goce Delcev" – Stip, Faculty of Medical Sciences, Republic of N.Macedonia
dijana.miceva@ugd.edu.mk
**Bistra Angelovska**
University "Goce Delcev" – Stip, Faculty of Medical Sciences, Republic of N.Macedonia
bistra.angelovska@ugd.edu.mk

**Abstract:** Diazepam belongs to a class of a long-acting benzodiazepine with anticonvulsant, sedative, and anxiolytic properties. Because of its rapid absorption it is a commonly used drug for the treatment of acute recurrent epileptic seizures that occur at children.
It is also used for the treatment of acute febrile convulsions and as the drug of choice diazepam is given intravenously to produce the effect more quickly. But the intravenous method of application requires professional competence from medical personnel. Due to the difficult swallowing during a seizures, the oral and sublingual administration of diazepam in that case is impossible. Rectal formulations with diazepam stand out as a type of drug administration that achieves rapid application and timely action. Diazepam rectal solutions are not widely used because of the possibility of incorrect dosing and rectal leakage. Suppositories as a pharmaceutical dosage form are the drug of choice for administering diazepam. Absorption of the active component after rectal administration depends on: the melting or dissolution of the suppository and the diffusion of the active substance and the penetration of the dissolved molecules through the epithelial cells of the mucous membrane of the rectum. In the formulation of suppositories, the solubility of the active component in the base plays a major role. The bases used in manufacturing the suppositories can be hydrophilic or lipophilic.
The aim of this study is to define a base of choice for the manufacture of diazepam suppositories, following the pharmaceutical-technological manufacturing process and the physico-chemical properties of the obtained suppositories. Suppositories were made with two types of bases, hydrophilic and lipophilic. Macrogol (Polyethylene glycol-PEG) with a different molecular weight is used as a hydrophilic base. During the technological development, three different formulations of suppositories were made with diazepam and a hydrophilic base Macrogol (PEG) with different molecular mass in different ratio.
The first formulation consists of diazepam and Macrogol 6000, the second diazepam and Macrogol 6000- 40% and PEG 1500- 60% and the third of diazepam and Macrogol 6000 - 40%, Macrogol 1500 - 40% and Macrogol 400 - 20%. Lipophilic base Withepsol H15 was used in the other formulations, and one formulation was made with diazepam and Withepsol H15, and one formulation with diazepam and Withepsol H15 + Tween 80.
Based on the obtained results, it is estimated that the third developed formulation, which in its composition has diazepam and a hydrophilic base in the following ratio Macrogol 6000 - 40%, Macrogol 1500 - 40% and Macrogol 400 - 20%, shows the best physico-chemical characteristics in relation to the rest.
**Keywords:** diazepam, suppositories, formulations

## 1. INTRODUCTION

Rectal dosage forms are forms that are intend to insert into the body through the rectum for local or systematic effect. The environment in rectum is constant in comparison to gastrointestinal tract, but because of small surface of absorption of the rectum, the drug absorption is lower that the oral administration. The absorption of drug given by rectal administration is by passive diffusion. (Aulton, M. and Taylor, K., 2017). Rectal forms can be classified into conventional and novel delivery systems. The conventional delivery system includes suppositories, gels, suspensions, and tablets, whereas the novel drug delivery system includes microspheres, liposomes, polymeric micelles and nanoparticles. (Rathi & Sanshita, 2022). Rectal dosage forms should be non-irritable, should be suitable enough to be accepted by the patient and should show good retention in the lower region of the large intestine patient (Capra et al, 2013). Suppositories are solid-dosage forms that are inserted into the rectum where they undergo softening, melting or dissolution to liberate the therapeutic agent.
Suppositories as a rectal dosage form contain one or more active ingredient that can be dispersed or dissolved in a suitable base. The base may be soluble or dispersible in water or may melt at body temperature. (Ham & Buckheit, 2017)
An ideal suppository base should melt, dissolve or disperse at body temperature. It should be non-irritating, physically and chemically stable, and pharmacologically inert. (Alton, M. and Taylor, K., 2017)

There are two main classes of bases for manifacture suppositories: fatty bases and water-soluble bases. In the formulation of suppositories, the solubility of the active component in the base plays a major role. The suppository base has certain physical and chemical properties and has a significant effect on the biopharmaceutical characteristics of the drug, dosing accuracy and uniformity of API distribution (Melnyk et al., 2020). There is not found an ideal base for suppositories, but the large number of natural, synthetics and semi-synthetics bases which are available enables a well-considered choice for every drug that has to be formulated into a suppository. The factors affecting the absorption of the drug in the rectum can be divided into two groups. The first group includes the characteristics of the pharmaceutical formulation, such as, partition coefficient, degree of ionization and particle size of the active substance, as well as the physical and chemical characteristics of the formulation base. The second group includes physiological factors, i.e. factors determined by the rectum: the amount of fluid available in the rectum, the properties of the rectal mucus, the contents of the rectum and the mobility of the rectal wall (Jones, D. 2008).

Diazepam is the most widely used drug for treatment of insomnia, febrile convulsions, status epilepticus and alcohol withdrawal symptoms. Diazepam belongs to a class of a long-acting benzodiazepine with anticonvulsant, anxiolytic, sedative muscle relaxant and amnesic properties .(Alsamman, A., & Othman, M. 2017). Because of his short duration of action, should be given intravenously or rectally. Oral and sublingual administration is difficult or hazardous when the patient is actively having a seizure. Absorption of the diazepam after parenteral or rectal administration is faster than oral administration of tablets (O. Henriksen, 1998). Rectal administration of diazepam is now widely used because could be as effective as the intravenous administration. One more advantages using diazepam as suppositories is their easily and safely administration by the patient. (Dodov, M et al, 2005).

The objectives of this paper are:

- to manifacture diazepam suppositories with hydrophilic and lipophilic bases
- to determine which formulation would show better results, in terms of the production process and the physical-chemical characteristics

## 2. MATERIALS AND METHODS

### Materials

Raw materials for making diazepam suppositories

- Diazepam, micronized powder that corresponds to pharmacopoeial regulations ( FIS )
- Polyethylene glycol (PEG) - 6000, polyethylene glycol (PEG) - 400, polyethylene glycol (PEG) - 1500 - ( Clariant GmbH, Division Functional Chemicals, Sulzbach, Germany
-Witepsol H-15 (Sasol Germany)
-Polysorbate 80- Omnichem - Farm Skopje

Equipment for making suppositories

- Plastic suppository shells of 1.4 ml
- Analytical weighting scale
- Dropper
- Water bath
- Analytical cups

### Methods

Prepration of Diazepam suppositories :

The fusion method was used to prepare the conventional suppositories ( table 1. ), by mixing 5 mg.equivalent weight of diazepam in each suppository base. After calculation the displacement value, using water bath the bases were melted with continous stirring until homogenous mixture was produced. Then, the melted mixture was poured into plastic suppository shells and cooled to a room temperature.

***Table No.1 Composition of solid suppository formulation***

| | *Composition of solid suppository formulation* | |
|---|---|---|
| Formulation | *Diazepam ( mg)* | *Bases* |
| F1 | 5mg | PEG 6000 |
| F2 | 5mg | PEG 6000 - 40% ,<br>PEG 400 – 60 % |
| F3 | 5mg | PEG 6000 - 40%,<br>PEG 1500 - 40% ,<br>PEG 400 - 20% |
| F4 | 5mg | Witepsol H 15 |
| F5 | 5mg | Witepsol H 15 + Tween 80 |

## 3. RESULTS AND DISSCUSION

- The formulation of the different PEG suppositories proceeded without any problems and no instabilities, such as separation, were observed.
- The formulations with PEG-6000 are white in color and there are no cracks or migration of the active ingridient, but there are irregularities on the surface, and in some cases, depressions. The surface is dry to the touch. In this formulation, the excessive hardness( plastic) of the suppository and the possibility of fragility when taking the suppository out of the package can be observed.
- Formulations with PEG-6000 и PEG-400 are white in color and there are no cracks or migration of the active ingridient, no irregularities on the surface. The surface is dry to the touch and the hardness is reduced compared to the previous formulation.
- Formulations with PEG-6000, PEG-1500 и PEG-400 have the best consistency and the best properties compared to the other formulations. They are white, dry and smooth to the touch. No cracks, migration of the active ingredient or other irregularities are observed. They have the desired consistency with reduced hardness and brittleness.
- During the formulation of the suppositories with Tween 80, as a result of the instability of the used nonionic surfactant, a separation of the suppository phases was observed.
- Both of the lipophilic suppositories, the first ones containing only Witepsol H15 and the second ones containing combination of Witepsol H15 and Tween 80, are yellow, soft and greasy to the touch. Their surface is smooth and no unevenness are observed.

***Picture No. 1 Suppositories with different bases***
( F3, F2,F1, F4, F5 formulation)

## 4. CONCLUSION

Through analysis of all suppository formulations made with hydrophilic and lipophilic bases, we determined that the formulation of choice is F3, which contains 5 mg Diazepam, PEG-6000, PEG-1500 and PEG-400. This formulations has the best physical properties in terms of appearance and consistency.
Formulations made with Witepsol H15 show good physical properties. However, in the formulations with Tween 80, instead of enhancing the release of the active ingredient, the emulsifier is responsible for the occurrence of

instability in the form of separation of the phases. In order to overcome this problem, it is necessary to carry out additional analyses in the future.

The main objective of this study was to develop a diazepam suppository formulation with specific physical properties, which will enable quick and easy release of the active ingredient from the suppository base.

**REFERENCES**

Alsamman, A., & Othman, M. (2017). PREPARATION AND IN VITRO EVALUATION OF FAST RELEASE DIAZEPAM SUPPOSITORIES FOR FEBRILE SEIZURES. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(9), 365–372.

Aulton, M. and Taylor, K., (2017). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. Elsevier Health Sciences

Capra, P., Perugini, P., Bleve, M., Pavanetto, P., Musitelli, G., Rovereto, B., & Porru, D. (2013) Innovative Approach for Interstitial Cystitis: Vaginal Pessaries Loaded Diazepam-A Preliminary Study. Journal of pharmaceutic, 386546.

Dodov, M. G., Goracinova, K., Simonoska, M., Trajkovic-Jolevska, S., Ribarska, J. T., & Mitevska, M. D. (2005). Formulation and evaluation of diazepam hydrogel for rectal administration. Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia), 55(3), 251–261.

Ham, A. S., & Buckheit, R. W., Jr (2017). Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. Therapeutic delivery, 8(9), 805–817.

Jones, D. (2008). FASTrack: Pharmaceutics - Dosage Form and Design. (1st ed.) Pharmaceutical Press.

Melnyk, Yarnykh, & Herasymova. (2020). Analytical Review of the Modern Range of Suppository Bases. Sys Rev Pharm, 11(4): 503 508.

O. Henriksen, (1998) An overview of benzodiazepines in seizures management, Epilepsia 39 2–6

Rathi R, Sanshita, Kumar A, Vishvakarma V, Huanbutta K, Singh I, Sangnim T. (2022 )Advancements in Rectal Drug Delivery Systems: Clinical Trials, and Patents Perspective. Pharmaceutics. 14(10):2210.

# CATALASE ACTIVITY IN RAT BLOOD SERUM UNDER THE IMPACT OF IONIZED WATER SUPPLEMENTED WITH GLUTATHIONE AND VITAMIN C DURING HYPERTHERMIC STRESS

**Majlinda Ademi**
Faculty of Medical Sciences, Study Program of General Medicine, University of Tetovo, Republic of N. Macedonia, majlinda.ademi@unite.edu.mk

**Abstract:** Heat stress is thought to be a factor in the environment that increases the production of reactive oxygen species (ROS) due to the similarities between the responses that follow heat stress and those that occur during oxidative stress. Alkaline water, commonly referred to as ionized or reduced water (ERW), is water that has been electrochemically activated and has a pH higher than 7. Otherwise, the ERW possesses exceptional redox characteristics and has an alkaline pH and many reducing features. Our study's objective was to examine the effects of ERW on catalase activity under hyperthermic stress by including enzymatic and non-enzymatic antioxidants, glutathione, and vitamin C. White laboratory Wistar rats of the female sex, weighing 180–220 g, young rats, separated into three groups of 15, were used in the experiment. Acute hyperthermic exposure at 41°C led to the development of oxidative stress. The first group, known as the control group (CPM), is given tap water treatment, the second group, ionized water treatment (TAM), and the third group, ionized water treatment with additional glutathione and vitamin C (TAD). The treatment lasted for 21 days. All three groups, concerning the respective treatment that each of them individually received and the time of its application, do not show a statistically significant difference in CAT activity, in the period 7-14 days, when the rats were not exposed to high ambient temperature. Acute hyperthermic exposure caused a significant increase ($p < 0.001$) in CAT activity in all three groups. From the statistical analysis of the compared groups on the 7th day of treatment, it is observed that there is no significant difference in the enzyme mentioned above activity. This finding is identical to the comparison made concerning the CPM and TAM groups on the 14th and 21st days of the experiment, which is contrary to the difference in CAT activity between the remaining groups compared during those days, which was shown to be statistically significant. Treatment with ERW, without added antioxidants or with their combination, did not lead to significant changes in the activity of CAT in the blood serum during the absence of high ambient temperature. Moderate levels of free radicals induce increased expression of genes for the synthesis of antioxidant enzymes as a compensatory mechanism to better protect against ROS-induced damage. This data explains the higher activity of CAT in the period of hyperthermic stress in the blood serum.
**Keywords:** catalase, ionized water, hyperthermic stress, glutathione, vitamin C

## 1. INTRODUCTION

Mammalian and non-mammalian aerobic cells, which have a cytochrome system, are invariably present with catalase (EC 1.11.1.6), the most prevalent protein in peroxisomes. This enzyme is crucial for clearing the cell of harmful hydrogen peroxide. A heme is found at the catalytic core of the dumbbell-shaped tetramer of four identical subunits that makes up catalase (Chen, Q. et al, 2015). The enzyme catalase, which oxidizes low molecular alcohols and nitrites involved in cellular respiration and does not require energy for activation, is one of the body's natural defense mechanisms. It accelerates the breakdown of hydrogen peroxide that is constantly formed into its final products while also oxidizing these molecules. A sign of metabolic problems is the presence of catalase in the blood and tissues (Boriskin, P. et al., 2019). The molecular mechanisms controlling the expression of catalase, the first and oldest antioxidant enzyme identified, are not well understood. Catalases were categorized into three groups based on their structure and function as a result of the identification of unique homologies with the growing number of full sequences available. Catalase-peroxidases and typical or real catalases are found in the first and second groups, respectively, while manganese catalases, which do not include heme, are found in the third category (Glorieux, C. and Calderon, P. B., 2017). Large amounts of catalase are produced in the cytoplasm and organelles (peroxisomes) of cells. This oxidoreductase class member is highly prevalent in the liver, kidneys, and red blood cells of mammals (Boriskin, P et al., 2020). Inflammation and oxidative stress can both be treated medically using catalase. There is also proof that certain inhibitors can specifically target the catalase found in malignant cells (Vitolo, M., 2021). The antioxidant system of animals is made up of the antioxidant enzyme system and non-antioxidant system (containing various antioxidants), which can eliminate free radicals created in the body. CAT is a crucial enzyme in the antioxidant enzyme system, which is extensively found in microbes, animals, and plants and has anti-inflammatory and antioxidant properties (Tang, M et al, 2022). Since antioxidants have the capacity to suppress oxidation, they are essential agents in the battle against free radicals and oxidative stress. In situations where the body's natural defense

mechanism, which primarily consists of enzymes, is unable to do its essential job, antioxidants are a vital tool for countering reactive oxidative species. The antioxidant vitamin C helps the cells fight oxidative stress and inflammatory processes by donating an electron and neutralizing free radicals. The creation of enzymes including collagen, carnitine, and neurotransmitters is one of vitamin C's secondary roles as a cofactor (Kumašin, A. et al., 2022). All tissues contain glutathione (GSH), which serves as the "master antioxidant." The high concentration of the reduced form (millimolar) emphasizes its critical role in the regulation of numerous activities, including detoxification, protein folding, antiviral defense, and immunological response (Silvagno, F., 2020). GSH is an intracellular redox buffer, and whether it is free or attached to proteins, its primary function is closely linked to redox reactions. It primarily acts as a reductant against oxygen and the reactive species that result (Gaucher, C., et al., 2018). Ionized or reduced water is electrochemically activated water with a pH greater than 7 (ERW). ERW can remove and purify ROS because it has an alkaline pH, is rich in hydrogen molecules, and has a negative redox potential. The bioactivity of ERW is its antioxidant activity. ERW imitates the actions of antioxidant enzymes like SOD and catalase (CAT) by scavenging ROS (Ridwan R. D., et al., 2017). Physical stressors like heat stress can affect the structural makeup of proteins and lead to cell death. Reactive oxygen species (ROS) are produced more frequently under conditions of heat stress, which reduces cell viability and proliferation and results in apoptosis. In addition, high levels of ROS production brought on by heat stress reduce the activity of antioxidant defense mechanisms, increasing the risk of oxidative damage (Ibtisham, F., et al.,2018).

## 2. OBJECTIVES

Our study's goals were based on the idea that consuming electrochemically reduced water (ERW), also known as ionized water, would increase the body's alkaline reserve. In the context of organism exposure to high external temperatures as a stress factor, we highlighted this capacity of ERW. Our presumptions were founded on the idea that ERW, which functions as an antioxidant, will increase the body's tolerance to catalase (CAT) activity in blood serum.

## 3. MATERIAL AND METHODS

### Experimental model

White laboratory rats of the Wistar breed, weighing 180–220 g, were divided into three groups and given the proper care using an experimental paradigm (15 animals total; n = 45). Throughout the experiment, the animals were kept in the light mode for 12 hours at room temperature (20°C). All of the study's animals were given unrestricted access to standard laboratory food and water.

Following were the labels and classifications used for the 15 experimental groups of animals:

1. The first group of animals (CPM), which will be referred to as the control group and received only water, was kept under the same conditions for the length of the experiment.
2. A second group of animals (TAD) that underwent the preceding conditions and received ionized water treatment for the duration of the study
3. The third group of animals (TAM) was grown in identical experimental conditions and was given ionized water with glutathione and vitamin C supplements.

### Experimental protocol

The three rat groups in the experiment received appropriately modified natural water in the morning for a total of 21 days. The control group received only natural water within the specified time period. The other two groups received ionized water (ERW, alkaline water) and ionized water with extra glutathione and vitamin C, respectively. Water was injected into the stomach in 2 ml doses. Samples were taken for the study of particular parameters on the seventh, fourteenth, and twenty-first days of therapy. Blood was drawn from the rat tail on days 7 and 14 and stored for analysis in appropriately labeled ependorphs. Blood serum was taken for analysis and kept at -80 °C for the required tests after five minutes of centrifugation at 1500 rpm. After obtaining proper treatment on day 21, the animals in the pertinent groups were subjected to a hyperthermic environment for five hours until they reached a state of secondary hyperthermia (body temperature of 43 C). Individual exposures were conducted for 80 minutes at 40 1 C in air chambers. Rectal temperature was also taken when under hyperthermic exposure.

### Catalase (CAT) activity measurement

Catalase is an antioxidant enzyme that catalyzes the breakdown of hydrogen peroxide into water and oxygen. Its activity was determined from blood plasma and tissue homogenates.

### The method's principle

This method is based on the spectrophotometric determination of hydrogen peroxide as a result of the formation of a stable complex with a yellow color between H2O2 and ammonium molybdate (Góth, 1991). Measure the absorbance at 405 nm.

**Procedure for testing**

0.2 ml of plasma is incubated with 1.0 ml of the substrate (65 μmol/ml $H_2O_2$ in 60 mmol/l sodium-potassium-phosphate buffer, pH 7.4) at 37 °C for 60 seconds. The enzyme reaction was stopped with 1.0 ml of 32.4 mmol/L ammonium molybdate ($(NH4)6\ Mo7O24 \cdot 4\ H_2O$) and the absorbance of the yellow-colored complex was measured at 405 nm against blank 3.

Reagents are added to the blank samples according to the table:

| | **Blind trial 1** | **Blind trial 2** | **Blind trial 3** |
|---|---|---|---|
| **Substrate** | 1,0 ml | 1,0 ml | / |
| **Blood serum** | 0,2 ml | / | / |
| **Molybdate** | 1,0 ml | 1,0 ml | 1,0 ml |
| **Puffer** | / | 0,2 ml | 1,2 ml |

One unit of catalase breaks down 1 μmol of H2O2 in 1 minute at 37 °C.

**Analytical statistics**

The results obtained from the experiment were statistically analyzed using the statistical program InStat. The information is displayed using mean values and standard deviation (SEM). The impact of individual alkaline water treatment, as well as vitamin C and GSH addition in the same, in conjunction with the experimental model's hyperthermic exposure, was determined using one-way analysis of variance (ANOVA). Both within a single group and when contrasting three different groups, a statistically significant difference was discovered. While ordinary ANOVA was used to compare groups of animals, repeated measures ANOVA was employed to assess the significance of differences between rat groups differences as a function of time. Changes that were significant were those with p 0.001 values.

**4. RESULTS**

The results of our study on the impact of ionized water treatment on CAT activity in blood serum, both with and without the addition of appropriate antioxidants, as well as the acute hyperthermic exposure introduced on the 21st day of treatment, are shown in Graph No. 1.

***Graph 1. Catalase activity in blood serum in rats***

*Legend: CPM - control group treated with natural water; TAM - group treated with ionized water; TAD - group treated with ionized water with added glutathione and vitamin C.*

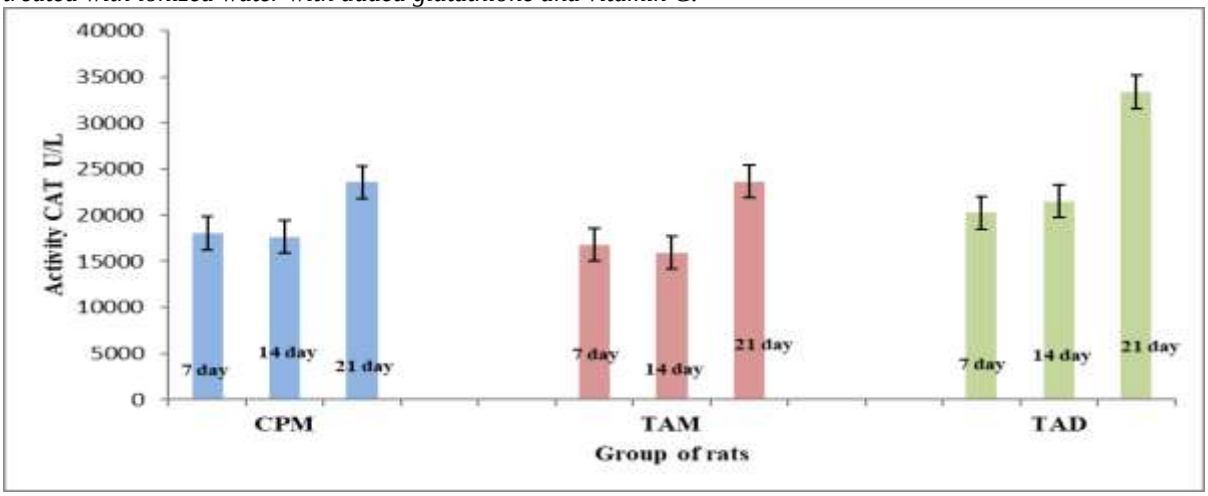


***Table 1 shows the results of the statistical analysis of data on the activity of CAT in blood serum***

| Statistical analysis – CAT activity | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Compared groups | | | Results | |
| CPM 7 | vs | CPM 14 | $p > 0,05$ | Ns |
| CPM 7 | vs | CPM 21 | $p < 0,001$ | *** |
| CPM 14 | vs | CPM 21 | $p < 0,001$ | *** |
| TAM 7 | vs | TAM 14 | $p > 0,05$ | Ns |
| TAM 7 | vs | TAM 21 | $p < 0,001$ | *** |
| TAM 14 | vs | TAM 21 | $p < 0,001$ | *** |
| TAD 7 | vs | TAD 14 | $p > 0,05$ | Ns |
| TAD 7 | vs | TAD 21 | $p < 0,001$ | *** |
| TAD 14 | vs | TAD 21 | $p < 0,001$ | *** |
| CPM 7 | vs | TAM 7 | $p > 0,05$ | Ns |
| CPM 7 | vs | TAD 7 | $p > 0,05$ | Ns |
| TAM 7 | vs | TAD 7 | $p > 0,05$ | Ns |
| CPM 14 | vs | TAM 14 | $p > 0,05$ | Ns |
| CPM 14 | vs | TAD 14 | $p < 0,01$ | ** |
| TAM 14 | vs | TAD 14 | $p < 0,001$ | *** |
| CPM 21 | vs | TAM 21 | $p > 0,05$ | Ns |
| CPM 21 | vs | TAD 21 | $p < 0,001$ | *** |
| TAM 21 | vs | TAD 21 | $p < 0,001$ | *** |

All three groups, in relation to the respective treatment that each of them individually received and the time of its application, do not show a statistically significant difference in CAT activity, in the period 7-14 days, when the rats were not exposed to high ambient temperature (table 1). Acute hyperthermic exposure caused a significant increase ($p < 0.001$) in CAT activity in all three groups. From the statistical analysis of the compared groups on the 7th day of treatment, it is observed that there is no significant difference in the aforementioned enzyme activity. This finding is identical for the comparison made in relation to the KPM and TAM groups on the 14th and 21st days of the experiment, which is contrary to the difference in CAT activity between the remaining groups compared during those days, which was shown to be statistically significant.

**5. DISCUSSION**

Heat stress is one of the most important factors capable of enhancing reactive oxygen species (ROS) production (Li L., et al. 2017) The antioxidant status of the cell is significant in hyperthermic conditions, when the production of free radicals is intensified. When cells are exposed to oxidative stress, they increase the expression and activity of antioxidant enzymes as a compensatory mechanism to better protect against ROS-induced damage. A number of studies indicate that moderate levels of toxic reactive radicals induce the expression of genes responsible for the synthesis of antioxidant enzymes and their activity, while very high levels reduce the same enzyme activity as a result of damage to the molecular machinery required for the induction of these enzymes (Wei & Lee, 2002; Gechev et al., 2002). Electrolyzed reduced water (ERW) has a high redox potential. It has been revealed that ERW with a high pH and a significant negative redox potential (RP) have superoxide dismutase (SOD)- and catalase-like activities, respectively. As a result, these substances scavenge active oxygen species and shield DNA from oxygen radical damage in vitro. The bioactivity of ERW is its antioxidant activity. ERW mimics the activity of antioxidant enzymes such as SOD and catalase (CAT) by scavenging ROS (Ridwan R. D., et al., 2017). Almost all of the body's cells contain the antioxidant glutathione, which aids in the body's process of eliminating toxins such as xenobiotics and pharmaceuticals. Additionally, hydrogen peroxide is detoxified using reduced glutathione (GSH), which also functions as a hydrogen donor (Weschawalit, S., et al.,2017). For decades, vitamin C has been understood. Its multiple cellular impacts are indicated by the studies currently available. Vitamin C, an antioxidant that scavenges free radicals, also has a "second face" in the form of a pro-oxidative component (Kazmierczak-Baranska, J., et al., 2020).

At the end of our experiment, in all groups, we observed an increasing trend and a significantly higher difference in CAT activity on day 21, when rats were exposed to hyperthermic stress, compared to the period when there were no stressful conditions. Acute hyperthermic exposure caused a significant elevation of CAT activity in all three groups. A possible mechanism for reducing the activity of antioxidant enzymes is the inactivation caused by excess free radicals (Schmatz et al., 2012). Furthermore, hydrogen peroxide can be detoxified via CAT, and GRx or enter the

Fenton reaction to generate OH. The alternative fate for the decomposition of $H_2O_2$ leads to the conclusion that it does not consume only CAT for its neutralization, which is why a higher concentration of CAT is registered than of SOD as the only enzyme for the dismutation of $O^-_2$. A study by Jaeschke and Benzick (Jaeschke & Benzick, 1992) shows that catalase contributes only 20% to the neutralization of $H_2O_2$. The results of our research show similar values. We are of the opinion that such properties of ERW as an antioxidant enzyme with similar activity of CAT in the TAM group on the 7th, 14th, and 21st day show a higher activity of the same enzymes compared to the control group. In the TAD group, we observed the highest activity of CAT compared to the previous two groups, because in this group, in addition to the presence of ERW, we also introduced high temperature as a stressful factor, which, according to the above explanations, indirectly, through oxidative stress, can to induce transcription of genes responsible for the synthesis of antioxidant enzymes. CAT recognizes only $H_2O_2$ as a substrate and has a very low affinity. Thus, it is activated only when $H_2O_2$ is in a higher concentration than physiological, and these conditions can be met when there is oxidative stress.

## 6. CONCLUSION

While antioxidant enzyme activity increases during acute hyperthermia, oxidative stress indicators are produced at a higher rate. Increased ROS generation, which results in oxidative damage, is brought on by high temperatures. Treatment with ERW, without added antioxidants or with their combination, did not lead to significant changes in the activity of CAT in the blood serum during the absence of high ambient temperature. Moderate levels of free radicals induce increased expression of genes for the synthesis of antioxidant enzymes as a compensatory mechanism to better protect against ROS-induced damage. This data explains the higher activity of CAT in the period of hyperthermic stress in the blood serum.

## REFERENCES

Boriskin, P., Deviatkin, A., Nikitin, A., Pavlova, O. and Toropovskiy, A. (2019). Relationship of catalase activity distribution in serum and tissues of small experimental animals. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 403, 012113 doi:10.1088/1755-1315/403/1/012113*

Boriskin, P., Gulenko, O., Devyatkin, A., Karimova, R., Leonov, V. and Olga Pavlova, O. (2020). Correlation of the distribution of antioxidant enzyme concentrations in blood serum and heart tissue in rats. BIO Web of Conferences 17, 0023 https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700234

Chen, Q., Cheng, M., Wang, Y., Yao, M., Chen, Y., Gao, Y. and Ding, W. (2015). A simple method of catalase purification for the undergraduate experimental course. *Molecular medicine reports 11: 1340-1343*

Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot, I., Leroy, P. & Parent, M. (2018). Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants, 27;7(5)*

Glorieux, C. and Calderon, P. B. (2017). Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol. Chem. 398(10): 1095–1108*

Ibtisham ,F., Zhao, Y., Nawab, A., Liguang, H., Wu, J., Xiao, M., Zhao, Z. and An, L. (2018). The Effect of High Temperature on Viability, Proliferation, Apoptosis and Anti-oxidant Status of Chicken Embryonic Fibroblast Cells. *Brazilian Journal of Poultry Science Vol. .20 (3) 463-470.*

Jaeschke, H., & Benzick, A. E. (1992). Pathophysiological consequences of enhanced intracellular superoxide formation in isolated perfused rat liver. *Chemico-Biological Interactions, 84(1), 55–68.*

Kumašin, A., Mahmutović, L. and Hromić-Jahjefendić, A. (2022). Testing temperature and pH stability of the catalase enzyme in the presence of inhibitors. *PEN Vol. 10, No. 2, pp.18-29*

Li L, Tan H, Yang H, et al. (2017) Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget 8(8): 12902–12916.*

Ridwan R. D., Wuliastuti,W. S.,Setijanto, R. D. (2017). Effect of electrolyzed reduced water on Wistar rats with chronic periodontitis on malondialdehyde levels. *Dent. J. Majalah Kedokteran Gigi; 50(1): 10–13*

Ridwan R. D., Wuliastuti,W. S.,Setijanto, R. D. (2017). Effect of electrolyzed reduced water on Wistar rats with chronic periodontitis on malondialdehyde levels. *Dent. J. Majalah Kedokteran Gigi; 50(1): 10–13*

Schmatz, R., Perreira, L. B., Stefanello, N., Mazzanti, C., Spanevello, R., Gutierres, J., Bagatini, M., Martins, C.C., Abdalla, F.H., Daci da Silva Serres, J., Zanini, D., Vieira, J. M., Cardoso, A. M., Schetinger, M. R., Morsch, V. M. (2012). Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie, 94(2), 374–383.*

Silvagno, F., Vernone, A. and Pescarmona, G. P. (2020). The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19.*Antioxidants 9, 624 https://doi.org/10.3390/antiox9070624*

Tang, M., Fang, R., Xue, J., Yang, K. and Lu, Y.(2022). Effects of Catalase on Growth Performance, Antioxidant Capacity, Intestinal Morphology, and Microbial Composition in Yellow Broilers. *Front. Vet. Sci. Vol.9 article 802051* *https://doi.org/10.3389/fvets.2022.802051*

Vitolo, M. (2021). Decomposition of hydrogen peroxide by catalase. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences .Vol.10, Issue 8, 47-56*

Wei, Y.-H., & Lee, H.-C. (2002). Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Mutation, and Impairment of Antioxidant Enzymes in Aging. *Experimental Biology and Medicine, 227(9), 671–682.*

Weschawalit, S., Thongthip, S., Phutrakool, P and Asawanonda, P. (2017). Glutathione and its antiaging and antimelanogenic effects. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 10: 147–153*

# CORELATION BETWEEN COLAGEN INDUCED ARTHRITIS AND RF IN WHITE LABORATORY RAT

**Mire Spasov**
Faculty of Medical Science, University „Goce Delcev"- Stip, Republic of North Macedonia,
mire.spasov@ugd.edu.mk

**Abstract:** Rheumatoid arthritis is a systemic disease, which in clinical practice is defined as a long-term illness that can withdraw at certain times, but persists and reappears. There is no cure for RA, and the goal is to keep the disease under control, alleviate symptoms, and lead a more productive life for patients. A serious problem is pain in the small joints of the hands where redness, swelling, limited mobility and increased temperature in the affected joints are the main symptoms. If the disease is in a more severe form, fever and general weakness appears. Particularly problematic are rheumatic heart diseases of an acute or chronic nature, such as rheumatic fever, which causes lesions of the heart valves, insufficiency and inflammation of the myocardium and pericardium. RA is mainly defined as an autoimmune disease, in addition to which three quarters of RA patients have autoimmune problems. It is characteristic that in the polyarticular form of juvenile idiopathic arthritis the value of RF is constantly high. Several authors state that the presence of RF is not exclusively specific to RA. RFs are autoantibodies, mainly of the IgM type that are directed against the Fc fragments of IgG. As an animal model in the tests, we used white laboratory rats, of both sexes, aged about two months, kept in standard conditions with food and water regime ad libitum and the ambient temperature of stay 20 °C, with a light regime of 12:12 hours. The animals were divided into four groups: control of 20 males, control of 20 females, collagen type-II treated male group of 30 animals and treated female group of 30 animals. We applied the prepared colleague according to a standardized protocol in the back right wrist of the rats. A 0.1 ml collagen solution was given with 0.02 ml saline. We took 1 ml of blood for analysis, and after it coagulated, we centrifuged the tubes and decanted the serum into eppendorf tubes for analysis. The principle of the method is based on the RF-latex immune reaction between the RF and the analog antibodies with which the latex particles are coated, between which there is a reaction and the creation of a precipitate. Analyzes were performed on the Mini NEF TM Duinding Fait instrument. The results obtained according to the method used to determine the value for RF show that in all groups, in both genders and in both test periods, there are negative values for RF. According to this analysis method, any result obtained with a value lower than 30,380 IU/ml is taken as a negative value. We performed RF analyzes on the 30th and 60th day of RA induction, which is hypothetically likely to be a short period for the development of a more severe systemic illness, which is why there are no increased values for RF.
**Keywords:** RA, CIA, RF, immune system, rat.

# КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ КОЛАГЕН ИНДУЦИРАНИОТ АРТРИТИС И RF КАЈ БЕЛИОТ ЛАБОРАТОРИСКИ СТАОРЕЦ

**Мире Спасов**
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев"- Штип, Република Северна Македонија, mire.spasov@ugd.edu.mk

**Резиме:** Ревматоидниот артритис е системско заболување кое во клиничката пракса се дефинира како долготрајна болест која во одредени моменти може да се повлече, но притаено перзистира и пак се појавува. Лек за RA не постои а целта е држење на болеста под контрола, ублажување на симптомите и водење на што попродуктивен живот на пациентите. Сериозен проблем е болката во малите зглобови на рацете каде црвенилото, отокот, ограничената подвижност и покачената температура во зафатените зглобови се главните симптоми. Доколку болеста е во потешка форма се појавува треска и општа слабост. Посебно проблематични се ревматските срцеви болести од акутна или хронична природа како ревматската треска, која предизвикува лезии на срцевите залистоци, инсуфициенција и воспаление на миокардот и перикардот. Главно RA се дефинира како автоимуно заболување, во прилог на што оди и податокот дека три четвртини од пациентите со RA имаат автоимуни проблеми. Карактеристично е дека кај полиартикуларниот облик на јувенилниот идиопатски артритис вредноста на RF е постојано висока. Повеќе автори наведуваат дека присуството на RF не е исклучиво специфично само за RA. RF се автоантитела, главно од тип на IgM кои се насочени против Fc фрагментите на IgG. Како анимален модел во испитувањата користевме бели

лабораториски стаорци, од двата пола на возраст околу два месеци, чувани во стандардни услови со режим на храна и вода ad libitum и амбиенталната температура на престој 20 °C, со светлосен режим 12:12 часа. Животните беа поделени во четири групи и тоа: контрола од 20 машки, контрола од 20 женски, третирани со колаген тип-II машка група од 30 животни и третирана женска група од 30 животни. Приготвениот колеген по стандардизиран протокол го аплицирвме во задниот десен зглоб на стаорците. Беше даден 0,1 ml раствор од колаген со 0,02 ml физиолошки раствор. Крв за анализа земавме во количина од 1ml, а откако таа ќе коагулираше, ги центрифугиравме епруветите и серумот го декантиравме во епендорф епрувети за анализа. Принципот на методата се базира на RF-латекс имунолошката реакција помеѓу RF и аналогните антитела со кои се обложени латекс партикулите, помеѓу кои доаѓа до реакција и создавање на преципитат. Анализите се вршеа на Mini NEF TM Duinding Fait апаратот. Добиените резултати по методата со која се одредувше вредноста за RF покажуваат дека кај сите групи, кај двата пола и кај двата периоди на испитување има негативни вредности за RF. Според оваа метода за анализа како негативна вредност се зема секој добиен резултат кој што е со вредност која е помала од 30.380 IU/ml. Анализите за RF ги вршевме на триесетиот и шеесетиот ден од индукцијата на RA, што хипотетички веројатно е краток период за развивање на потешко системско заболување, поради што и нема зголемени вредности за RF.

**Клучни зборови:** RA, CIA, RF, имунолошки систем, стаорец.

## 1. ВОВЕД

Ревматоидниот артритис е системско заболување кое во клиничката пракса се дефинира како долготрајна болест која во одредени моменти може и да се повлече, но сепак и покрај тоа притаено перзистира и пак се појавува. Лек за RA не постои, а единствено решение е ублажувањето на симптомите, држење на болеста под контрола и водење на што попродуктивен, поздрав и поквалитетен живот на пациентите. Еден од посериозните проблеми е болката и абењето на малите зглобови на рацете кое секогаш е симетрично, притоа црвенилото, отокот, ограничената подвижност и покачената температура во зафатените зглобови се главните симптоми. Доколку болеста е во потешка форма се појавува треска и општа слабост. Посебно проблематични се ревматските срцеви болести од акутна или хронична природа како ревматската треска, каде истата предизвикува лезии на срцевите залистоци, инсуфициенција или стеноза, воспаление на миокардот и перикардот со насобирање на течност во перикардот. Се појавуваат и белодробни проблеми како плеврит, инфилтрација и формирање на нодулуси. Може да се појави и анемија, потоа проблеми со ГИТ, ерозија на коските со остеопороза, деструкција на ‘рскавицата, промени во бубрезите, Сјогренов синдром, васкулит како болеста на Кавазаки, грануломатозата на Вегенер, пурпурата на Хенох-Шенлајн, Фелтиев синдром и други компликации кои зависат од возраста, здравствената кондицијата на организмот, стадиумот на болеста и нејзината прогресија и инвазивност. Генерално кажано RA се дефинира како автоимуно заболување, во прилог на што оди и податокот дека три четвртини од пациентите со RA имаат автоимуни проблеми и сите истражувања во дијагностиката, но и примената на имуномодулациската терапија водат во тој правец. Литературните податоци наведуваат дека со стареењето на организмот инциденцата на RA линеарно се зголемува со возраста, особено после шестата деценија од животот и има понеповолна прогноза. Севкупно ова се доведува во корелација со функционално физиолошкото трошење на организмот, почестите системски здравствени нарушувања, што се заедно резултира со поволна подлога за перзистирањето на болеста.

Библиографските податоци бележат дека 85% од пациентите со RA имаат и позитивен RF, но постојат и податоци дека RF е позитивен и кај околу 50% од пациентите кои се над шеесет годишна возраст. Исто така, се наведува дека RF е позитивен и кај хепатитис, системски еритематозен лупус, хронични инфективни болести, полиартритис, но и кај други болести кои не се системски. Карактеристично е дека кај полиартикуларниот облик на јувенилниот идиопатски артритис вредноста на RF е постојано висока. Повеќе автори наведуваат дека присуството на RF не е исклучиво специфично само за RA, што значи дека предиктивната вредност на RF е слаба. RF се автоантитела, главно од тип на IgM кои се насочени против Fc фрагментите на IgG.

## 2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

При истражувањето се користеа бели Wistar стаорци, од двата пола на возраст околу два месеци, чувани во стандардни услови за лабораториски испитувања, со режим на храна и вода ad libitum, на амбиенталната температура од 20 °C и светлосен режим 12:12 часа.

Жвотните беа поделени во четири групи:

- контрола, 20 машки.
- контрола, 20 женски.

- третирана со колаген тип-II машка група, 30 животни.
- третирана со колаген тип-II женска група, 30 животни.

Припремениот колаген по стандардизиран протокол за работа го аплицираме во десниот заден зглоб на секое животно, при што користевме само прочистен колаген, бидејќи квалитетот на колагенот и емулзијата влијаат врз фрекфенцијата на артритогенезата. Инјектиравме 0,1 ml раствор од колаген со 0,02 ml физиолошки раствор. Крвта за анализа од 1ml кај првиот термин на триесетиот ден од имунизацијата ја земавме од опашката на животните, а на крајот, односно шеесетиот ден по имунизацијата животните беа жртвувани, при што земавме крв за анализи. После земањето на крвта кога таа ќе коагулираше, ги центрифугиравме епруветите, а серумот го декантиравме во епендорфи за анализа. Принципот на анализата за определување на RF се базира на RF-латекс имунолошката реакција помеѓу RF и аналогните антитела со кои се обложени латекс партикулите, помеѓу кои доаѓа до реакција и создавање на преципитат. Анализите се вршеа на Mini NEF TM Duinding Fait апаратот во референтна лабораторија во Скопје, со имунотурбидиметриски есеј на 583nm.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Резултатите од истражувањата врз Wistar стаорците за вредноста на RF после третирањето на животните со колаген од типот II и индуцирање на ревматоиден артритис, кај двата пола и кај двата периоди на експериментот, на триесетиот и шеесетиот ден се прикажани во табелите број 1 и 2.

***Табела бр. 1:Резултати за RF кај машки стаорци***

| **Резултати за RF кај машки групи** | | |
|---|---|---|
| Контолна | Артрозна 30ти ден | Артрозна 60ти ден |
| негативно (<30.380 IU/ml) | негативно (<30.380 IU/ml) | негативно (<30.380 IU/ml) |

Од добиените вредности за машката група со методата по која се одредувше вредноста за RF се заклучува дека кај сите групи и кај двата периоди на испитување има негативни вредности за RF. Според методата за анализа како негативна вредност се зема секој добиен резултат кој што е со вредност помала од 30.380 IU/ml. За позитивна вредност се зема секој резултат кој е поголем од оваа вредност.

Резултатите за вредностите на RF кај женските животни се дадени во табелата број 2. Се забележува дека и кај овие групи вредностите за RF се негативни и кај контролната група и кај артрозните групи и во двата периоди на анализирање, односно на триесетиот и на шеесетиот ден од имунизацијата и индуцирањето на RA.

***Табела бр. 2:Резултати за RF кај женски стаорци***

| **Резултати за RF кај женски групи** | | |
|---|---|---|
| Контолна | Артрозна 30ти ден | Артрозна 60ти ден |
| негативно (<30.380 IU/ml) | негативно (<30.380 IU/ml) | негативно (<30.380 IU/ml) |

## 4. ДИСКУСИЈА

Повеќе автори наведуваат дека RF не е специфичен само за RA, па затоа за да се постави конечна дијагноза потребно е да се извршат и други лабораториски тестови и иследувања. Сигурно е тоа дека високи титри на RF сугерираат на агресивна форма на болеста и обично е кај помладите пациенти, кои се серопозитивни со напредна фаза и хроничен тек на болеста, додека кај постарите пациенти кои имаат серонегативна форма на болеста без покачени титри за RF, или пак благо покачени, се забележуваат полесни симптоми. Пациентите со RA имаат оштетувања на целуларниот и на хуморалниот имунитет, а кај 80% од болните има и циркулирачки автоантитела. Збунувачки е податокот дека кај околу 5% од сосема здрави лица е пронајден RF. Карактеристично кај анималните модели за испитување на RA е дека RF е позитивен кај околу 75% од единките, се создава во синовијата на зглобовите, но сепак не е сигурен показател за постоење на болеста. RF се автоантитела претежно од IgM насочени против Fc фрагментите на IgG, при што може да создаваат имунолошки комплекси со нив, да се таложат во зглобовите и другите ткива доведувајќи до воспалување и лезии на ткивото.

Резултатите кои ние ги добивме за вредностите на RF како параметар при состојба на CIA кај сите групи на машки и женски единки и во двата испитувани термини, кај контролите и кај артрозните животни се негативни. Овие резултати се совпаѓаат и со некои автори кои наведуваат дека може да има и негативни вредности за RF и дека при RA немора секогаш вредноста за RF да е позитивна, а како објаснување се наведува користењето на протеините во одбрамбени цели при состојбата на пролонгирано перзистирање на RA, или пак, можно е да има налмалената синтеза на самите протеини како последица од лезиите на клетките и промена на градбата на внатрешниот дел од ткивото кај зглобовите и крвните садови. Во секој случај присуството на RF, иако секогаш не е специфичен за RA, има значајно место во прогнозата, текот и исходот на болеста. Во прилог на ова оди и податокот дека секогаш високите титри на RF сугерираат на потешко и попрогресивно заболување со потешка клиничка слика и екстра артикуларни манифестации, што упатува на заклучок дека станува збор за понапреднат стадиум на болеста со полоша прогноза. Анализите за RF ги вршевме на триесетиот и на шеесетиот ден после имунизацијата и индукцијата на RA. Ова хипотетички може да биде краток период за развивање на потешко системско заболување, поради што нема зголемени вредности за RF како параметар во првиот па и вториот месец од третманот веројатно поради краткиот временски период.

## 5. ЗАКЛУЧОЦИ

Од испитувањата за влијанието на колаген тип-II предизвиканиот RA кај белиот Wistar стаорец можеме да заклучиме дека има негативни вредности за RF кај машките и кај женските животни, кај двата периоди од истражувањето, односно на триесетиот и шеесетиот ден од постимунизацијата. Има поединечни нотирани единки со зголемена вредност за RF во споредa со контролата, но се без статистичка значајност.

## ЛИТЕРАТУРА

Abdel Fattah, N.S.A., Hassan, H.E., Galal, Z.A. (2018). Antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with psoriatic arthritis. Egypt J Dermatol Venereol; 28: 13-23.

Alenius, G.M., Berglin E., Dahlqvist, S.R. (2006). Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. Ann Rheum Dis; 65: 398- 400.

Arnett, F.C. (2021). The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis Rheum 31:315.

Banerjee, S., Anderson, G.D., Luthra, H.S. (1989). Influence of complement C3, C4 and Vβ T-ceel receptor mutations on susceptibility to collagen-induced arthritis in mice. J. Immunol. 142. 2237-2243.

Banham, A.H., Powrie, F.M., & Suri-Payer, E. (2006). FOXP(3) regulatory T cells: Current controversies and future perspectives (Review). European J. Immunol. 36(11): 2832- 2836.

Cooke, A., Zaccone, P., Raine, T., Phillips, J.M., Dunne, D.W. (2018). Infection and autoimmunity: Are we winning the war, only to lose the peace? Trends in parasitology. 20(7): 316-321.

Ebringer, A., Rashid, T. (2006): Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by Proteus urinary tract infection. Clinical & Devolopment Immunolog.13 (1): 41-48.

Girbal-Neuhauser, E., Durieux, J.J., Arnaud, M., et al. (2019). The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin auto-antibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine re- sidues. J Immunol; 162: 585-594.

Honda, K., & Littman, D.R. (2018). “The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease,” *Nature*, vol. 535, no. 7610, pp. 75–84.

Huynh, D., Etzel, C., Cox, V., et al. (2013). SAT0268 Anti Citrullinated Peptide Antibody (ACPA) in Patients with Psoriatic Arthritis (PSA): Clinical Relevance. Ann Rheum Dis 2013; 72: A673 doi:10.1136/annrheumdis-2013- eular.

Joosten, L.A.B., Helsen, M.M.A., van de Loo, F.A.J., van den Berg, W.B. (1996): Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. Arthritis Rheum. 39:797-809.

Kim, E.Y., Sudini, K., Singh, A.K., Haque, M., Leaman, D., & Khuder, S. (2018). Ursolic acid facilitates apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by inducing SP1-mediated Noxa expression and proteasomal degradation of Mcl-1. *Feaeb. J.* 32, 6174–6185. doi:10.1096/fj.201800425r.

Korendowych, E., Owen, P., Ravindran, J., et al. (2019). The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford); 44: 1056-1060.

Maeda, Y., & Takeda, K. (2019). “Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis,” *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 51, no. 12, pp. 1–6.

Nakamura, R.M. (2020). Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthri- tis. J Clin Lab Anal; 14: 305-313.

Oldstone, M.B. (2018). Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept. Current Topics in Microbiology & Immunology, 296:1-17.

Ozen, S., Marks, S.D., Brogan, P., Groot, N., Graeff, N. De., Avcin, T. (2019). European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis — the SHARE initiative. Rheumatol. 2019;(March):1607–16.

Spadaro, A., Riccieri, V., Scrivo, R., et al. (2017). Anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid of psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol; 25: 599-604.

Schellekens, G.A., Visser, H., de Jong, B.A., et al. (2021). The diagnostic pro- perties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum; 43: 155- 163.

Van Boekel, M.A.M., Vossenaar, E.R., van den Hoogen, F.H.J., van Venrooij, W.J. (2021). Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res; 4: 87-93.

Verhoeven, F., Totoson, P., Maguin-Gaté, K., Prigent-Tessier, A., & Marie, C., Wendling, D., et al. (2017). Glucocorticoids improve endothelial function in rheumatoid arthritis: a study in rats with adjuvant-induced arthritis. Clin Exp Immunol. 2017; 188: 208–18. pmid:28152574.

Vinay, K., Abul, K.A., Nelson, F., Richard, N.M. (2007). Robbins Basic Pathology, 8th edition, 145-147.

Xu, K., Ren, X., Ju, B., Aihaiti, Y., Cai, Y., Zhang, Y. (2020). Clinical markers combined with HMGB1 polymorphisms to predict efficacy of conventional DMARDs in rheumatoid arthritis patients. Clin Immunol. 221:108592.

Yang, F., Qian, E., & Zhang, M. (2020): “ishen Tongluo formula ameliorates collagen-induced arthritis in mice by modulation of Th17/Treg balance,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 250, p. 112428.

# COMPARATIVE STUDY OF LACOSAMIDE, LAMOTRIGINE AND TOPIRAMATE TREATMENT ON PASSIVE LEARNING AND MEMORY IN NAÏVE RATS

**Michaela Shishmanova-Doseva**
Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, shishmanovamichaella@gmail.com

**Abstract:** Epilepsy, as a socially significant disease affecting nearly 50 million people worldwide, is a neurological disorder characterized by spontaneous recurrent seizures which impair patients' quality of life. Its pathogenesis and development, as well as therapy with most of the drugs, lead to cognitive impairment. In the last decades, new antiepileptic drugs (AEDs) such as lacosamide, lamotrigine, topiramate have been introduced. In addition to their broad-spectrum therapeutic effects against different forms of epilepsy, some of them are considered significantly rarer to lead to severe consequences on cognitive functions compared to the classic AEDs. The aim of the present study was to investigate the effects of low doses of lacosamide, lamotrigine and topiramate on changes in passive learning and memory in naïve animals. Material and methods: We used 32 male rats (Wistar) randomly divided into 4 groups (n = 8), as follows: 1st group – C-veh (treated with saline p.o.); 2nd group (LCM-group) – treated with lacosamide 3 mg/kg p.o.; 3rd group (LTG-group) – treated with lamotrigine 5 mg/kg p.o. and the 4th group (TPM-group) – treated with topiramate 5 mg/kg p.o. In the two passive avoidance tests (step-through and step-down), the training session was conducted on two consecutive days. 24 hours after the last learning session was the test for short-term memory traces. The test for long-term memory traces in the step-through was performed on the 10th day. The latency of reactions (the rat remaining in the light chamber of the device for more than 178 sec in 2 consecutive training sessions) was considered as a criterion for acquisition and retention. In the step-down test, the long-term memory was tested on the 8th day. The latency of reactions (the rat remaining on the platform for more than 60 sec in 2 consecutive training sessions) was taken as a criterion for acquisition and retention. Results: One-way ANOVA showed that during the learning session in the step-through test, the three groups treated with LCM, LTG, and TPM had shorter the latency time compared to the control animals, without the difference being statistically significant. On the 3rd and 10th day, during the tests for short-term and long-term memory traces, the three groups had similar results to those of the control animals regarding their stay in the light chamber of the device. In the step-down passive avoidance test, we found a significantly longer latency time of the control group on the 3rd ($p<0.05$) and 8th ($p<0.05$) days compared to the first day of the same group. During the learning session, the three groups treated with LCM, LTG, and TPM stayed longer on the platform compared to day 1 of the same group without the difference being statistically significant. The LCM group had a longer latency time on day 1 compared to the control animals ($p<0.05$). During both tests for short-term and long-term memory traces, the latency time of the three experimental groups treated with the drugs were comparable to those of the control animals. Conclusion: The three drugs, administered in low doses of 3 mg/kg for LCM and 5 mg/kg for lamotrigine and topiramate, did not affect negatively both passive learning and the formation of short-term and long-term memory traces.
**Keywords:** Lacosamide, Lamotrigine, Topiramate, passive learning ad memory.

# СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ПРИЛАГАНТО НА ЛАКОЗАМИД, ЛАМОТРИЖИН И ТОПИРАМАТ ВЪРХУ ПАСИВНОТО ОБУЧЕНИЕ И ПАМЕТ ПРИ ИНТАКТНИ ПЛЪХОВЕ

**Михаела Шишманова-Досева**
Катедра Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Медицински университет – Пловдив, България, shishmanovamichaella@gmail.com

**Резюме:** Епилепсията като социално-значимо заболяване, засягащо 50 млн. души по света, представлява неврологично разстройство, характеризиращо се със спонтанно повтарящи се припадъци, които влошават качеството на живот на пациентите. Нейната патогенеза и протичане, както и терапията с повечето медикаменти, водят до когнитивни нарушения. През последните десетилетия навлязоха нови антиепилептични медикаменти (АЕМ) като lacosamide, lamotrigine, topiramate и др., които освен широкоспектърно действие при различни форми на епилепсия се приема, че значително по-рядко водят до тежки последици върху когнитивните функции в сравнение с класическите АЕМ. Целта на настоящото

изследване е да проучи влиянието на ниски дози lacosamide, lamotrigine и topiramate върху промени в пасивното обучение и памет при интактни животни. Материал и методи: В експеримента взеха участие 32 броя мъжки плъха (Wistar), разделени на случаен принцип в 4 групи (n = 8), както следва: 1-ва група – C-veh (физ. разтвор p.o.); 2-ра група (LCM-group)–третирана с lacosamide 3 mg/kg p.o.; 3-та група (LTG-group) – третирана с lamotrigine 5 mg/kg p.o. и 4-та група (TPM-group) – третирана с topiramate 5 mg/kg p.o. При двата теста за пасивно избягване (step-through и step-down) обучителната сесия се проведе в два последователни дни. 24 часа след последната обучителна сесия се проведе тестът за краткотрайна памет. При step-through теста дълготрайната памет се изследва на 10-тия ден. Като критерии за обученост се приемаше престоят на животното в светлото помещение на апарата за 178 sec при 2 последователни тренировки. При step-down теста дълготрайната памет се изследва на 8-мия ден. Като критерий за обученост се приемаше престоя на животното върху платформата на апарата над 60 sec при 2 последователни тренировки. Резултати: One-way ANOVA показа, че по време на обучителната сесия в step-through апарата трите групи, третирани с LCM, LTG и TPM, имаха по-кратко латентното време за престой в светлото помещение на апарата спрямо контролните животни, без разликата да достигне статистическа значимост. На 3-тия и 10-тия ден при отчитане на теста за краткотрайна и дълготрайна памет трите групи имаха резултати близки до тези на контролата по отношение на престоя им в светлото помещение. При теста за пасивно обучение step-down установихме статистически достоверно по-дълго латентно време при контролната група на 3-тия ($p<0.05$) и 7-мия ($p<0.05$) ден от опита спрямо първи ден на същата група. През периода на обучение трите групи, третирани с LCM, LTG и TPM, имаха по-дълго латентното време за престой върху платформата спрямо 1-вия ден на опита без разликата да достига статистическа значимост. LCM групата имаше по-дълъг латентен период на 1-вия ден спрямо контролните животни ($p<0.05$). При провеждане на двата теста за наличие на кратотрайни и дълготрайни паметови следи латенцията на реакциите на трите опитни групи животни са съизмерими с тези на контролата. Заключение: Трите медикамента, приложени в ниски дози 3 mg/kg за LCM и 5mg/kg за lamotrigine и topiramate, не доведеха до влошаване на процесите както на пасивно обучение, така и на формирането на краткотрайни и дълготрайни паметови следи.
**Ключови думи:** Lacosamide, Lamotrigine, Topiramate, пасивно обучение и памет.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията като социално-значимо заболяване, засягащо около 50 млн. души по света, представлява неврологично разстройство, характеризиращо се със спонтанно повтарящи се припадъци, които влошават качеството на живот на пациентите (Falco-Walter, 2020). Нейната патогенеза и протичане, както и терапията с повечето антиепилептични медикаменти (AEM), водят до когнитивни нарушения. През последните десетилетия навлязоха нови AEM, сред които lacosamide, lamotrigine, topiramate и др., които освен широкоспектърно действие при различни форми на епилепсия се приема, че значително по-рядко водят до тежки последици върху когнитивните функции в сравнение с класическите AEM като phenytoine, valproic acid, phenobarbital и др. (Meador, 2005; Watkins et al. 2019; Kilova & Kitova, 2021).

Topiramate и lamotrigine са представители на 2-ра генерация AEM. Topiramate има няколко механизма на действие: инхибира бързата инактивация на волтаж-зависисмите $Na^+$-канали и на волтаж-зависимите L-тип $Ca^{2+}$-канали; антагонист е на йонотропните глутаматергични AMPA/kainite рецептори и усилва хлорния инфлукс, медииран от $GABA_A$ рецепторите (Hansen et al. 2018). Lamotrigine стабилизира пресинаптичните натриевите канали, като блокира тяхната бърза инактивация и по този начин инхибира освобождаването на патологично секретираните глутамат и аспартат, без да има директен ефект върху NMDA рецепторите (Hakami, 2021). Lacosamide е нов медикамент, представител на 3-та генерация AEM и е въведен в неврологичната практика през 2008 година, а в България е регистриран през 2011 год. Одобрен е за политерапия при припадъци с парциално начало (Zaccara et al., 2013). Lacosamide има различен механизъм на действие, свързан с повишаване на бавната инактивация на натриевите канали, което води до по-продължително стабилизиране на свръхвъзбудимата невронална мембрана (Errington et al., 2008).

Противоречиви са данните в литературата за влиянието на трите AEM върху когнитивните функции както при интактни животни, така и при различни експериментални модели на епилепсия. Най-оскъдни са данните по-отношение на новия медикамент lacosamide. Целта на настоящото проучване беше да изследва ефектът на lacosamide, lamotrigine и topiramate върху пасивното обучени и памет при интактни животни.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвахме 32 броя мъжки бели плъха (Wistar) с тегло 140-160 g. Плъховете бяха отглеждани при стандартни лабораторни условия при съотношение на светлина:тъмнина – 12h:12h, t° = 22±2 °C, влажност –

50-55%, вода и храна *ad libitum*. Експериментът е одобрен от Българската агенция по безопасност на храните (№ 50/30.06.2011) и Комисията по етика към МУ – Пловдив (№3/26.06.2014).

На случаен принцип животните бяха разделени в 4 групи по 8, както следва:

- ✓ 1-ва група – контрола (физиологичен разтвор p.o.);
- ✓ 2-ра група (LCM-group) – третирана с lacosamide 3 mg/kg p.o.;
- ✓ 3-та група (LTG-group) – третирана с lamotrigine 5 mg/kg p.o.;
- ✓ 4-та група (TPM-group) – третирана с topiramate 5 mg/kg p.o.

Всички животни бяха подложени на два теста за пасивно условно избягване с наказателно подкрепление (step-through и step-down тестове).

- ✓ *Passive-Avoidance Step-through test*

Беше използван автоматичен електронен апарат Step-through (Ugo Basile, Italy) за пасивен авойданс с наказателно подкрепление. Експериментът беше проведен в клетка по стандартна програма. Клетката се състоеше от светла и тъмна част, разделени с вратичка. Всеки експериментален ден включваше три тренировки през 60 min, като характеристиката на една тренировка включваше: закъснение (delay) от 7 sec преди да се отвори вратата, последвано от 12 sec отворена врата. Ако плъхът не преминеше в тъмното помещение автоматично се включваше брояч за време (sec), който отчиташе максимално 3 минути (180 ± 2 sec). Обучителната сесия беше проведена в два последователни дни. Тестовете за запаметяване беха два: тест за краткосрочна памет - 24 часа след обучителната сесия и тест за дълготрайно съхраняване на паметовите следи на 10-ти ден (считано от първия ден на тренировката). Като критерий за обученост се приемаше престоят на животното в светлото помещение на апарата в рамките на максималното време от 178 sec при 2 последователни тренировки.

- ✓ *Passive-Avoidance Step-down test*

Беше използван автоматичен електронен апарат Step-down (Ugo Basile, Italy) за пасивен авойданс с наказателно подкрепление. Беше използвана стандартна клетка, с пластмасова платформа на пода. Всеки експериментален ден включваше 2 тренировки през 60 min. Постановка на експеримента: плъхът беше поставян върху пластмасова платформа, която след включване на апарата, вибрираше вертикално. При слизане на плъха от нея с 3-те или 4-те лапи беше отчетено времето за реакция и същевременно беше подадена електрическа стимулация по решетъчния под на клетката от 0.4 mA в продължение на 10 sec. Обучението беше проведено в два последователни дни. Тестовете за запаметяване бяха 24 часа след последния обучителен ден и на 7-мия ден от началото на теста "step-down". Като критерий за обученост се приемаше престоя на животното върху платформата на апарата над 60 sec при 2 последователни тренировки.

*Статистически анализ*

Всички данни са представени като средна аритметична ± стандартна грешка на средната аритметична (X±SEM). След оценка на разпределението на получените стойности, проверено чрез непараметричен критерии на Kolmogorof-Smirnov, резултатите бяха подложени на параметричен и графичен анализ. Статистически значими се приемаха различията при $p < 0.05$. Вътрегруповите различия бяха анализирани с чифтен *t*-test, а за междугруповите различия беше приложен еднофакторен (one-way ANOVA) дисперсионен анализ. При наличие на сигнификантна стойност на F-критерия в зависимост от хомогенността на дисперсиите (установена с тест на Levene), за оценка на междугруповите различия бе приложен Tukey *post hoc* тест. За статистическа обработка на данните беше използвана програмата SPSS, 19.

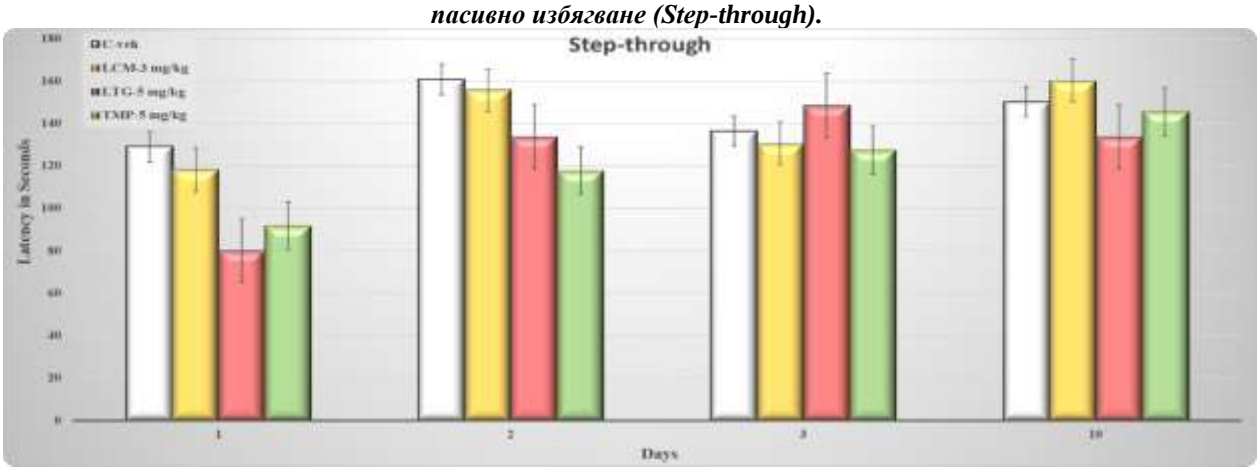
## 3. РЕЗУЛТАТИ

*Passive-Avoidance Step-through test*

При провеждане на обучителната сесия трите групи, третирани с lacosamide, lamotrigine и topiramate, имаха по-кратко латентното време за престой в светлото помещение на апарата спрямо контролните животни, без разликата да достига статистическа значимост (Фиг. 1). На 3-тия ден при отчитане на теста за краткосрочна памет трите групи имаха резултати близки до тези на контролата по отношение на престоя им в светлото помещение.

При теста за дълготрайно съхраняване на паметовите следи отново трите групи имаха латентно време близко до това на контролната група.

***Фигура 1. Ефект на lacosamide, lamotrigine и topiramate върху латентния период (sec) при тест за пасивно избягване (Step-through).***

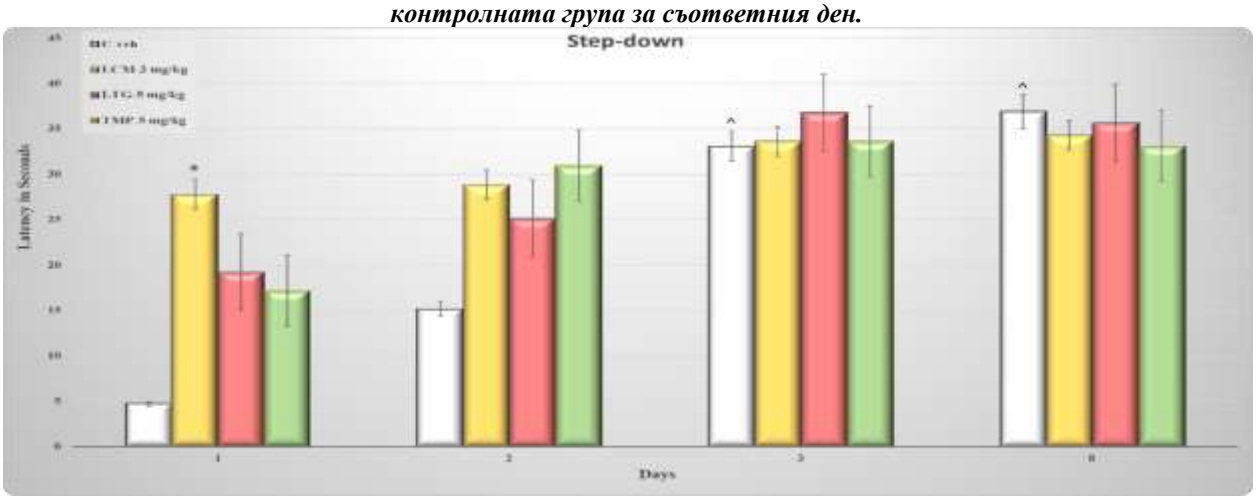



- ✓ *Passive-Avoidance Step-down test*

При теста за пасивно обучение step-down установихме статистически достоверно по-дълго латентно време при контролната група на 3-тия ($p < 0.05$) и 7-мия ($p < 0.05$) ден от опита спрямо първи ден на същата група (Фиг. 2).

През периода на обучение трите групи, третирани с lacosamide, lamotrigine и topiramate, имаха по-дълго латентното време за престой върху платформата спрямо 1-вия ден на опита без разликата да достига статистическа значимост (Фиг. 2). LCM-групата имаше по-дълъг латентен период на 1-вия ден спрямо контролните животни ($p < 0.05$). При провеждане на теста за краткосрочна памет латенцията на реакциите на трите опитни групи животни са съизмерими с тези на контролата.

***Фигура 2. Ефект на lacosamide, lamotrigine и topiramate върху латентния период (sec) при тест за пасивно избягване (Step-down). ^p < 0.05 - спрямо съответната група на първия ден; *p < 0.05 - спрямо контролната група за съответния ден.***




При провеждане на теста за дългосрочна памет не бяха отчетени статистически значими разлики между групите третирани с различните АЕМ и контролните животни (Фиг. 2).

**4. ОБСЪЖДАНЕ**

Настоящето проучване установи, че при двата теста за пасивно обучение (step through и step down) lacosamide, приложен в доза 3 mg/kg, не доведе до влошаване на процесите както на обучение, така и на формирането на краткосрочната и дългосрочната памет. Другите два медикамента, в приложените от нас дози от 5 mg/kg, подобно на lacosamide не оказаха негативен ефект върху пасивното обучение и формиране на паметови следи. Тези резултати допълват данни от друго наше проучване, в което установихме, че

lacosamide дозо-зависимо влошава активното обучение и памет, докато lamotrigine в ниски дози го повлиява благоприятно (Шишманова & Пейчев, 2012; Shishmanova-Doseva et al. 2018). По отношение на topiramate в доза 5 mg/kg, подобно на lacosamide, той доведе до влошаване само на активното обучение без да има негативен ефект върху паметта (Шишманова & Пейчев, 2012).

Lamotrigine е АЕМ, който води до значително по-малко когнитивни и поведенчески промени, спрямо много други медикаменти от групата (Aldenkamp & Baker, 2001). Клинични данни показват, че когнитивните дефицити, резултат от терапията с различни АЕМ, са много по-рядко наблюдавани при пациенти на монотерапия с lamotrigine (Meador et al. 2005; Blum et al. 2006). Установено е, че съществуващите когнитивни проблеми не само, че не се задълбочават във времето, но в някои случай дори се намалява тяхната тежест, когато lamotrigine се използва като допълващо терапията средство (Meador et al. 2005; Blum et al. 2006).

В съответствие с клиничните данни са и експерименталните, които също показват благоприятния ефект на lamotrigine върху когницията. Celikyurt et al. (2012) установяват, че медикаментът, приложен в дози 20 и 40 mg/kg повлиява положително пасивното обучение и памет при теста step through.

Други автори установяват, че прилагането на lamotrigine (1, 3, 10, 30 и 100 mg/kg) води до нарушаване способността за обучение при теста за изграждане на отговор към последователно повтарящи се задачи с положително подкрепление. Този ефект се наблюдава само при високите дози. По отношение на вниманието и работната памет медикаментът не оказва негативен ефект (Shannon & Love, 2004, 2005, 2007).

Експерименталните и клиничните данните за ефекта на topiramate върху когницията са доста противоречиви. Установено е, че при различни модели с животни, topiramate може да окаже положителен ефект или да доведе до силно влошаване на процесите на обучение и памет при различни експериментални парадигми (Sankar & Holmes, 2004). Нашите резултати са в съответствие с данните от други експериментални проучвания. de Lima et al. (2007) установяват различен ефект върху краткосрочната и дългосрочната памет при теста за разпознаване на нови обекти при различни дози topiramate (0.01, 0.1, 10 и 100 mg/kg), приложени преди или след тренировка. Според авторите, независимо кога са приложени, ниските дози topiramate (0.01 и 0.1 mg/kg) водят до подобряване на паметта, докато високите дози от медикаментът (10 и 100 mg/kg) водят до влошаване на консолидацията и възстановяването на разпознавателната памет при плъхове. Авторите установяват, че topiramate не оказва ефект върху изследователската активност на опитните животни при теста „open field".

В няколко последователни експериментални проучвания Shannon & Love (2004, 2005, 2007) изследват ефекта на topiramate върху различни аспекти на когнитивните функции. Те установяват, че topiramate в дози 3, 10, 30 и 100 mg/kg води до влошаване на обучението и работната памет, без да оказва негативен ефект върху вниманието на плъхове. Противоречивите данни за ефекта на topiramate върху когнитивните функции вероятно са резултат от многобройните му механизми на действие, чрез които той осъществява своя антиепилептичен ефект.

В съответствие с експерименталните данни за ефекта на lamotrigine и topiramate върху когнитивните функции, са и клиничните данни, получени както от здрави доброволци, така и от епилептично болни пациенти. Клинични проучвания съобщават, че здрави доброволци, получавали lamotrigine имат значително по-добро представяне по отношение на когнитивните функции спрямо тези, получавали topiramate (Martin et al. 1999). При епилептично болни на терапия с topiramate се наблюдават значително по-изразени когнитивни и поведенчески абнормалности спрямо тези, получавали lamotrigine (Lee et al. 2003). Следователно, при topiramate може да се наблюдава относително по-изразено увреждане на когнитивната и забавяне на психомоторната активност спрямо lamotrigine и други АЕМ.

В достъпната литература се открива едно ретроспективно проучване, сравняващо профила и на трите АЕМ - lacosamide, lamotrigine и topiramate върху когнитивните функции, прилагани като допълваща терапия при пациенти с епилепсия. Авторите установяват, че ефектът на lacosamide върху когнитивната при пациенти с епилепсия, е съизмерим с този на lamotrigine и значително по-добър от този на topiramate (Helmstaedter & Will, 2013). При пациенти с трудно контролируема епилепсия, Hillenbrand et al. (2011) установяват, че нежеланите лекарствени реакции на lacosamide като замаяност, нарушена координация и умора, са дозо-зависими и са значително по-характерни за най-високата доза от 600 mg дневно на медикамента.

Една от възможностите за намаляване на негативните ефекти на АЕМ върху когнитивните функции може да се постигне чрез бавна титрация на дозата на им или чрез редуциране на дозата на първия медикамент преди прибавянето на втори такъв. При политерапия нежеланите ефекти на АЕМ могат да се редуцират чрез използване на минималната им ефективна доза или посредством комбинирането на АЕМ с различни механизми на действие.

**5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Нашето проучване показа, че и трите медикамента, приложени в ниски дози 3 mg/kg за LCM и 5mg/kg за lamotrigine и topiramate, не доведеха до влошаване на процесите както на пасивно обучение, така и на формирането на краткотрайни и дълготрайни паметови следи.

**REFERENCES**

Шишманова, М., & Пейчев, Л. (2012). Сравнително проучване на процесите на обучение и памет с шатълбокс на плъхове, третирани с Lacosamide, Lamotrigine и Topiramate. Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, серия Б. Естествени и хуманитарни науки, 14, 105-110.

Aldenkamp, A. P., & Baker, G. (2001). A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. Epilepsy and Behavior, 2, 85–91.

Blum, D., Meador, K., Biton, V., Fakhoury, T., Shneker, B., Chung, S., Mills, K., Hammer, A., & Isojärvi, J. (2006). Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. Neurology, 67, 400-406.

Celikyurt, I. K., Ulak, G., Multu, O., Akar, F.Y., Erden, F., Komsuoglu, S. S. (2012). Lamotrigine, a mood stabilizer, may have beneficial effects on memory acquisition and retrieval in mice. Life Sciences, 91, 1270-1274.

de Lima, M.N., Presti-Torres, J., Dornelles, A., et al. (2007). Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats. Epilepsy and Behavior, 10(1), 32-37.

Errington, A., Stohr, T., Heers, C., & Lees, G. (2008). The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Molecular Pharmacology, 73, 157-169.

Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. Seminars in Neurology, 40(6), 617-623.

Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. Neuropsychopharmacology reports, 41(3), 336-351.

Hansen, C. C., Ljung, H., Brodtkorb, E., & Reimers, A. (2018). Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. Behavioural Neurology, 2064027. doi: 10.1155/2018/2064027. PMID: 30581496; PMCID: PMC6276511.

Helmstaedter, C., Witt, J. A. (2013).The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. Epilepsy and Behavior, 26(2), 182-187.

Hillenbrand, B., Wisniewski, I., Jürges, U., et al. (2011). Add-on lacosamide: A retrospective study on the relationship between serum concentration, dosage, and adverse events. Epilepsy and Behavior. 22, 548-551.

Kilova, K., & Kitova, T. (2021). Student opinion on the quality of distance medical learning in pandemic conditions. Journal of Environmental Protection and Ecology; 22(4), 1706-1714.

Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F. Farnham, S., Risse, G., Gustafson, M., Gates, J., Penovich, P., Al-Asmi, A., Dubeau, F., & Jones-Gotman, M. (2003). The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. Epilepsia. 44, 339-347.

Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S., Hetherington, H., Pan, J., Sinclair, K., Gilliam, F., & Faught, E. (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. Neurology, 52, 321-327.

Meador, K. J., Loring, D. W., Vahle, V. J., et al. (2005). Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. Neurology, 64, 2108-2114.

Sankar, R., & Holmes, G. L. (2004). Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. Journal of Child Neurology, 19(1), S6–14.

Shannon, H. E., & Love, P.L. (2004). Effects of antiepileptic drugs on working memory as assessed by spatial alternation performance in rats. Epilepsy and Behavior, 5, 857-865.

Shannon, H. E., & Love, P.L. (2005). Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by a five-choice serial reaction time task in rats. Epilepsy and Behavior, 7(4), 620-628.

Shannon, H. E., & Love, P.L. (2007). Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats. Epilepsy and Behavior, 10 (1), 16-25.

Shishmanova-Doseva, M., Peychev, L., Koeva, Y., Terzieva, D., Georgieva, K., & Peychev, Z. (2018). Chronic treatment with the new anticonvulsant drug lacosamide impairs learning and memory processes in rats: A possible role of BDNF/TrkB ligand receptor system. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 169, 1-9.

Watkins, L.V., Pickrell, W.O., & Kerr, M.P. (2019). Treatment of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy and intellectual disabilities: Is there a role for the neurologist? Epilepsy and Behavior, 98(Pt B), 322-327.

Zaccara, G., Perucca, P., Loiacono, G., Giovannelli, F., & Verrotti, A. (2013). The adverse event profile of lacosamide: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia, 54(1), 66-74.

# MODELING A MASS SERVICE SYSTEM FOR COVID-19 VACCINES

**Petya Stoyanova**
"Todor Kableshkov" University of Transport, Bulgaria, petia_8@abv.bg

**Abstract:** This report presents a simulation model of a multi-channel mass service (MSS) system using the GPSS World computer simulation system. The model is presented for an 8-hour working day of service staff in a hospital during the administration of vaccines against COVID-19. Three seats are placed for patients waiting for service, taking into account the fact that if all the seats are occupied when the next patient arrives, he will be refused entry to the hospital (system). The flow of patients (service requests) is Poisson. Patient service times are exponentially distributed. Input data are provided for the values of the mean time interval between the arrival of patients at the entrance of the hospital or system and the mean time of their service. The implementation of the model has been carried out when the system operates with two serving devices (medical staff), with three seats available. In cases where the operation of the system with two medical personnel is modeled, it is assumed that the average service times are equal in value. Model time is in minutes, with 1 unit of model time equal to 1 minute. As a result, it is determined: the number of patients served; the number of patients denied service; the workload of medical personnel (the service unit); the average time to service patients for the administration of vaccines against COVID-19.
**Keywords:** mass service system simulation, GPSS models, COVID-19

# МОДЕЛИРАНЕ НА СИСТЕМА ЗА МАСОВО ОБСЛУЖВАНЕ ПРИ ПОСТАВЕНИ ВАКСИНИ СРЕЩУ COVID-19

**Петя Стоянова**
ВТУ „Тодор Каблешков", България, petia_8@abv.bg

**Резюме:** В този доклад е представен имитационен модел на многоканална система за масово обслужване (СМО), чрез системата за компютърни симулации GPSS World. Моделът е представен за един 8 часов работен ден работа на обслужващия персонал в болница при поставянето на ваксини срещу COVID-19. Поставени са три седящи места за чакащите за обслужване пациенти, като се има предвид факта, че ако при пристигане на поредния пациент всички седящи места са заети, то същият получава отказ за влизане в болницата (системата). Потокът от пациенти (заявки за обслужване) е пуасонов. Времето за обслужване на пациенти е разпределено по експоненциален закон. Представени са входни данни за стойностите на средния интервал от време между пристигане на пациенти на входа на болницата или системата и средното време за тяхното обслужване. Извършена е реализация на модела при работа на системата с две на брой обслужващи устройства (персонал от медицински лица), при наличен капацитет три броя седящи места. В случаите, когато се моделира работата на системата с две медицински лица се приема, че средните времена за обслужване са равни по стойност. Моделното време е в минути, като 1 единица моделно време е равна на 1 минута. В резултат от което се определя: броят на обслужените пациенти; броят на пациентите, получили отказ от обслужване; натоварването на персонала от медицински лица (обслужващото устройство); средното време за обслужване на пациентите при поставяне на ваксини срещу COVID-19.
**Ключови думи**: симулация на системата за масово обслужване , GPSS модели, COVID-19

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Доклада е базиран от наблюдения на реален обект при поставянето на ваксини срещу COVID-19, в които се използва подход на имитационно моделиране на многоканална система за масово обслужване (СМО), чрез системата за компютърни симулации GPSS World, (Schriber, T., 1991). Прилагането на симулацията за анализ на поведението на процеса (входящи потоци на обслужване) позволява прилагането на показатели, които да подобрят текущия процес на работа на човешките ресурси (График за работа на екипите), (Marshall, et al., 2015), във връзка с дейността на ваксинационният пункт в болница УМБАЛ "Св. Анна" в град София. В пункта за ваксинация работят два кабинета всеки ден от седмицата, с работно време от 8:00 часа до 17:00 часа, с обедна почивка между 12:00 и 13:00 часа. В двата кабинета едновременно се поставят ваксини срещу COVID-19 от тип Pfizer, Moderna, Janssen и AstraZeneca, като целта е да се осигури адекватно обслужване на пациенти, които чакат на опашка да бъдат имунизирани от персонала (от медицински лица) в кабинет 1 и 2 (обслужващите устройства 1 и 2), намиращи се в болницата. Поставени са три седящи места за чакащите за

обслужване пациенти, като се има предвид факта, че ако при пристигане на поредния пациент всички седящи места са заети, то същият получава отказ за влизане в болницата (системата). Потокът от пациенти (заявки за обслужване) е пуасонов. Представени са входни данни за стойностите на средния интервал от време между пристигане на пациенти на входа на болницата или системата и средното време за тяхното обслужване. Средния интервал от време между постъпване на заявките (пациентите) в системата (болницата) е 4 минути. Времето за обслужване на пациенти е разпределено по експоненциален закон. Средно време за обслужване на пациентите е 5 минути, в което се включва 2 минути за подготовка, 1 минута реализация (имунизация) и 2 минути след имунизационен период на изчакване в кабинета. Извършена е реализация на модела при работа на системата с две на брой обслужващи устройства (два кабинета с персонал от медицински лица), при наличен капацитет три броя седящи места в чакалнята. В случаите, когато се моделира работата на системата с две медицински лица се приема, че средните времена за обслужване са равни по стойност. Моделното време е в минути, като 1 единица моделно време е равна на 1 минута.

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Моделът, който е представен в доклада е за един 8 часов работен ден работа на обслужващия персонал в болница при поставянето на ваксини срещу COVID-19. Имитационния модел е на многоканална система за масово обслужване (СМО) с чакане и ограничена дължина на опашката - M/M/n/m. Моделът е реализиран чрез системата за компютърни симулации GPSS World, описана от (Schriber, T.; Brunner, D.;, 2002), в разглеждания софтуер - (http://www.minutemansoftware.com/reference/reference_manual.htm ), а (Zhang, C.; Grandits, T.; Härenstam, P.; Hauge, B.; Meijer, S., 2019) извършват систематизация на литературния обзор на симулационните модели. В труд (Томашевский В., Жданова Е., 2003) са представени основните системи за масово обслужване и тяхната роля и значение в ежедневието ни (например: всички чакаме на опашка за обслужване на гише в обществена сграда, на бензиностанция, в банката или в магазина и т.н.). В студията на (Карагьозов К., Ст., Димитров, 2014) се разглежда предимството и недостатъците на имитационното моделиране:

- Предимството се състои във възможността, чрез разработени имитационни модели, максимално близко да се изследва поведението на сложни системи до действието им в реални условия.
- Недостатъците от използването на такива имитационни модели се изразяват в няколко посоки:

- моделите на реалните системи са уникални, сложни и често с много управляеми и неуправляеми параметри и зависят от конкретната конфигурация на мрежата от СМО;
- при значителен брой управляеми параметри се затруднява анализа на тяхното взаимодействие, което налага модела да се изследва за няколко предварително набелязани сценарии.

Типичните системи за обслужване включват също медицински услуги, транспортни системи, летища, гари и други, както е приложено в трудове на (Dimitrov, S., Ceder, A., (2018), (Dimitrov S., Ceder, A., Mathieson, G., and Victor, R., 2018), (Трендафилов З., 2018), (Borisov A, Velyova V., 2020).

## 3. ОСНОВНИ ОБОЗНАЧЕНИЯ (Карагьозов, К.,, 2014):

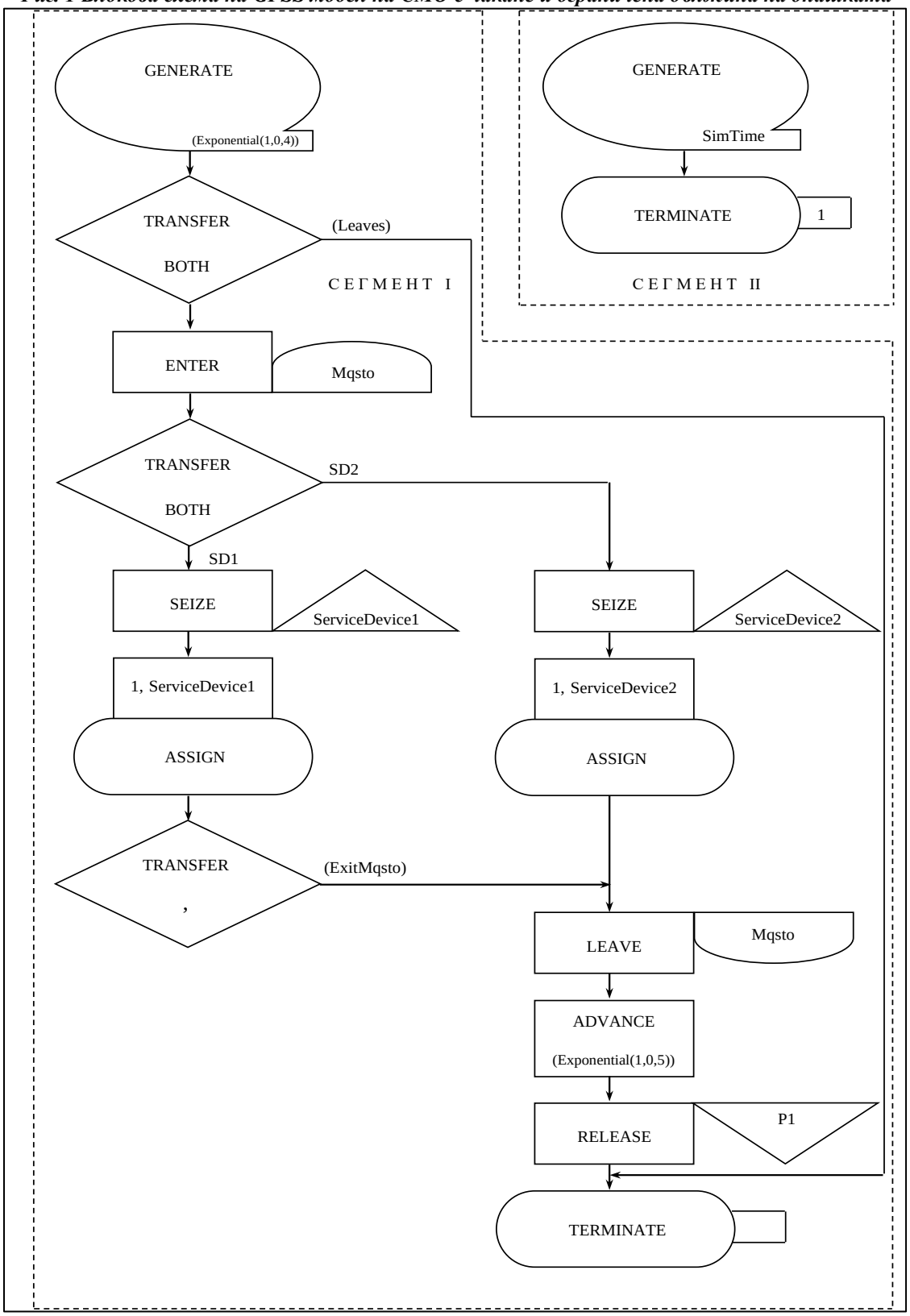
□(бр/ед.вр) - интензивност на входящия поток;
□(бр/ед.вр) - интензивност на обслужване ;
□=□/□□- натоварване на СМО (използва се и определението работно натоварване)
с =□/(□.S) - относителна заетост на СМО;

При едноканални системи при S=1, натоварването и относителната заетост на СМО съвпадат.

S - брой обслужващи устройства;
$E(Ls) = \bar{L}s$- среден брой заявки в СМО;
$E(Lq) = \bar{L}q$ - среден брой заявки в опашката;
$E(W) = \bar{W}$- средно време за чакане обслужване;
$E(Ts) = \bar{T}s$ - среден престой в системата ( средно време за чакане плюс средно време за обслужване);
$E(t) = \bar{t} = 1/\mu$ - средно време за обслужване на една заявка (транспортна единица);

На Фиг. 1 е представена структурната блок схема на моделиращия алгоритъм на GPSS модел - M/M/n/m на многоканална система за масово обслужване (СМО), с две обслужващи устройства и ограничена опашка от три седящи места за чакане.

***Фиг. 1 Блокова схема на GPSS модел на СМО с чакане и ограничена дължина на опашката***




На Фиг. 2 е представен програмния код на модела, реализиран в GPSS World.

***Фиг. 2 Програмен код на имитационния модел на многоканална СМО, реализиран в GPSS***

```
            *           Многоканална СМО, моделираща работата на ваксинационен пункт   *

            * Моделното време е в минути, като 1 единица моделно време = 1 минута     *

SimTime     EQU         480                         ;Присвояване на таймера на стойността на
моделното време от 480 мин. = 1 раб. ден x 8 часа/ден x 60 мин./час x 1 ЕМВ

            *                                 Сегмент I


            GENERATE  (Exponential(1,0,4))    ;Симулира моментите на пристигане на пациента през
зададения интервал от време

            TRANSFER  Both,,Leaves          ;Пациента напуска системата, ако няма свободни седящи места
            ENTER     Mqsto                           ;Пациента влиза в болницата и заема седящо място

            TRANSFER    Both,SD1,SD2                  ;Пациентът се насочва към незаетото от наличните
обслужващи устройства (ОУ), ако има такова

SD1         SEIZE    ServiceDevice1         ;Пациентът заема обслужващото устройство 1 (кабинет 1), за
да бъде обслужен

            ASSIGN      1,ServiceDevice1              ;Запаметява се номера на обслужващото устройство
(ОУ 1), от което е обслужен пациента
            TRANSFER    ,ExitMqsto                    ;Пациентът освобождава мястото, след като същият
е постъпил под обслужване в ОУ 1

SD2         SEIZE    ServiceDevice2         ;Пациентът заема обслужващото устройство 2 (кабинет 2), за
да бъде обслужен
            ASSIGN      1,ServiceDevice2              ;Запаметява се номера на обслужващото устройство
(ОУ 2), от което е обслужен пациента

ExitMqsto   LEAVE     Mqsto                         ;Пациентът освобождава мястото, след като същият е
постъпил под обслужване в ОУ 1 или ОУ 2
            ADVANCE   (Exponential(1,0,5))   ;Време за обслужване на пациента в кабинета (обслужващото
устройство/ОУ/)
            RELEASE   P1                            ;Пациентът освобождава заетото от него обслужващо
устройство (кабинет 1 или 2)

Leaves      TERMINATE                               ;Пациентът напуска болницата (системата)

            *                                 Сегмент II                                    *

            *Таймер, генериращ транзакт/заявка/ на всеки 480 минути, с което моделира работа на системата
(болницата) в продължение на 1 работен ден
            GENERATE    SimTime;                    ;Продължителността на симулацията е 480 минути
            TERMINATE   1                           ;Постъпилият в блока TERMINATE транзакт,
генериран след изтичане на имитационното време, се унищожава и симулацията завършва

Mqsto       STORAGE     1                           ;Деклариране на чакалня с капацитет от едно място
            START       1                           ;Първа реализация на модела при едно място

            CLEAR                                   ;Премахва всички транзакти/заявки/ от модела,
изчиства натрупаната статистика и нулира имитационното време

Mqsto       STORAGE     2                           ;Деклариране на чакалня с капацитет от две места
            START       1                           ;Втора реализация на модела при 2 места

            CLEAR                                   ;Премахва всички транзакти/заявки/ от модела,
изчиства натрупаната статистика и нулира имитационното време

Mqsto       STORAGE     3                           ;Деклариране на чакалня с капацитет от три места
            START       1                           ;Трета реализация на модела при 3 места
```

## 4. РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати от направената симулация на модела са представени на Таблица 1, съдържаща стойностите на показателите за работа на СМО, получени при реализиране на трите сценария по брой седящи места в чакалнята.

***Таблица 1 Резултати от направената симулация за сценарии 1, 2 и 3***

**Сценарий 1**

1 брой седящи места в чакалнята

| FACILITY | ENTRIES | UTIL. | AVE. TIME | AVAIL. | OWNER | PEND | INTER | RETRY | DELAY\par |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SERVICEDEVICE1 | 56 | 0.710 | 6.083 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0\par |
| SERVICEDEVICE2 | 51 | 0.624 | 5.871 | 1 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0\par |

| STORAGE | CAP. | REM. | MIN. | MAX. | ENTRIES | AVL. | AVE.C. | UTIL. | RETRY | DELAY\par |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MQSTO | **1** | 1 | 0 | 1 | 107 | 1 | 0.246 | 0.246 | 0 | 0\par |

**Сценарий 2**

2 брой седящи места в чакалнята

| FACILITY | ENTRIES | UTIL. | AVE. TIME | AVAIL. | OWNER | PEND | INTER | RETRY | DELAY\par |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SERVICEDEVICE1 | 64 | 0.730 | 5.475 | 1 | 132 | 0 | 0 | 0 | 0\par |
| SERVICEDEVICE2 | 56 | 0.607 | 5.206 | 1 | 133 | 0 | 0 | 0 | 0\par |

| STORAGE | CAP. | REM. | MIN. | MAX. | ENTRIES | AVL. | AVE.C. | UTIL. | RETRY | DELAY\par |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MQSTO | **2** | 2 | 0 | 2 | 120 | 1 | 0.426 | 0.213 | 0 | 0\par |

**Сценарий 3**

3 брой седящи места в чакалнята

| FACILITY | ENTRIES | UTIL. | AVE. TIME | AVAIL. | OWNER | PEND | INTER | RETRY | DELAY\par |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SERVICEDEVICE1 | 59 | 0.619 | 5.032 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0\par |
| SERVICEDEVICE2 | 47 | 0.448 | 4.579 | 1 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0\par |

| STORAGE | CAP. | REM. | MIN. | MAX. | ENTRIES | AVL. | AVE.C. | UTIL. | RETRY | DELAY\par |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MQSTO | **3** | 3 | 0 | 3 | 106 | 1 | 0.343 | 0.114 | 0 | 0\par |

Съставен е отчет с резултати от симулацията на построената Таблица 2, съдържаща стойностите на показателите за работа на СМО, получени при реализиране на трите сценария. При сценарий 2 се наблюдава най-много обслужени пациенти (120 души) и най-нисък % на необслужени пациенти, но натовареността е повече от два пъти по-висока между трите сценария.

***Таблица 2 Отчет с резултати от направената симулация***

| Брой седящи места в чакалнята | Средно постъпване в чакалнята | Относителна заетост на едно място | Брой обслужени пациенти | Брой необслужени пациенти | Общо пациенти в системата | % на необслужените пациенти | Натоварване на ОУ | Ср. време за обслужване |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,246 | 0,246 | 56 | 1 | 107 | 0,009346 | 0 | 6,093 |
| | | | 51 | | | | 140 | 5,871 |
| 2 | 0,426 | 0,213 | 64 | 1 | 120 | 0.0083 | 132 | 5,475 |
| | | | 56 | | | | 133 | 5,206 |
| 3 | 0,343 | 0,114 | 59 | 1 | 106 | 0,00943 | 0 | 5,032 |
| | | | 47 | | | | 111 | 4,579 |

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработеният модел илюстрира приложимостта за определяне на натовареността на системата и средното време за обслужване на пациентите при поставяне на ваксини срещу COVID-19 във ваксинационен пункт.

Резултатите, получени от разработения имитационен модел при реализирането на трите сценария (по брой седящи места в чакалнята) дават представа за броят на обслужените пациенти, натоварването на персонала от медицински лица (обслужващото устройство) и средното време за обслужване на пациентите при

поставяне на ваксини срещу COVID-19, на базата на която е възможно да се структурират и разработят моделите необходими за следващ етап на оптимизация на системата. Възможно е да бъде:
- намалено времето за обслужване на пациентите, като се добави административен персонал в кабинетите и се увеличат броя седящи места в чакалнята, така че пациентите да бъдат подготвени за предстоящата манипулация;
- увеличаване на работното време на пункта, чрез увеличаване на персонала;
- реално входящия поток е нестационарен;
- времена за обслужване в различните кабинети не е еднакво, това е възможно да се постигне с приоритетно обслужване или на базата на друг показател;

**ЛИТЕРАТУРА**

Карагьозов, К., „Приложение на теория на масовото обслужване на моделиране на работата на комплексни технологични системи“, Годишник на ВТУ „Тодор Каблешков“, ISSN 1314-362X, бр. 5, 2014 г., монография, https://stg.vtu.bg/almanac-5-2014/;

Карагьозов, К. Ст., Димитров, С. Д., "Комплексен имитационен модел на отворени мрежи от системи за масово обслужване с произволна структура", Годишник на ВТУ „Тодор Каблешков“, ISSN 1314-362X, бр. 5, 2014 г., студия, https://www.vtu.bg/wp-content/uploads/2021/12/1_Studia_kompleksen-imitacionen-model_2014.pdf;

Трендафилов З., Симулационен модел за анализ на адаптивното управление на светофарни уредби., сп. Механика транспорт комуникации, София том.16, бр.3/1,2018, ISSN 1312-3823 , 2018г.;

Томашевский В., Жданова Е., Имитационное моделирование в среде GPSS. – М.:Бестселлер, 2003. – 416 с. ISBN 5-98158-004-6;

Borisov A, Velyova V., (2020), Analysis of logistics chains, serviced by railway transport and approaches for technological design of processes, XIX Scientific-expert conference on railways RAILCON '20, Ms, Serbia, 2020, Proceedings XIX Scientific-expert conference on railways RAILCON '20, ISBN 978-86-6055-134-6, pp. 157-160;

Dimitrov, S., and Ceder, A. (2018). Modelling and simulation of high-frequency autonomous public-transport service. International Scientific Journal "Mathematical Modeling", ISSN 2535-0986 (Print), ISSN 2603-2929 (Online), Vol. 2 (2018), Issue 2, 73-80, http://stumejournals.com/journals/mm/2018/2/73;

Dimitrov S., Ceder, A., Mathieson, G., and Victor, R. (2018). An application of a network science tool for examining and analysing the structure and topological properties of public-transport networks: a case study. International Scientific Journal "Trans Motauto World", ISSN 2367-8399 (Print), ISSN 2534-8493 (Online), Vol. 3 (2018), Issue 2, 78-83, http://stumejournals.com/journals/tm/2018/2/78;

Marshall, D.A.; Burgos-Liz, L.; Ijzerman, M.J.; Osgood, N.D.; Padula, W. V.; Higashi, M.K.; Wong, P.K.; Pasupathy, K.S.; Crown,W. (2015), Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research—The SIMULATE checklist: Report of theISPOR simulation modeling emerging good practices task force. Value Heal. 2015, 18, 5–16, doi:10.1016/j.jval.2014.12.001., (PDF) Discrete-Event Simulation Modeling in Healthcare: A Comprehensive Review. Available from: https://www.researchgate.net/publication/356499771_DiscreteEvent_Simulation_Modeling_in_Healthcare_A_Comprehensive_Review [accessed Dec 02 2022].

Schriber T., (1991), An introduction to simulation and GPSS. New York: John Wiley and Sons, Inc.

Schriber, T.J.; Brunner, D.T. (2002), Inside Discrete-Event Simulation Software How it works and why it matters. In Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference, San Diego, CA, USA, 8–11 December 2002; Yücesan, E., Chen C.H., Snowdon, J.L., CharnesJ.M., Eds.; Winter Simulation Conference: San Diego, CA, USA, pp. 32–58, *(PDF) Optimizing Emergency Medical Service Structures Using a Rule-Based Discrete Event Simulation—A Practitioner's Point of View*. Available from: https://www.researchgate.net/publication/349893046_Optimizing_Emergency_Medical_Service_Structures_Using_a_Rule-Based_Discrete_Event_Simulation-A_Practitioner's_Point_of_View [accessed Dec 02 2022].

http://www.minutemansoftware.com/simulation.htm;

# PROPOSAL FOR THE CREATION OF CLINICAL-LABORATORY CONSTELLATIONS FOR COVID-19

**Ivelina Dobreva**
Trakia University –Medical College, Stara Zagora, Republic of Bulgaria, ivelinadob@abv.bg

**Abstract:** The word "constellation" comes from the Latin words "cum" and "stella". It first meaning is associated with the disposition of celestial bodies and their interdependence arising from the rules of the solar system. In the clinical laboratory "constellations" is a recommended package of clinical and laboratory tests: general, advanced and specialized, related to a particular disease, supporting the diagnosis and differential diagnosis - laboratory diagnostic differentiation.
In the face of an unprecedented pandemic of COVID-19 lasting more than two years with a tendency to continue with dynamically changing viral variants of the causative agent SARS-COV-2, and summarizing the accumulated world experience, the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) published a recommended list with biochemical tests, outside the etiological diagnosis of the virus, that could monitor the condition of patients with such an infection. This list was confirmed by the Bulgarian Society of Clinical Laboratory, as the main purpose of these studies is information about the patient's health, possible damage to many organs of the human body that can be caused by the disease and how to detect and track.
**Keywords:** constellations, laboratory indicators, COVID-19.

# ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА КЛИНИЧНО-ЛАБОРАТОРНИ КОНСТЕЛАЦИИ ПРИ COVID-19

**Ивелина Добрева**
Тракийски уневерситет – Медицински колеж Стара Загора, ivelinadob@abv.bg

**Резюме:** Думата ”констелация” идва от латинската дума „cum” и “stella”. Първоначалното и значение се свързва с диспозицията на небесните тела и тяхната произтичаща от правилата на слънчевите системи взаимна зависимост. В клиничната лаборатория „констелации“ е препоръчителен пакет от клинично-лабораторни изследвания: общи, разширени и специализирани, свързани с определено заболяване, подпомагащи диагностиката и диференциалната диагноза – лабораторно диагностично диференциране.
В условията на безпрецедентна пандемия от COVID-19, продължаваща повече от две години с тенденция да продължи с динамично променящи се вирусни варианти на причинителя SARS-COV-2, и анализирайки опита натрупан в световен мащаб, Международната федерация по клинична химия (IFCC) публикува препоръчителен списък с биохимични тестове, извън етиологичната диагностика на вируса, с които би могло да се контролира състоянието на пациентите с такава инфекция. Този списък беше потвърден и от Българското дружество по Клинична лаборатория, като основна цел на тези изследвания е информация относно здравословното състояние на пациента, възможното поражение върху редица органи на човешкия организъм, което може да бъде причинено от заболяването и как да бъдат откривани и проследявани.
**Ключови думи:** констелации, лаботраторни показатели, COVID-19.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

(COVID-19) е инфекциозно заболяване, причинено от вируса SARS-CoV-2.(WHO, 2019). Бързото разпространение на заболяването постави целия свят пред изпитание. Медицинската наука трябваше в кратки срокове да реагира на необходимостта от бърза и точна диагностика на причинителя, откриващ генетичния материал с най-точната PCR методика и със серологичните тестове, доказващи наличието в кръвта на пациента на антитела от класовете M и G на имуноглобулините, които са доказателство за това, че организмът се е срещнал с вируса и имунната система е образувала антитела срещу него (Robba et al, 2020).
Международната федерация по клинична химия (IFCC) публикува препоръчителен списък с биохимични тестове, извън етиологичната диагностика на вируса, с които би могло да се контролира състоянието на болните с такава инфекция. Списъкът е потвърден и от Българското дружество по Клинична лаборатория, като цел на тези изследвания е информация относно здравословното състояние на пациента, възможното

поражение върху редица органи, което може да бъде причинено от заболяването и как да бъдат откривани и проследявани.
Думата ”констелация” идва от латинската дума „cum” и “stella”. Първоначалното и значение се свързва с диспозицията на небесните тела и тяхната произтичаща от правилата на слънчевите системи взаимна зависимост. В клиничната лаборатория „констелации“ е препоръчителен пакет от клинично-лабораторни изследвания: общи, разширени и специализирани, свързани с определено заболяване, подпомагащи диагностиката и диференциалната диагноза – лабораторно диагностично диференциране.

**2. ПЪРВИ ПАКЕТ**

**Общи изследвания „Коронавирус - лабораторна констелация"** включва показатели, които бяха препоръчани и от Националния оперативния щаб за борба с COVID - 19 – пълна кръвна картина (ПКК) с 20 показателя и диференциално броене на левкоцитите, CRP, СУЕ, феритин (острофазов белтък) и Д-димер.
Пълната кръвна картина служи като много добър ориентир за състоянието на пациенти с COVID, разработват се модели за определяне на тежестта и прогнозата на заболяването по промените, които настъпват в кръвната картина. Натрупани са доказателства, че намаленият брой на лимфоцити е лош прогностичен белег за развитието на заболяването, както и за тежестта му и дори има предложения този критерий да бъде включен в диагностичните и терапевтични указания за COVID-19 (Keykavousi et al, 2022).
Настъпилине промени в кръвната картина се изразяват най-често като висок брой левкоцити, увеличен брой неутрофилни гранулоцити, което е знак за насложена бактериална инфекция, намален брой тромбоцити, който е в отговор на нарушения в хемостазата - хиперсъсирваемост. COVID - 19 засяга почти всички органи, особено при тежко протичане, затова се проследяват показатели, които насочват към сериозни възпалителни промени. При тежка бактериална и вирусна инфекция стойностите на острофазовия белтък CRP се повишават. Проследявайки нивата на Д-димер, се получава информация за засилено тромбообразуване в организма, което е факт при всяко възпаление.
За инфекцията, предизвиквана от вируса SARS-CoV-2, инкубационният период продължава от 1 до 14 дни, може да протича безсимптомно, в лека форма и в тежка форма, с риск от смърт. (CVC, 2019) COVID-19 води до треска, болки в гърлото, кашлица, болки в гърдите и мускулите, диспнея, обърквaне, аносмия, агеузия и главоболие. Те могат да прогресират до животозастрашаваща респираторна недостатъчност, засягаща също сърцето, бъбреците, черния дроб и нервната система.
Леките симптоми се наблюдават от три до пет дни. (Kevadiya et al, 2021). Пациентите с леки симптоми обикновено оздравяват в продължение на седмица (Mollova et al, 2021).
Постепенно инфекцията се разпростира към долните отдели на респираторния тракт, предизвиквайки остра, най-често двустранна пневмония.
Белодробната увреда настъпва до 3-5 дни след появата на кашлицата. При имунологично здрави индивиди, засягането на белия дроб трае около две седмици, след което настъпва бавно и продължително спонтанно оздравяване. В 15% от случаите, при лица с имунокомпроментирана имунна система (с автоимунно заболяване, онкологично заболяване и др.) и такива с подлежащи хронични заболявания (бъбречна увреда с необходимост от хемодиализа, хипертония и др.), заболяването може да прогресира към остър респираторен дистрес синдром, налагащ механична респираторна вентилация и да доведе в около 20-30% от тези случаи до летален изход. Влошаване на състоянието на болните се наблюдава между пет и двадесет дни от появата на първите клинични признаци (Malik et al, 2021).
Необратимото влошаване на състоянието на пациентите е комбинация от забавения отговор на клетката (подтиснат вроден имунен отговор, inhibition of innate immune system) и свръхреактивността на структурите, осигуряващи локалния имунитет (т.нар. цитокинова буря) (Malik et al, 2021; Pan et al, 2020; Robba et al, 2020).
В първите 12 часа от заразяването си, клетката „не разбира“, че е инфектирана със SARS-CoV, което дава предимство на вируса във възпроизводството и дисеминирането на инфекцията към долните отдели на респираторния тракт.
Потискането на експресията на ACE2 рецепторите по повърхността на клетката води до натрупване на протеина ангиотензин в междуклетъчните пространства, който увеличава пропускливостта на кръвоносните съдове в белия дроб. Това е сигнал за структурите на клетъчния имунитет (макрофаги, моноцити и др.) да се натрупат в белодробната тъкан и да увеличат продукцията и отделянето на противовъзпалителни вещества – цитокини и хемокини, каквито са интерлевкините IL-1β, IL-8 и IL-6 и хемокиновите CXC10 и CCL2. Тази свръхпродукция на противовъзпалителни компоненти е т.нар. цитокинова буря. Счита се, че невъзможността за превключване от вроден имунен отговор към хуморален имунен отговор е основната

причина за влошаването на белодробната увреда и за прогресията към остра белодробна недостатъчност и смърт (Goyal et al, 2020).

При леко протичане на COVID-19 5-7 дни след появата на първите клинични симптоми се активира хуморалният имунитет, който стартира със синтез на имуноглобулини от клас IgM, а няколко дни по-късно започва продукция и на имуноглобулини от клас IgG. Пик на IgM и IgG антителата настъпва съответно на 7-14 и 21-28 дни след поява на оплакванията. Клиничното възстановяване корелира с появата на IgM и IgG антитела у болния.

Описаните по- горе клетъчно-хуморални процеси са свързани с имунния отговор на организма към ковид инфекцията, който се проследява с показатели от групата на „специализирани изследвания“ – имуноглобулини, интерлевкини и др.

**3. ВТОРИ ПАКЕТ**

**„Коронавирус - разширени изследвания"**, разширява диагностичната рамка като към горните изследвания се добавя и изследване на ASAT, ALAT, GGTP, LDH, PT, APTT, Fibrinogen (маркер за възпалителен процес) и Феритин.

**CRP** - С-реактивен протеин, белтък на острата фаза, чието производство се стимулира от IL-6, е също биомаркер за тежко протичане на коронавирусната инфекция.

CRP с високи нива в серума на пациентите при хиперинфламация, свързва молекулни групи, намиращи се върху голям брой бактерии и гъбички, свързан към тях той спомага за свързване на комплемента, който улеснява фагоцитирането им. Повишава се при бактериални инфекции, възпалителни процеси, разпад на тъкани и др. (Liu et al, 2020; Pan et al, 2020; Smilowitz et al, 2021).

Феритин - Между третия и петия ден се наблюдава пик на неговите стойности.Това е протеин отразяващ запасите на организма от желязо, но също така той е остро-фазов белтък, който се повишава при остри възпаления.Повишените му нива се запазват около 1-2 дни от настъпването на острия процес.

**D-Dimer** – един от най-ранните тестове за доказване на фибринообразуване в организма, повишението му е индикатор за образуване и натрупване на фибрин, което говори за тромбоза или риск от тромбоза. Повишава се при венозна тромбоза при белодробна емболия, увреждане на ендотела при диабет (диабета е рисков фактор за усложнения при болни с Ковид) и атеросклероза (Kaftan et al., 2021; Liu et al, 2020; Smilowitz et al, 2021).

**LDH** - оксиредуктаза, която катализира реакция от гликолитичната верига. Гликолизата е процес, развиващ се в цитоплазмата на всички клетки, поради това и LDH се среща във всички тъкани и органи. ензим важен за производството на енергия в почти всички клетки на организма, и повишените стойности са признак за увреждане на тъканите при различни заболявания включително и пневмония. Най-високи стойности се срещат при некроза на паренхима от интоксикации или хипоксия, при чернодробни увреждания, сърдечни заболявания, при остри придобити вътресъдовихемолитични анемии повишението на стойностите на LDH съответстват на количеството на разградените еритроцити. По наблюдения стойностите на LDH при хоспитализирани пациенти са най-високи на 8-9 ден от хоспитализацията, вероятно с настъпването на цитокиновата буря (Han et al, 2020; Mo et al, 2021; Zhang et al., 2020).

**Ly** – лимфоцити – намалени са при **85-90%** от болните при постъпването им в болница. При незначителна част от пациентите, при изписването им, лимфоцитите влизат в референтните граници.

**Gr** – гранулоцити - Гранулоцитите са повишени след 3-4 ден във връзка с възпалителния процес, некроза на тъканите. Намаления брой на тромбоцитите във връзка с настъпилата хиперсъсирваемост, при което се установяват микротромби в белодробния паренхим и микроциркулацията на другите парехимни органи, синдром, подобен на асоцииранитe с ДИК микросъдови тромбози. На тези микротромби се дължат и следковидните усложнения. Намалените стойности на тромбоцитите при хоспитализация се връщат в референтни граници около 5-6 ден. В някои случаи при влошаване състоянието на пациента отново намаляват. При пациенти с летален изход, броят на трмбоцититте намалява прогресивно в последните дни (Kermali et al, 2020; Yang et al, 2020).

**ASAT, ALAT и GGTP** (като показатели за паренхимно увреждане) – ензими органно специфични за черен дроб – повишават се значително в края на заболяването следствие на тежката инфекция и медикаментозното лечение. Между 5я и 10я ден от лечението, терапевтични дози хепарин предизвикват умерено безсимптомно увеличение на трансаминазите, активността им намалява след приключване на лечението

При **85,81%** от приетите за болнично лечение пациенти са с повишени стойности на ASAT, ALAT и GGTP.

**4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наблюдаваната зависимост между тези стойности е, че когато броя на тромбоцитите и процента на лимфоцитите е най-нисък, стойностите на LDH, CRP и D-Dimer са най-високи.

Това корелира с тежестта на заболяването и леталния изход.

Инфекциите с коронавирус са свързани с повишени нива и на сърдечни биомаркери, дължащи се на увреждане на миокарда, вероятно асоциирано с предизвикани от инфекцията миокардит и исхемия. Повишени нива на тропонин поради сърдечно увреждане са свързани със значително по-висока смъртност (Moutchia et al, 2020).

Бъбреците също са засегнато от вируса. Бъбречната увреда е описвана като честа при пациентите с коронавирус и често по време на хоспитализация се развива остро бъбречно увреждане. Препоръчва се следене на бъбречната функция, при пациенти с повишен плазмен креатинин. Проучване при пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, докладва протеинурия при 83% от пациентите, находка в седимента като масово левкоцити, гранулирани или хиалинни цилиндри и повишени креатинин и урея.

Различната изява на инфекцията със SARS-CoV-2 и съпътстваща увреда на много органи, наред с липсата на специфична симптоматика при COVID-19 показва, че за правилното му диагностициране е нужен комплекс от клинични, радиографски и лабораторни изследвания. Динамиката в лабораторните резултати може да бъде критерий за тежестта на заболяването и представляват обективни и стандартизирани критерии, направляващи терапията.

По тази причина включването като констелация в обучението на студентите медицински лаборанти в учебната програма за трети курс е препоръчително.

**ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА**

CDC, Novel Coronavirus 2019 Situation Summary

Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Jr, Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., Gulick, R. M., … Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England journal of medicine*, *382*(24), 2372–2374. https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419

Han, Y., Zhang, H., Mu, S., Wei, W., Jin, C., Tong, C., Song, Z., Zha, Y., Xue, Y., & Gu, G. (2020). Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. Aging, 12(12), 11245–11258. https://doi.org/10.18632/aging.103372

Kaftan, A. N., Hussain, M. K., Algenabi, A. A., Naser, F. H., & Enaya, M. A. (2021). Predictive Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase, Ferritin and D-dimer Levels in Diagnosing COVID-19 Patients: a Retrospective Study. *Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH*, *29*(1), 45–50. https://doi.org/10.5455/aim.2021.29.45-50

Keykavousi, K., Nourbakhsh, F., Abdollahpour, N., Fazeli, F., Sedaghat, A., Soheili, V., & Sahebkar, A. (2022). A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. International journal of analytical chemistry, 2022, 9006487. https://doi.org/10.1155/2022/9006487

Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19-A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

Kevadiya, B. D., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Bajwa, N.,& Gendelman, H. E. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. Nature materials, 20(5), 593-605

Liu, S. L., Wang, S. Y., Sun, Y. F., Jia, Q. Y., Yang, C. L., Cai, P. J., Li, J. Y., Wang, L., & Chen, Y. (2020). Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19. *European review for medical and pharmacological sciences*, *24*(21), 11386–11394. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23631

Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ evidence-based medicine, 26(3), 107–108. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536

Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., Xiong, Y., Cheng, Z., Gao, S., Liang, K., Luo, M., Chen, T., Song, S., Ma, Z., Chen, X., Zheng, R., Cao, Q., Wang, F., & Zhang, Y. (2021). Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *73*(11), e4208–e4213. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270

Mollova, K., Valeva, S., Bekir, N., & Uzunova, A. (2021). PULMONARY REHABILITATION IN POST - COVID SYNDROME. KNOWLEDGE - International Journal, 49(4), 661–666. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4542

Moutchia, J., Pokharel, P., Kerri, A., McGaw, K., Uchai, S., Nji, M., & Goodman, M. (2020). Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. PloS one, 15(10), e0239802. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802

Pan, F., Yang, L., Li, Y., Liang, B., Li, L., Ye, T., Li, L., Liu, D., Gui, S., Hu, Y., & Zheng, C. (2020). Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *International journal of medical sciences*, *17*(9), 1281–1292. https://doi.org/10.7150/ijms.46614

Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Множествена органна дисфункция при SARS-CoV-2: MODS-CoV-2 . Expert Rev Respir Med (2020) 14 :865–8. doi: 10.1080/17476348.2020.1778470

Smilowitz, N. R., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., Pillinger, M., Hochman, J. S., & Berger, J. S. (2021). C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European heart journal*, *42*(23), 2270–2279. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, *8*(5), 475–481. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5

Zhang, R., Ouyang, H., Fu, L., Wang, S., Han, J., Huang, K., Jia, M., Song, Q., & Fu, Z. (2020). CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *European radiology*, *30*(8), 4417–4426. https://doi.org/10.1007/s00330-020-06854-1

# DIFFERENCES IN PERCEPTED STRESS AMONG HEALTHCARE WORKERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC (IN RELATION TO THE WORKPLACE)

**Hana Omerović**
PZU Verdant Pharmacies, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina ,omerovichana@gmail.com
**Nejra Ćibo**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
necca_7@hotmail.com
**Ema Gojak Pindžo**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
ema.pindzo@fzs.unsa.ba
**Zarema Obradović**
Faculty of Health Studies, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
zobradovic9@gmail.com
**Đemil Omerović**
Ortopedics and Traumatology Clinic, Clinical Center University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, dr.omerovic@gmail.com
**Edina Tanović**
Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Center University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, tanovicedina@hotmail.com
**Vedina Čordalija**
Psychiatric hospital of Canton Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, cordalija.vedina@gmail.com
**Emina Rovčanin**
JZU Pharmacies of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, emina.emina.emina@hotmail.com

**Abstract:** Purpose: With the advent of the COVID-19 pandemic, there has been an increased business engagement of all health workers. Due to the work of health workers with people infected with coronavirus, there is a possibility of daily infection. However, in addition to the consequences of the physical health of the COVID-19 pandemic, it leaves the consequences for the mental health of health workers as well. **Methodology**: 107 respondents divided into four sub-samples participated in the study: doctors of medicine, nurses, masters of pharmacy and other medical workers: laboratory technician, pharmaceutical technician, therapist, radiologist, anesthesiologist and others. Respondents are employed in medical institutions in the canton of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. For research purposes, a standardized Perceived stress scale made up of 10 questions was used. **Results**: The results of the research indicate that in all subjects (physicians, nurses, masters of pharmacy, medical workers) during the COVID-19 pandemic, there was increased stress in the workplace. Significant differences have been identified in the responses of nurses and pharmacists and other medical workers, where nurses have highlighted the ability to cope with situations that must be made to monitor a possible infection. Differences were found in responses between nurses and medical workers, where nurses pointed out that they could almost never fully control the situation related to the COVID-19 pandemic. **Conclusion**: In all health workers regardless of the position they were engaged during the COVID-19 pandemic, moderate stress was perceived. **Recommendations:** It is of great importance to monitor stress among healthcare professionals during the pandemic because stress causes long-term consequences for the mental health of health professionals, and prevents the provision of proper health care and care of health professionals about their patients.
**Keywords**: stress, health workers, COVID-19 pandemic

## 1. INTRODUCTION

The declaration of the COVID-19 pandemic and the introduction of measures such as quarantine and curfew, for the purpose of preventing the spread of coronavirus (SARS-CoV-2) has led to the development of negative consequences for human mental health, and most often of which were: depression, anxiety, stress, and sleep problems. The frequency rate of the mentioned negative consequences on human mental health was higher during the COVID-19 pandemic compared to the period before the COVID-19 pandemic (Lakhan et al, 2020). Given that the emergence of the COVID-19 pandemic has affected all segments of human life (professional, social, financial, physical and mental health) is of great importance to identify the most critical changes that need to be offered

adequate solutions (Robillard et al, 2020). The situation caused by the COVID-19 pandemic has affected all health workers around the world, which is why the World Health Organization has also pointed to the heavy burden and engagement of health workers (World Health Organization, 2020). The COVID-19 pandemic has caused an increased volume of work among all healthcare professionals resulting in the development of potential causes of stress: an increasing number of confirmed or suspicious cases of infection, the use of equipment in work for personal protection, the impact of all media, the inability to procure the necessary medicines and equipment, the feeling of inadequate support for superiors, etc. (Lai et al, 2020). The full functioning of one state's health system basically depends on the engagement and role of health workers. However, the occurrence of stress in health workers caused by the COVID-19 pandemic prevents the ability of the health system to respond properly to the necessary requirements (Muller et al, 2020).

Given that health professionals are located in different positions within the health system, the goal of this research is to determine the existence of differences in perceived stress in health workers depending on the position where they were engaged during the COVID-19 pandemic.

## 2. MATERIAL AND METHODS

Responders

This study was attended by 107 respondents divided into four sub samples: doctors of medicine (N=27), nurses (N=28), masters of pharmacy (N=26) and other medical workers: laboratory technician, pharmaceutical technician, therapist, radiologist, anesthesiologist and others (N=26). All respondents are employed in medical institutions in the canton of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

Methods

For the purposes of the research, Perceived stress scale consisting of 10 questions whose creator is Cohen et al (1983), and for this research, a custom version of the pandemic conditions (Campo-Arias, 2020) was used. Perceived stress scale is a tool for assessing stress exposure in the last month. For each claim, respondents were able to complete one of the five responses offered (never, almost never, occasionally, almost always and always). Any claim was evaluated on a scale of 0-4, only that the reverse scaling scale was used for claims 4, 5, 7 and 8 (0 = 4, 1 = 3, 2 =, 3 = 1, 4 = 0).

The total test result can range from 0-40 points. When the result of 0-13 indicates a low stress level, of 14-26 moderate stress levels, while between 27-40 is marked as high stress levels (Cohen et al, 1983). The survey was conducted online, using the Google Form platform in November, 2021. The research was anonymous and voluntary.

Statistical analysis

Basic descriptive indicators were calculated for each subsample: arithmetic mean, median, standard deviation, minimum and maximum value, while data distribution was calculated by measure of asymmetry (skjunis) and measure of kurtosis. Differences between subsamples were determined by the Kruskal Wallis test, while the Bonferroni post hoc test determined which subsamples there were significant differences. The level for accepting a statistically significant difference is $p \leq 0.05$. The data were processed in the SPSS statistical package ver. 23.0. The research results are presented in text and tables.

## 3. RESULTS

Insight into the basic descriptive indicators of the response to the perceived stress questionnaire at the doctor of medicine shows that the medial values of the response to particles in the questionnaire relate to the occasional experience of stress. The overall score of the perceived stress assessment shows that doctors are exposed to moderate stress due to the pandemic-related situation (MED= 19.50). Minimum and maximum values show that respondents gave answers ranging from never to always. The values of minimum and maximum values of total score show that we have people who are in the low stress category (MIN=4), but also those who experience high stress levels (MAX=33). The resulting indicators of asymmetry measures show that the responses in the acceptable range (+/- 2) and that most particles have a negative sign, which shows that most results are among higher values than median and arithmetic mean (Šimić, 2017). The kurtosis measure shows that the results in the particles and the overall jump form a platykurtic curve. The positive values of the kurtosis measures show that there are more results accumulated around the distribution center, while negative values indicate a flatter distribution (Pallant, 2010). (Table 1).

**Table 1**: Results of descriptive indicators of perceived stress in doctors

| Particles | MEAN | MED | SD | MIN | MAX | SKJ | KURT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Feeling anxious** | 1,83 | 2,00 | 1,02 | 0,00 | 4,00 | -0,48 | 0,14 |
| **Feeling unable to control** | 1,80 | 2,00 | 1,10 | 0,00 | 4,00 | -0,08 | -0,12 |
| **Feelings of nervousness and stress** | 2,10 | 2,00 | 0,96 | 0,00 | 4,00 | 0,04 | 0,92 |
| **A sense of confidence** | 1,80 | 2,00 | 1,03 | 0,00 | 4,00 | -0,18 | -0,32 |
| **A sense of optimism that things are going well** | 2,13 | 2,00 | 1,07 | 0,00 | 4,00 | -0,10 | -0,40 |
| **Feeling unable to cope with the situation** | 1,47 | 2,00 | 1,04 | 0,00 | 4,00 | 0,09 | -0,24 |
| **A sense of control over potential difficulties** | 1,87 | 2,00 | 1,01 | 0,00 | 4,00 | -0,15 | -0,35 |
| **A sense of overall control over the epidemic** | 2,13 | 2,00 | 1,14 | 0,00 | 4,00 | -0,43 | -0,11 |
| **Feeling angry about things that are out of control** | 2,13 | 2,00 | 1,22 | 0,00 | 4,00 | -0,15 | -0,48 |
| **The feeling of not being able to overcome the difficulties that are accumulating** | 2,17 | 2,00 | 1,29 | 0,00 | 4,00 | -0,12 | -0,79 |
| **Total score** | 19,43 | 19,50 | 5,93 | 4,00 | 33,00 | -0,42 | 2,12 |

MEAN - arithmetic mean, MED - median, SD - standard deviation, MIN - minimum value, MAX - maximum value, SKJ - skjunis, KURT – kurtosis

By analyzing the basic descriptive indicators of perceived stress in nurses, we notice that the medial values of responses to particles in the questionnaire relate to an occasional experience of stress. The exception is in responses related to inability to cope with a situation where nurses felt they felt capable of coping with situations that had to be done to monitor for a possible infection (MED=0.00), as well as in the response related to the sense of control over the epidemic where nurses responded that they could almost never fully control the situation related to the pandemic. The total score assessment of perceived stress shows that nurses are exposed to moderate stress due to a pandemic-related situation (MED= 20.00). Minimum and maximum values show that respondents gave answers ranging from never to always. The results of the maximum and minimum values of the total jump in the questionnaire show that respondents entering the low stress category (MIN=8) are held among nurses, but also those in the high stress category (MAX= 27). The resulting indicators of asymmetry measures show that the responses in the acceptable range (+/- 2) and that in most particles are a negative sign, which shows that most results are among higher values than median and arithmetic mean (Šimić, 2017). The measure of flatness shows that the results in the particles and the total score form a platykurtic curve. The positive values of the kurtosis measures show that there are more results accumulated around the distribution center, while negative values indicate a flatter distribution (Pallant, 2010). (Table 2).

**Table 2**: Results of descriptive indicators of perceived stress in nurses / technician

| Particles | MEAN | MED | SD | MIN | MAX | SKJ | KURT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Feeling anxious** | 1,79 | 2,00 | 1,26 | 0,00 | 4,00 | 0,08 | -0,41 |
| **Feeling unable to control** | 1,97 | 2,00 | 1,15 | 0,00 | 4,00 | -0,08 | -0,30 |
| **Feelings of nervousness and stress** | 2,28 | 2,00 | 1,36 | 0,00 | 4,00 | -0,17 | -0,93 |
| **A sense of confidence** | 1,66 | 2,00 | 1,04 | 0,00 | 4,00 | 0,36 | 0,32 |
| **A sense of optimism that things are going well** | 2,17 | 2,00 | 1,20 | 0,00 | 4,00 | -0,09 | -0,50 |
| **Feeling unable to cope with situations** | 0,79 | 0,00 | 1,01 | 0,00 | 4,00 | 1,33 | 1,87 |
| **A sense of control over potential difficulties** | 2,21 | 2,00 | 1,21 | 0,00 | 4,00 | -0,03 | -0,41 |
| **A sense of overall control over the epidemic** | 2,76 | 3,00 | 1,30 | 0,00 | 4,00 | -0,88 | -0,07 |
| **Feeling angry about things that are out of control** | 1,66 | 2,00 | 1,32 | 0,00 | 4,00 | 0,39 | -0,68 |
| **The feeling of not being able to overcome the difficulties that are accumulating** | 1,79 | 2,00 | 1,29 | 0,00 | 4,00 | 0,41 | -0,57 |
| **Total score** | 19,07 | 20,00 | 4,47 | 8,00 | 27,00 | -0,66 | 0,16 |

MEAN - arithmetic mean, MED - median, SD - standard deviation, MIN - minimum value, MAX - maximum value, SKJ - skjunis, KURT – kurtosis

Insight into the basic descriptive indicators of the response to the perceived stress questionnaire in the Master of Pharmacy shows that the medial values of the response to particles in the questionnaire relate to the occasional experience of stress. The overall score of the perceived stress assessment shows that pharmacists are exposed to moderate stress due to the pandemic-related situation (MED = 20). Unlike other subsamples, pharmacists did not answer the first, fourth, and sixth questions in the full range of answers offered. The values of minimum and maximum values in the overall score show that we have people who are in the category of low stress (MIN = 7), but also those who experience high levels of stress (MAX = 29). The obtained indicators of asymmetry measures show that the answers are in the acceptable range (+/- 2) and that most particles have a negative sign, which shows that most of the results are among the higher values than the median and arithmetic mean (Šimić, 2017). The measure of flattening shows that the results in the particles and the total score form a platykurtic curve. Positive values of flattening measures show that there are more results accumulated around the center of distribution, while negative values indicate a flatter distribution (Pallant, 2010). (Table 3).

**Table 3:** Results of descriptive indicators of perceived stress in pharmacists

| Particles | MEAN | MED | SD | MIN | MAX | SKJ | KURT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Feeling anxious** | 1,85 | 2,00 | 0,78 | 0,00 | 3,00 | -0,79 | 0,95 |
| **Feeling unable to control** | 2,31 | 2,00 | 0,79 | 1,00 | 4,00 | 0,43 | 0,15 |
| **Feelings of nervousness and stress** | 2,27 | 2,00 | 0,78 | 0,00 | 4,00 | -0,53 | 2,23 |
| **A sense of confidence** | 1,69 | 2,00 | 1,01 | 0,00 | 3,00 | -0,32 | -0,87 |
| **A sense of optimism that things are going well** | 1,92 | 2,00 | 0,84 | 0,00 | 4,00 | 0,15 | 0,80 |
| **Feeling unable to cope with situations** | 1,54 | 2,00 | 1,07 | 0,00 | 3,00 | -0,22 | -1,15 |
| **A sense of control over potential difficulties** | 2,15 | 2,00 | 1,05 | 0,00 | 4,00 | 0,12 | -0,43 |
| **A sense of overall control over the epidemic** | 2,35 | 2,00 | 0,98 | 0,00 | 4,00 | -0,23 | 0,18 |
| **Feeling angry about things that are out of control** | 1,88 | 2,00 | 1,24 | 0,00 | 4,00 | -0,17 | -0,92 |
| **The feeling of not being able to overcome the difficulties that are accumulating** | 1,81 | 2,00 | 1,06 | 0,00 | 4,00 | -0,24 | -0,26 |
| **Total score** | 19,77 | 20,00 | 4,52 | 7,00 | 29,00 | -0,47 | 1,84 |

MEAN - arithmetic mean, MED - median, SD - standard deviation, MIN - minimum value, MAX - maximum value, SKJ - skjunis, KURT – kurtosis

By insight into basic descriptive indicators of responses to the perceived stress questionnaire in other medical workers (laboratory technician, pharmaceutical technician, therapist, radiologist, anesthesiologist and others) we notice that the medial values of responses to particles in the questionnaire refer to an occasional experience of stress. The total score assessment of perceived stress shows that other medical workers are exposed to moderate stress due to a pandemic-related situation (MED=20). Minimum and maximum values show that respondents gave answers ranging from never to always. The values of minimum and maximum values of total score show that we have people who are in the low stress category (MIN=11), but also those who experience high stress levels (MAX=38). The resulting indicators of asymmetry measures show that the responses are in the acceptable range (+/- 2) and that in most of them particles are of a negative sign, which shows that most results are among higher values than median and arithmetic mean (Šimić, 2017). The kurtosis measure shows that the results in the particles and the overall score form a platykurtic curve. The positive values of the flattening measures show that there are more results accumulated around the distribution center, while negative values indicate a flatter distribution (Pallant, 2010). (Table 4).

Table 4: Results of descriptive indicators of perceived stress in other health professionals

| Particles | MEAN | MED | SD | MIN | MAX | SKJ | KURT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Feeling anxious | 2,04 | 2,00 | 1,04 | 0,00 | 4,00 | 0,15 | 0,37 |
| Feeling unable to control | 2,31 | 2,00 | 1,05 | 0,00 | 4,00 | -0,01 | -0,28 |
| Feelings of nervousness and stress | 2,62 | 2,00 | 0,98 | 1,00 | 4,00 | 0,34 | -1,15 |
| A sense of confidence | 1,81 | 2,00 | 0,98 | 0,00 | 4,00 | -0,14 | 0,20 |
| A sense of optimism that things are going well | 1,92 | 2,00 | 0,93 | 0,00 | 4,00 | 0,16 | -0,32 |
| Feeling unable to cope with situations | 1,81 | 2,00 | 1,10 | 0,00 | 4,00 | 0,21 | -0,25 |
| A sense of control over potential difficulties | 1,65 | 2,00 | 1,09 | 0,00 | 4,00 | 0,37 | 0,11 |
| A sense of overall control over the epidemic | 2,00 | 2,00 | 0,98 | 0,00 | 4,00 | 0,00 | 0,58 |
| Feeling angry about things that are out of control | 1,96 | 2,00 | 1,25 | 0,00 | 4,00 | 0,08 | -0,57 |
| The feeling of not being able to overcome the difficulties that are accumulating | 2,08 | 2,00 | 0,84 | 1,00 | 4,00 | 0,71 | 0,43 |
| Total score | 20,19 | 20,00 | 5,56 | 11,00 | 38,00 | 1,13 | 3,06 |

MEAN - arithmetic mean, MED - median, SD - standard deviation, MIN - minimum value, MAX - maximum value, SKJ - skjunis, KURT – kurtosis

The results of the Kruskal Wallis test by which we assessed the differences between medical staff performing different jobs show the existence of statistically significant differences in two particles in the stress experienced at the time of the pandemic. The differences were identified at the level of significance ($p \leq 0.05$) in the particles "I felt incapable of dealing with the things I had to do to monitor a possible infection" ($\chi 2 = 13.74$, df=3.00,p=0.00) and "I felt I had everything under control regarding the epidemic" ($\chi 2 = 8.75$,df=3.00,p=0.03). Given that the differences between several groups were analyzed, applying Bonferoni's post hoc test found that statistically significant differences in the particle "I felt incapable of dealing with the things I had to do to monitor a possible infection" between nurses and pharmacists and nurses and other medical workers, while in the "I felt that I had everything under control regarding the epidemic" were established among other medical workers and nurses. (Table 5).

**Table 5:** Results of differences in perceived stress in medical staff

| Particles | 1* | 2* | 3* | 4* | Kruskal Wallis | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean Rank | Mean Rank | Mean Rank | Mean Rank | $\chi^2$ | df | Sig. |
| **Feeling anxious** | 56,07 | 53,53 | 55,27 | 59,40 | ,58 | 3,00 | ,90 |
| **Feeling unable to control** | 48,32 | 52,95 | 62,33 | 61,94 | 4,39 | 3,00 | ,22 |
| **Feelings of nervousness and stress** | 49,73 | 55,59 | 56,04 | 63,65 | 3,06 | 3,00 | ,38 |
| **A sense of confidence** | 58,18 | 52,31 | 55,42 | 58,17 | ,72 | 3,00 | ,87 |
| **A sense of optimism that things are going well** | 58,98 | 59,74 | 52,21 | 52,17 | 1,52 | 3,00 | ,68 |
| **Feeling unable to cope with situations** | 58,68 | 38,50 | 61,19 | 67,23 | 13,74 | 3,00 | ,00 |
| **A sense of control over potential difficulties** | 53,80 | 62,19 | 60,90 | 46,73 | 4,37 | 3,00 | ,22 |
| **A sense of overall control over the epidemic** | 51,67 | 69,24 | 56,27 | 45,96 | 8,75 | 3,00 | ,03 |
| **Feeling angry about things that are out of control** | 61,65 | 49,12 | 56,17 | 56,98 | 2,44 | 3,00 | ,49 |
| **Feeling unable to overcome the difficulties that are accumulating** | 61,48 | 50,31 | 53,10 | 58,92 | 2,43 | 3,00 | ,49 |
| **Total score** | 55,05 | 54,52 | 57,42 | 57,33 | 0,18 | 3,00 | 0,98 |

1- doctors of medicine; 2- nurses: 3- masters of pharmacy; 4- other medical workers;
Mean Rank - average rank value, $\chi 2$– hi square, df- degrees of freedom, Sig - statistical significance.

## 4. DISCUSSION

The emergence of the COVID-19 pandemic has caused a significant occurrence of stress among the general population, but also among health professionals. Javadeker et al (2021) investigated the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of the general population and doctors where the occurrence of stress was observed in 38.46% of physicians, and further statistical analysis showed that a higher degree of stress was reported in physician compared to the general population (Javadekar et al, 2021). Healthcare professionals, primary physicians who work directly with patients suffering from COVID-19 are more exposed to more frequent development of mental health consequences during treatment and care for patients with COVID-19 (Rajkumar, 2020). Similar results were obtained in a study conducted in India among physicians working in hospitals with patients suffering from COVID-19, where a connection to perceived stress (Uvais et al, 2020) was observed. Based on the study performed by Das et al (2020) strong and moderate stress were reported at 37.4% respondents. The occurrence of strong and moderate stress was enhanced by work of six and more hours in the workplace (Das et al, 2020). The results of the mentioned research are correlated with the results of our research. The conducted study noted the perception of moderate stress in physicians due to the situation caused by the COVID-19 pandemic. Stress values from low to extremely high levels of stress have been reported by physicians. As a result of the work of physicians at the departments and contacts with patients suffering from COVID-19, and the lack of protective equipment, the emergence of post-traumatic stress disorder occurred. In the study of Emre et al (2021) they recorded the occurrence of posttraumatic stress disorder in 40 physicians out of a total of 225 physicians who participated in the study (Emre et al, 2021). Based on the mentioned studies, it is noted that the COVID-19 pandemic has had a significant impact on the mental health of the employed physicians, and that in this way, each health facility management should focus on procedures for providing support to physicians with a view to preserving mental health (Galbraith et al, 2021). Previous virus phenomena have left consequences for health workers, both physical health and mental health. The most common consequences that were reported during the occurrence, but also a few years after the onset of the virus are: symptoms of posttraumatic stress, combustion, depression and anxiety (Muller et al, 2020). Studies conducted during the COVID-19 pandemic that have studied the impact on the mental health of all health workers, testify to the same consequences. One such study conducted in Asia in 2021 dealt with the study of the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of health workers and staff. The emergence of mental stress, insomnia, depression, fear, anxiety, and exhaustion are just some of the many possible negative predictors that can influence the safety of the patient himself, but also the health worker (Thatrimontrichai et al, 2021). Similar data were obtained in a large survey conducted in Italy, conducted by Lasalvia et al (2020) involving a total of 2,195 health

workers. Of the total number of respondents, 62.3% reported traumatic experiences that were associated with the development of the COVID-19 pandemic. The study found there was a greater tendency to develop psychopathological consequences primary in nurses, but also all other health professionals who are directly involved in working with patients with COVID-19 (Lasalvia et al, 2020). In the research we conducted, a perception of moderate stress in medical workers was observed (laboratory technician, pharmaceutical technician, therapist, radiologist, anesthesiologist, etc.) as well as with nurses. However, the nurses pointed out that they feel able to cope with the situations that must be done to monitor a possible infection, but that they can almost never completely control the situation related to the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic requires the engagement of one nurse to treat several patients at once. In such a way, nurses deviate from the daily usual mode of work. In his research, Gordon et al (2021) point out that mental health consequences occur in nurses as a result of increased care for patients diagnosed with COVID-19 (Gordon et al, 2021). The same results were obtained in a 2020 study in China, where respondents expressed a high degree of mental burden, which occurred in particular in nurses, but also other medical workers who have been treated with patients with COVID-19 (Lai et al, 2020). Among health professionals, there is a significant role for pharmacists. The role of pharmacists is most important due to the provision of proper information on measures to prevent the spread of coronavirus infection, on the proper use of drugs, to whom to turn for professional assistance, etc. (Novak et al, 2021). The COVID-19 pandemic has also caused stress among pharmacists due to the high risk of coronavirus infection and increased business engagement (Elbeddini et al, 2020). In addition to pharmacists employed in pharmacies, stress is also reported among pharmacists employed in hospitals. A study conducted by Wu et al (2021), pointed out that stress at work is confirmed by as many as 60% hospital pharmacists. Pharmacists with a higher professional title, and aged between 31-35, marked the occurrence of stress at work higher than other pharmacists (Wu et al, 2021). A higher level of stress was also reported in a study conducted in Serbia by Jovicic-Bata et al (2021) among pharmacists employed in pharmacies (Jovicic-Bata et al, 2021). In the mentioned study, 93.1% respondents believe that work in pharmacies has become more complex with the appearance of the COVID-19 pandemic. As a result, 68.9% of respondents became more worried and burdened about how to preserve their health and the health of their families. Such a situation has led to pharmacists marking a higher level of stress (Jovicic-Bata et al, 2021). The obtained results of our research among pharmacists indicate that moderate-intensity stress has also been present as a result of the development of the COVID-19 pandemic, where pharmacists perceive high-level stress as well as low-level stress. Jovicic-Bata et al (2021) in their research highlight the importance of preparing a stronger health system in order to lead to a reduction in stress at work through a new reorganization of pharmaceutical activities and roles (Jovicic-Bata et al, 2021). By conducting regular checkups of health professionals involved in working with patients with COVID-19, and health workers whose scope of work extended due to the COVID-19 pandemic, as well as constant assessments of stress in the workplace enable the prevention of the impact of stress on mental health (Das et al, 2020). This research has particular importance to draw attention to all policy makers and health care leaders to provide protection to all healthcare professionals to enable the proper provision of health care for their patients.

## 5. CONCLUSION

The emergence of the COVID-19 pandemic has caused stress development in all health workers. In all categories of health workers, moderate stress was perceived, and all respondents experienced occasional experience of stress in the workplace, regardless of the position in which health workers were engaged during the COVID-19 pandemic. The existence of differences in responses between nurses and pharmacists and other medical workers, nurses highlighted the ability to cope with situations that must be made to monitor a possible infection. Differences were identified between nurses and medical workers, where nurses pointed out that they could almost never fully control the situation related to the COVID-19 pandemic. Stress among healthcare workers needs to be monitored during the pandemic, but also after the pandemic, as stress causes long-term consequences for mental health. Given that the COVID-19 pandemic continues to draw increased engagements of all health workers, the long-term impact of stress on health workers will be known in the future.

## FUNDING

This work did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts of interest to declare by any of the authors of this study.

**REFERENCES**

Campo-Arias, A., Pedrozo-Cortés, M. J., & Pedrozo-Pupo, J. C. (2020). Pandemic-Related Perceived Stress Scale of COVID-19: An exploration of online psychometric performance. Escala de estrés percibido relacionado con la pandemia de COVID-19: una exploración del desempeño psicométrico en línea. *Revista Colombiana de psiquiatria (English ed.)*, 49(4), 229–230. https://doi.org/10.1016%2Fj.rcp.2020.05.005

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 24(4), 385–396.

Das, A., Sil, A., Jaiswal, S., Rajeev, R., Thole, A., Jafferany, M., & Ali, S. N. (2020). A Study to Evaluate Depression and Perceived Stress Among Frontline Indian Doctors Combating the COVID-19 Pandemic. *The primary care companion for CNS disorders*, 22(5), 20m02716. https://doi.org/10.4088/PCC.20m02716

Elbeddini, A., Wen, C. X., Tayefehchamani, Y., & To, A. (2020). Mental health issues impacting pharmacists during COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 13, 46. https://doi.org/10.1186/s40545-020-00252-0

Emre, N., Edirne, T., Ozsahin, A., & Kulceler, M. F. (2021). Assessment on risk and stress of resident doctors during the COVID-19 pandemic. *Journal of infection in developing countries*, 15(8), 1080-1085. https://doi.org/10.3855/jidc.14877

Galbraith, N., Boyda, D., McFeeters, D., & Hassan, T. (2021). The mental health of doctors during the COVID-19 pandemic. *BJPsych bulletin*, 45(2), 93-97. https://doi.org/10.1192/bjb.2020.44

Gordon, J. M., Magbee, T., & Yoder, L.H. (2021). The experiences of critical care nurses caring for patients with COVID-19 during the 2020 pandemic: A qualitative study. *Applied nursing research: ANR*, 59, 151418. https://doi.org/10.1016/j.apnr.2021.151418

Jovičić-Bata, J., Pavlović, N., Milošević, N., Gavarić, N., Goločorbin-Kon, S., Todorović, N., &
Lalić-Popović, M. (2021). Coping with the burden of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study of community pharmacists from Serbia. *BMC Health Services Research*, 21(1), 304. https://doi.org/10.1186/s12913-021-06327-1

Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., Wu, J., Du, H., Chen, T., Li, R., Tan, H., Kang, L., Yao, L., Huang, M., Wang, H., Wang, G., Liu, Z., & Hu, S. (2020). Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*., 3(3):e203976. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976

Lakhan, R., Agrawal, A., & Sharma, M. (2020). Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress during COVID-19 Pandemic. *Journal of neurosciences in rural practice*, 11(4), 519-525. https://doi.org/10.1055/s-0040-1716442

Lasalvia, A., Bonetto, C., Porru, S., Carta, A., Tardivo, S., Bovo, C., Ruggeri, M., & Amaddeo, F. (2020). Psychological impact of COVID-19 pandemic on healthcare workers in a highly burdened area of north-east Italy. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 30, e1. https://doi.org/10.1017/S2045796020001158

Muller, A. E., Hafstad, E. V., Himmels, J. P. W., Smedslund, G., Flottorp, S., Stensland, S. Ø., Stroobants, S., Van de Velde, S., & Vist G. E. (2020). The mental health impact of the covid-19 pandemic on healthcare workers, and interventions to help them: A rapid systematic review. *Psychiatry Res*, 293:113441. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113441

Novak, H., Tadić, I., Falamić, S., & Ortner Hadžiabdić, M. (2021). Pharmacists' role, work practices, and safety measures against COVID-19: A comparative study. *Journal of the American Pharmacists Association*, 61(4), 398-407. https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.03.006

Pallant, J. (2010). SPSS Survival Manual: A Step by Step Guide to Data Analysis Using SPSS. Maidenhead: Open University Press/McGraw-Hill.

Javadekar, A., Javadekar, S., Chaudhury, S., & Saldanha, D. (2021). Depression, anxiety, stress, and sleep disturbances in doctors and general population during COVID-19 pandemic. *Industrial psychiatry journal*, 30(Suppl1), S20-S24. https://doi.org/10.4103/0972-6748.328783

Rajkumar, R. P. (2020). COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian journal of psychiatry*, 52, 102066. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066

Robillard, R., Saad, M., Edwards, J., Solomonova, E., Pennestri, M. H., Daros, A., Veissière, S.P.L., Quilty, L., Dion, K., Nixon, A., Phillips, J., Bhatla, R., Spilg, E., Godbout, R., Yazji, B., Rushton, C., Gifford, W. A., Gautam, M., Boafo, A., Swartz, R., & Kendzerska, T. (2020). Social, financial and psychological stress during an emerging pandemic: observations from a population survey in the acute phase of COVID-19. *BMJ Open*, 10(12), e043805. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043805

Šimić, M. (2017). Measures of data asymmetry [Graduate thesis]. Zagreb: University of Zagreb, Faculty of Science. Available from: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:309355. Accessed: 29.03.2022

Thatrimontrichai, A., Weber, D.J., & Apisarnthanarak, A. (2021). Mental health among healthcare personnel during COVID-19 in Asia: A systematic review. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 120(6), 1296-1304. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.01.023

Uvais, N. A., Shihabudheen, P., & Hafi, N. (2020). Perceived Stress and Stigma Among Doctors Working in COVID-19-Designated Hospitals in India. *The primary care companion for CNS disorders*, 22(4), 20br02724. https://doi.org/10.4088/pcc.20br02724

WHO. R&D Blueprint: World Health Organization; 2020. COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global Research and Innovation Forum: Towards a Research Roadmap; pp. 1–7. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum. Accessed: 10.02.2022.

Wu, J., Cai, J., Fang, M., Wang, Y., & Xu, F. (2021). Young hospital pharmacists' job stress and career prospects amidst the COVID-19 pandemic in China. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 14(1), 66. https://doi.org/10.1186/s40545-021-00355-2

# ANALYSIS OF SOFTWARE SOLUTIONS FOR THE MANIPULATION AND PROCESSING OF IMAGING NEUROLOGICAL NUCLEAR MEDICINE STUDIES

**Aleksandra Kerleta- Hadziahmetovic**
Faculty of Medicine, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, kerletaaleksandra@gmail.com
**Miran Hadžiahmetovic**
Faculty of Medicine, University of Sarajevo, Clinic for Nuclear Medicine and Endocrinology, Clinical Center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, miran1989@gmail.com,
**Marko Tvrtković**
Electrotechnical Faculty, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, tvrtkovic.marko@ gmail.com
**Selma Agić- Bilalagić**
Clinic for nuclear medicine and endocrinology, Clinical center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
**Šejla Cerić**
Clinic for nuclear medicine and endocrinology, Clinical center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
**Amila Bašić**
Clinic for nuclear medicine and endocrinology, Clinical center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
**Ajla Arnautović- Halimić**
Clinic for nuclear medicine and endocrinology, Clinical center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
**Sadžida Begović- Hadžimuratović**
Clinic for nuclear medicine and endocrinology, Clinical center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
**Amela Begić**
Clinic for nuclear medicine and endocrinology, Clinical center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

**Abstract:** Nowadays nuclear medicine studies take an important place in diagnosticevaluation ofpatients with neurological desieses. Unlikeradiological methods, that give us insight in morfology, nuclear medicine studiescan be used for functionalexamination of nervous system. Usingnuclear medicine methods we can test efficiency, transport, binding to receptors or efectivness of new experimentalneurologicalmedications.
Methods: Program IBM SPSS Statistics 22.0v for MacOS was used for statisticanalyses. Vriables were dividedintosixgroups. Firstgroupcontains of DICOM readers, general imaging, DICOM applications, nuclear medicine software, PACS work stations and radiation protection programs. According to data, parametric and nonparametrictests, as methods of descriptivestatistic, were used for statisticanalysis.
Results: The studyincluded 88 programs: 33 DICM readers (31,4%), 5 general imaging (4,8%), 9 DICOM applications (8,6%), 30 nuclear medicine studies (28,6%), 9 PACS work stations (8,6%) and 2 radiation protection pograms (1,9%). From all analysed programs 36 (34,3%) were for Windows, 1 (1%) for Linux, 6 (5,7%) for MacOS, 5 (4,8) were based on multiplatform intrgration for Windows and Linux, and 32 (30,5%) for Windows, Linux and Mac OS integrated multiplatforms. From all software solutions that were analysed, PACS integration had 29 (27,6%) programs and 53 (50,5%) did not have PACS integration.DICOM integration had 77 (73,3%) programs and 5 (4,8%) programs did not have DICOM integration. HL7 integration had 37 (35,2%) programs and 45 (42,9%) did not have HL7 integration. 52 (49.5%) programs did not have a special purpose, while 30 (28.6%) had a special purpose. Reconstructions performed during image reconstruction are filtered back projection ( FBP ) 1 (16.7%), OSEM3D 1 (16.7%) and Flash3D 1 (16.7%). The filters that were used during the reconstruction were the following and Hanning filter 1 (16.7%), Gauss filter 3 (50.0%), unknown was 1 (16.7%), Chang and Butterworth 1 (16.7%). 76 (72.4%) programs had formats for selecting different export from the system, while 6 (5.7%) did not have this possibility . 42 (40%) programs had film export formats, while 35 (33.3%) programs did not, 4 (3.8%) programs were unknown. 34 (32.4%) programs had support for multiple monitors , while 45 (42.9%) programs did not, while

3 (2.9%) programs did not have support. 74 (70.5%) programs had a cine function, while 8 (7.6%) did not have a cine function. 69 (65.7%) had a reference line, while 13 (12.4%) did not have a reference line. Of the total number of programs, 81 (100%) are free, 53 (50.5%) programs are free, while 25 (23.8%) programs are shareware, and the status of 1 (1.0%) program is unknown.
Conclusion : Iterative reconstruction is one of the most frequently used reconstructions in nuclear medicine for neurological diagnostic. It is combined with Gaussian, Hanning or Butterworth algorithms for study processing. In the future , nuclear medicine studies will probably be integrated into the Cloud environment , where only the hardware components of processing workstations can be a limiting factor in neurological nuclear medicine reconstructions.
**Keywords :** nuclear medicine, neurology, reconstruction, filters, diagnostic methods.

## 1. INTRODUCTION

Nowadays nuclear medicine studies take an important place in diagnostic evaluation of patients with neurological desieses. Unlike radiological methods, that give us insight in morfology, nuclear medicine studies can be used for functional examination of nervous system. Using nuclear medicine methods we can test efficiency, transport, binding to receptors or efectivness of new experimental neurological medications.(Akdemir & Atay Kapucu, 2016)
Today, all searches are archived in "picture archiving and communication systems" (PACS), and their connection, analysis and processing are also done via workstations. (Grosser et al., 2015)
Medical image, that represents structure and function of specific anatomical region, is build from basic elements called pixels or voxels. Role of this basic elements is to represent a numerical value in a certain space. The number of pixels used to display the field of a certain image modality represents an impression of an anatomical function. The number of pixels is important for the acquisition protocol, reconstruction and eventual post-processing.
Medical image formats can be divided into two categories. The first category represents a format that can be generally used in displaying a radiological image, such as e.g. DICOM. Other formats are made for post-processing of medical images, such as e.g. Analyze, Nifty and Mint. Medical formats are typically stored using one of these two configurations.
Two formats that are most often used in nuclear medicine are Interfile and DICOM . Interfile was developed as part of the European program for the exchange of phantom quality images and is one of the most widely distributed formats used by all major manufacturers of nuclear medical devices./ In addition to being an image format, the Dicom format also functions as an Internet TCP/IP protocol in medical image communication. Due to its multifunctionality, DICOM has become a standard not only in radiology and nuclear medicine, but also in other branches of medical imaging.
The problem of displaying dynamic studies, flow phases, as well as multi-energy acquisition, imaging in multiple layers, which are less commonly used in conventional radiological imaging, while they are standardly used in neurological studies. For this reason, PACS systems do not correctly display nuclear medicine studies due to non - implementation in an appropriate manner .

## 2. OBJECTIVES

Some manufacturers also put their private lens elements in the DICOM file in order to achieve maximum compatibility with their image processing software. Nuclear medicine uses the Nuclear Medicine Information Documentation Definition (NM IOD) which is part of the DICOM standard. PET uses a different PET IOD section of the DICOM standard. Manufacturers of PACS systems (vendors) who have not specified or determined and implemented part of the standard have problems with storing and displaying part of the studies.
The aim of the paper is to present all the current software solutions that are on the market at the time of writing the paper and their compatibility in the manipulation of neurological nuclear medicine studies.

## 3. METHODS

Study was conducted from 1.1.2020. until 1.1.2022. Referented databases as PubMed, Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane Library, PubMed Central (PMC), UpToDate and official websites on information related to software solutions intended for the analysis of imaging nuclear medicine studies in neurology were included in the study.
A database was created in MySQL, in which all data downloaded from the Internet were entered. The following variables were analyzed : the name of the program, the version of the last upgrade, the operating system for which they are intended, the development environment in which they were written , whether the interface is web-based, whether the application has a website, whether it has support house for PACS and DICOM format, as well as the HL7 standard, special purpose software, documentation, image export formats, film export formats, ease of use of

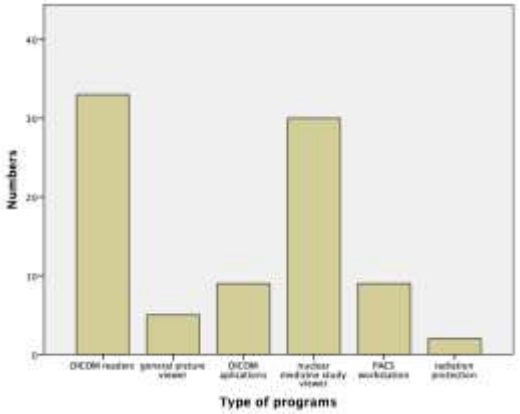
the program, special features of the program, support for multiple monitors , cine functions, having a reference line, whether it has a browser, a browser with a processing or analyzing processor , the type of reconstruction and the price of the software.

Statistical analysis was performed in the program IBM SPSS Statistics 22.0v for MacOS. The variables are divided into 6 groups. The first group is DICOM readers , general imaging , DICOM applications, nuclear medicine software, PACS workstations and programs for radiation protection. The analysis was carried out using the methods of descriptive statistics, during which the statistical methods of parametric or non-parametric tests were applied , depending on the type of data.

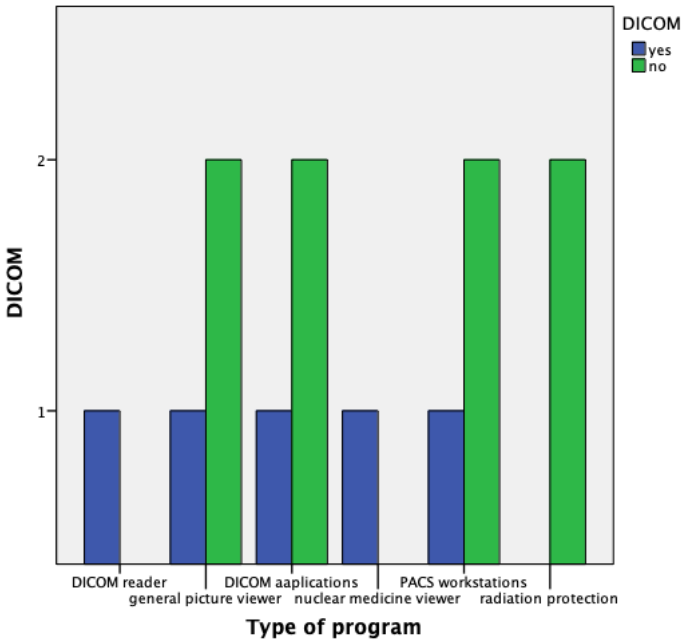
**4.RESULTS**

A total of 88 programs were analyzed. DICOM readers were 33 ( 31.4 %), general image display 5 (4.8%), DICOM applications 9 (8.6%), display of nuclear medicine studies 30 (28.6%). PACS workstations 9 (8.6%) and radiation shielding programs 2 (1.9%) of the tested programs.

***Chart 1: Type of program***



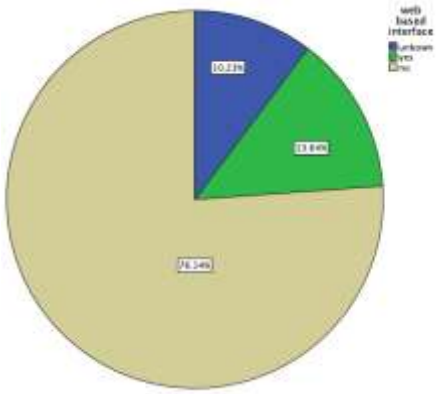

***Graph 2: Representation of programs compatible with the DICOM format***




Of the total number of analyzed programs based on the Windows environment , there were 36 (34.3%), for Linux 1 (1.0%), MacOS 6 (5.7%), multiplatform integration for Windows and Linux 5 (4.8%), while multiplatform integration for Windows, Linux and MacOS amounted to 32 (30.5%) programs. There is a statistically significant

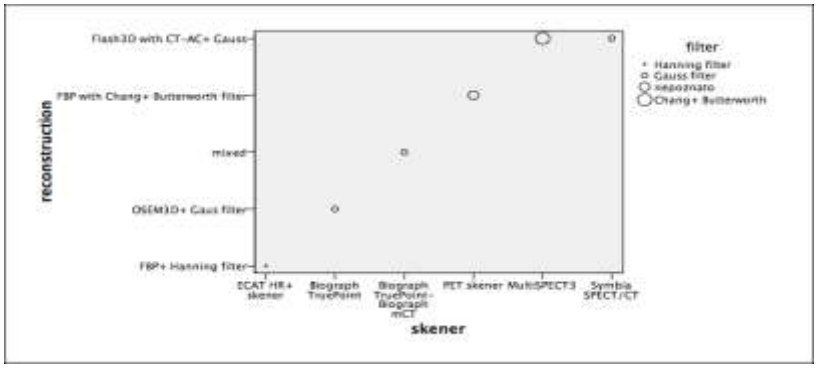
difference in the frequency of program type and DICOM compatibility for study processing between the observed groups [$\chi^2$ (88)=37,222, P<0.05] .The results of research on the representation of the development environment in which the software package was developed gave the following data : 50 (47.6%) programs were unknown, Java 16 (15.2%), Python 2 (1.9%), C++ 3 ( 2.9%), ActiveX1 (1.0%), C 2 (1.9%), C 2 (1.9%), GTX+ 1 (1.0%), Delphi 1 (1.0%), Cocoa 1 (1.0%), OpenGl 1 (1.0% ), XCode 1 (1.0%), Perl 1 (1.0%), a combination of Java, Python, C++, C#, R, Ruby, Tel was 2 (1.9%), Java, Python, C++ 2 (1.9%) , C++, C, Fortran, Ruby, Java, Tel, ActiveX amounted to 1 (1.0%) of the total number of programs. There is no statistically significant difference in the correlation between the development environment and PACS capabilities between the observed groups [$\chi^2$ (88)=20.972, P>0.05].
The total number of software packages that had a web-based interface is shown in the following data : 9 (8.6%) were unknown, 12 (11.4%) had, while 67 (63.8%) did not have a web -based interface. There is a statistically significant difference in the correlation between the operating system and the web-based interface between the observed groups [$\chi^2$ (88)=43,232, P<0.05] .

***Chart 2: Web- based frontends***




80 (76.2%) programs had an active manufacturer's website , while 8 (7.6%) did not have a manufacturer 's website . There is no statistically significant difference in the correlation between the price of the software solution and website maintenance between the observed groups [$\chi^2$ (88)=1.448, P>0.05].
Of the total number of software solutions , 29 (27.6%) programs had PACS integration, while 53 (50.5%) did not have PACS integration. There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and PACS implementation between the observed groups [$\chi^2$ (88)=24.686, P>0.05].
77 (73.3%) programs had DICOM integration, while 5 (4.8%) did not have DICOM integration. There is a statistically significant difference in the correlation between the type of program and the DICOM interface between the observed groups [$\chi^2$ (88)=37.222, P<0.05] .
37 (35.2%) programs had HL7 integration, while 45 (42.9%) did not have HL7 integration. There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and the HL7 standard between the observed groups [$\chi^2$ (88)=11.045, P>0.05].
52 (49.5%) programs did not have a special purpose, while 30 (28.6%) had a special purpose. There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and the special purpose between the observed groups [$\chi^2$ (88)=9.861, P>0.05].

***Figure 3: Software display and reconstruction filter integration***



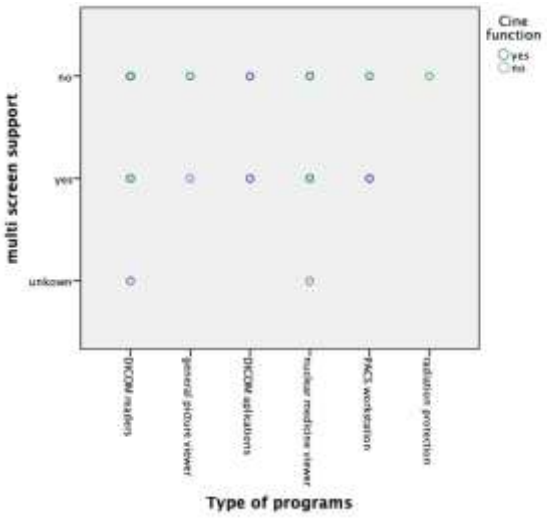
Of the total number of programs that were researched , 6 of them (100%) have information about the image reconstruction software solution and the filters they use. Biograph TruePoint 1 (16.7%), ECAT HR 1 (16.7%), ECD SPECT 1 (16.7%), Florbetapir PET 1 (16.7%), HMPAO SPECT 1 (16.7%) and mCT 1 (16.7%) were investigated. . There is no statistically significant difference in the correlation between the scanner used for recording and the filters used in the reconstruction between the observed groups [$\chi^2$ (88)=18,000, P>0.05].

ECAT HR+ 1 (16.7%), Biograph TruePoint 1 (16.7%), Biograph mCT 1 (16.7%), PET scanner 1 (16.7%), MultiSpect 1 (16.7%), Symbia 1 ( 16.7%) were used.

Reconstructions performed during image reconstruction are filtered back projection ( FBP ) 1 (16.7%), OSEM3D 1 (16.7%) and Flash3D 1 (16.7%). The filters that were used during the reconstruction were the following and Hanning filter 1 (16.7%), Gauss filter 3 (50.0%), unknown was 1 (16.7%), Chang and Butterworth 1 (16.7%). There is no statistically significant difference in the correlation between the scanner used for recording and the reconstruction algorithm between the observed groups [$\chi^2$ (88)=24,000, P>0.05].

76 (72.4%) programs had formats for selecting different export from the system, while 6 (5.7%) did not have this option . 42 (40%) programs had film export formats, while 35 (33.3%) programs did not, 4 (3.8%) programs were unknown.

***Chart 4: Program type and support for multiple monitors when interpreting***




40 programs had support for multiple monitors , while 45 (42.9%) programs did not, while 3 (2.9%) programs did not have support. There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and support for multiple monitors between the observed groups [$\chi^2$ (85)=8.625, P>0.05].

74 (70.5%) programs had a cine function, while 8 (7.6%) did not have a cine function. 69 (65.7%) had a reference line, while 13 (12.4%) did not have a reference line. There is a statistically significant difference in the correlation between the type of program and the Cina function between the observed groups [$\chi^2$ (88)=20.522, P<0.05] . There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and the reference line of the observed groups [$\chi^2$ (85)=12.566, P>0.05].

77 (73.3%) programs had the browser implemented, while 5 (4.8%) had no implementation. There is a statistically significant difference in the correlation between the type of program and browser between the observed groups [$\chi^2$ (88)=34.353, P<0.05] . The browser with a radiological processor had 23 (21.9%) programs. while 57 (54.3%) did not have this function. There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and the browser with the radiological processor between the observed groups [$\chi^2$ (85)=5.056, P>0.05] browser with an editing processor , while (53.3%) did not have this function. There is no statistically significant difference in the correlation between the type of program and browser with editing processor between the observed groups [$\chi^2$ (85)=9.596, P>0.05].

Out of the total number of programs, 81 (100%) are free, 53 (50.5%) programs are free, while 25 (23.8%) programs are shareware, the status of 1 (1.0%) program is unknown.

**5. DISCUSSION**

The methods of nuclear medicine began to use in neurology with the development of new radiotracers applicable in brain visualization. Currently, more than 200 radiopharmaceuticals have been synthesized, and using them it is possible to obtain unique information about glucose metabolism, various amino acids, fatty acids, DNA synthesis, perfusion, cell proliferation, the degree of their hypoxia, accumulation of β -amyloid, tau protein, dopamine metabolism , acetylcholine and other neurotransmitters. (Granov, Tyutin, & Stanzhevskii, 2012)

Displaying and analyzing such studies requires a specific workstation. Nuclear medicine workstations are not sufficiently represented in the world due to the small number of institutions that can do research. Brain research and neurophysiological tests are performed by a small number of institutions. Vendors/producers who produce the devices provide , along with the gamma camera itself, one or more workstations that work with the device in the form of a viewer or complete studio processing. Their cost of $ 25,000 for a partial study processing software solution or $50,000 for a full software solution is a large expense for nuclear medicine centers. Most of the users prefer the solutions they received with the purchased device . (Barbaras, Tal, Palmer, Parker, & Kolodny, 2007)

Image fusion in SPECT/CT and PET/CT studies are important in neurological studies, as they show the molecular structure of the brain in addition to anatomical structures. Brain research today cannot be imagined without PET/CT and SPECT/CT hybrid machines. Image fusion depends on the vendor that supplied the machine, so the interpretation of the study depends on the used algorithm.(Harmon et al., 2020)

Our research showed that out of the total number of 81 (100%) programs, 53 (50.5%) programs are free, while 25 (23.8%) programs are shareware, and the status of 1 (1.0%) program is unknown. This information is matched with the relevant databases on the pricing and payment model of software solutions .

The results of the research show that a complete software solution has a high price for the entire software package, and that a partial software solution does not meet all the needs of the user. Free software packages are closely related to research centers and their programming teams in case of software and integration problems. Most programs offer (Barbaras et al., 2007; Escott & Rubinstein, 2003)

Of the total number of software solutions , 29 (27.6%) programs had PACS integration, while 53 (50.5%) did not have PACS integration. 77 (73.3%) programs had DICOM integration, while 5 (4.8%) did not have DICOM integration. 37 (35.2%) programs had HL7 integration, while 45 (42.9%) did not have HL7 integration. 52 (49.5%) programs did not have a special purpose, while 30 (28.6%) had a special purpose. This data coincides with statistical data from world databases.

Our research has shown that the practice of vendors/manufacturers is to integrate their functions into software packages and in this way enable full compatibility on their devices . (Park, 2022)All manufacturers of software solutions that do not have hardware components provide some study storage function in the form of a PACS system. (Escott & Rubinstein, 2003; Grosser et al., 2015; Larobina & Murino, 2014)

Of the total number of analyzed programs based on the Windows environment , there were 36 ( 34.3 %), for Linux 1 (1.0%), MacOS 6 (5.7%), multiplatform integration for Windows and Linux 5 (4.8%), while multiplatform integration for Windows, Linux and MacOS amounted to 32 (30.5%) programs.

Most of the software solutions are based on the Windows environment , because it is the most represented in the world. However, the question arises as to whether it is a high-quality solution due to its spread and the shortcomings it contains , such as viruses or system upgrades that are more common on this platform. (Langer, Charboneau, & French, 2010; Lo Presti et al., 2015)

The results of research on the representation of the development environment in which the software package was developed gave the following data: 50 ( 47.6 %) programs were unknown, Java 16 (15.2%), Python 2 (1.9%), C++ 3 ( 2.9%), ActiveX1 (1.0%), C 2 (1.9%), C 2 (1.9%), GTX+ 1 (1.0%), Delphi 1 (1.0%), Cocoa 1 (1.0%), OpenGl 1 (1.0% ), XCode 1 (1.0%), Perl 1 (1.0%), the combination of Java, Python, C++, C#, R, Ruby, Tel was 2 (1.9%), Java, Python, C++ 2 (1.9%) , C++, C, Fortran, Ruby, Java, Tel, ActiveX amounted to 1 (1.0%) of the total number of programs.

Recently, most software solutions are written with universal code, so that it is portable for several different platforms . Research has shown that in this way the manufacturer saves money and enables " cleaner " program code as well as a cross - platform option of using their software. (Barra, Barra, & Sobrinho, 2010; Lo Presti et al., 2015)

The total number of software packages that had a web-based interface is shown in the following data : 9 (8.6%) were unknown, 12 (11.4%) had, while 67 (63.8%) did not have a web-based interface .

Research has shown that web-based user interfaces are modern these days , as well as Cloud -based applications that can be used by research teams independently of each other. (Luo, Jiang, & Zhuang, 2009)

Neurological nuclear medicine research and conventional tests are mostly related to software solutions that are needed for complete interpretation of the studies. Our research obtained the following information : out of the total number of programs that were researched , 6 of them (100%) have information about the image reconstruction

software solution and the filters they use. Biograph TruePoint 1 (16.7%), ECAT HR 1 (16.7%), ECD SPECT 1 (16.7%), Florbetapir PET 1 (16.7%), HMPAO SPECT 1 (16.7%) and mCT 1 (16.7%) were investigated. .
Scaner who was used were ECAT HR+ 1 (16.7%), Biograph TruePoint 1 (16.7%), Biograph mCT 1 (16.7%), PET scanner 1 (16.7%), MultiSpect 1 (16.7%), Symbia 1 ( 16.7%).
Research has shown that nuclear medicine plays a major role in proving brain death, epilepsy , Parkinson's disease, as well as researching the effects of new medications. Segmental reconstruction is important when researching medications, because based on reconstruction methods, for example, the binding of the medication at the receptor can be monitored.(Zaharchuk & Davidzon, 2021)
Dementia and Parkinsonism studies are the most frequently used nuclear medicine methods in neurology. Both diseases represent an important social and medical issue due to the increasing prevalence of the disease in the world. In addition to the metabolic state, anatomical localization is also important for research. (Granov et al., 2012; Seifert, Weber, Kocakavuk, Rischpler, & Kersting, 2021)
Segmental reconstruction is important for the appropriate display of anatomical structures during interpretation. (Costa, Pilowsky, & Ell, 1999), (Bruyant, 2002; Frey, Humm, & Ljungberg)So the software solutions use the following filters and reconstructions: filtered back projection ( FBP ) 1 (16.7%), OSEM3D 1 (16.7%) and Flash3D 1 (16.7%). The filters that were used during the reconstruction were the following and Hanning filter 1 (16.7%), Gauss filter 3 (50.0%), unknown was 1 (16.7%), Chang and Butterworth 1 (16.7%).
76 (72.4%) programs had formats for selecting different export from the system, while 6 (5.7%) did not have this option . 42 (40%) programs had film export formats, while 35 (33.3%) programs did not, 4 (3.8%) programs were unknown. 74 (70.5%) programs had a cine function, while 8 (7.6%) did not have a cine function. 69 (65.7%) had a reference line, while 13 (12.4%) did not have a reference line.
When we talk about image viewers , it is important to mention the C INE function and the reference line, which is important when interpreting the image fusion of SPECT /PET images with MRI or CT. (Akdemir & Atay Kapucu, 2016; Fatima & Zaman, 2017; Langer et al., 2010)
It should be noted that hypometabolism in the parietal and temporal regions of the associative cortex is not typical of dementia. Comparison of anatomical structures with functional metabolic ones is very important. (Granov et al., 2012)The integration of these two functions is very important when interpreting the findings. 77 (73.3%) programs had the browser implemented, while 5 (4.8%) had no implementation. The browser with a radiological processor had 23 (21.9%) programs, while 57 (54.3%) did not have this function. 26 (24.8%) programs had a browser with an editing processor , while (53.3%) did not have this function.

## 6. CONCLUSION

Nuclear medicine is represented for functional tests in neurological studies. Research into epilepsy, Parkinson's disease or dementia cannot be done without iterative reconstruction. It is combined with Gaussian, Hanning or Butterworth algorithms for study processing. Image fusion with CT or MRI scans provides insight not only at the molecular level, but also into anatomical changes in the brain structure.
In a future, nuclear medicine studies will probably be integrated into the Cloud environment, where only the hardware components of processing workstations can be a limiting factor in neurological nuclear medicine reconstructions.

## REFERENCES

Akdemir, Ü. Ö., & Atay Kapucu, L. Ö. (2016). Nuclear Medicine Imaging in Pediatric Neurology. *Molecular Imaging And Radionuclide Therapy, 25*(1), 1-10. doi:10.4274/mirt.49389

Barbaras, L., Tal, I., Palmer, M. R., Parker, J. A., & Kolodny, G. M. (2007). Shareware program for nuclear medicine and PET/CT PACS display and processing. *AJR Am J Roentgenol, 188*(6), W565-568. doi:10.2214/ajr.06.1058

Barra, F. R., Barra, R. R., & Sobrinho, A. B. (2010). Freeware medical image viewers: can we rely only on them? *Radiologia Brasileira, 43*(5), 313-318.

Bruyant, P. P. (2002). Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT. *Journal Of Nuclear Medicine: Official Publication, Society Of Nuclear Medicine, 43*(10), 1343-1358.

Costa, D. C., Pilowsky, L. S., & Ell, P. J. (1999). Nuclear medicine in neurology and psychiatry. *Lancet (London, England), 354*(9184), 1107-1111.

Escott, E. J., & Rubinstein, D. (2003). Free DICOM image viewing and processing software for your desktop computer: what's available and what it can do for you. *RadioGraphics, 23*(5), 1341-1357. doi:10.1148/rg.235035047

Fatima, N., & Zaman, M. U. (2017). Nuclear Medicine Imaging in Emergency Room and Priority Clinical Decision Making. *J Coll Physicians Surg Pak, 27*(4), 197-199. doi:2588

Frey, E. C., Humm, J. L., & Ljungberg, M. Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Semin Nucl Med, 42*(3), 208-218. doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.11.003

Granov, A. M., Tyutin, L. A., & Stanzhevskii, A. A. (2012). The Application of Nuclear Medicine Imaging in Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. *Annals of the Russian academy of medical sciences, 67*(9), 13-18. doi:10.15690/vramn.v67i9.401

Grosser, O. S., Kupitz, D., Ruf, J., Czuczwara, D., Steffen, I. G., Furth, C., . . . Amthauer, H. (2015). Optimization of SPECT-CT Hybrid Imaging Using Iterative Image Reconstruction for Low-Dose CT: A Phantom Study. *PLoS One, 10*(9), e0138658. doi:10.1371/journal.pone.0138658

Harmon, S. A., Sanford, T. H., Xu, S., Turkbey, E. B., Roth, H., Xu, Z., . . . Turkbey, B. (2020). Artificial intelligence for the detection of COVID-19 pneumonia on chest CT using multinational datasets. *Nature Communications, 11*(1), 4080. doi:10.1038/s41467-020-17971-2

Langer, S., Charboneau, N., & French, T. (2010). DCMTB: a virtual appliance DICOM toolbox. *J Digit Imaging, 23*(6), 681-688. doi:10.1007/s10278-009-9230-8

Larobina, M., & Murino, L. (2014). Medical Image File Formats. *J Digit Imaging, 27*(2), 200-206. doi:10.1007/s10278-013-9657-9

Lo Presti, G., Carbone, M., Ciriaci, D., Aramini, D., Ferrari, M., & Ferrari, V. (2015). Assessment of DICOM Viewers Capable of Loading Patient-specific 3D Models Obtained by Different Segmentation Platforms in the Operating Room. *J Digit Imaging, 28*(5), 518-527. doi:10.1007/s10278-015-9786-4

Luo, Y., Jiang, L., & Zhuang, T. G. (2009). A grid-based model for integration of distributed medical databases. *J Digit Imaging, 22*(6), 579-588. doi:10.1007/s10278-007-9077-9

Park, J. E. (2022). Artificial Intelligence in Neuro-Oncologic Imaging: A Brief Review for Clinical Use Cases and Future Perspectives. *Brain Tumor Res Treat, 10*(2), 69-75. doi:10.14791/btrt.2021.0031

Seifert, R., Weber, M., Kocakavuk, E., Rischpler, C., & Kersting, D. (2021). Artificial Intelligence and Machine Learning in Nuclear Medicine: Future Perspectives. *Semin Nucl Med, 51*(2), 170-177. doi:https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.08.003

Zaharchuk, G., & Davidzon, G. (2021). Artificial Intelligence for Optimization and Interpretation of PET/CT and PET/MR Images. *Semin Nucl Med, 51*(2), 134-142. doi:https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.10.001

# DOCUMENTATION AS AN INTEGRAL PART OF QUALITY ASSURANCE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**Nikola Simonovski**
ALKALOID AD Skopje, N.Macedonia, ns.nixon@gmail.com
**Biljana Gjorgjeska**
University Goce Delchev, Faculty of Medical Sciences, N.Macedonia,
biljana.gorgeska@ugd.edu.mk

**Abstract:** The basic rules in any Good Manufacturing Practice indicate that the drug manufacturer must keep proper documentation and records. The documentation helps to build a detailed picture of the functioning of the processes within the pharmaceutical industry, and thus provides a basis for planning improvements that will be implemented in the future.
Good manufacturing practice (GMP), which is part of quality assurance, ensures that products are consistently manufactured and controlled according to quality standards and according to their intended use. Good manufacturing practice is primarily aimed at reducing risk when performing activities that are involved in pharmaceutical production and control. Good manufacturing practice is a regulatory requirement.
Regulatory bodies during their inspections of production sites, often spend a large part of the inspection time in the review of the documentation and records made by the manufacturer. Documentation provides the route for auditors to assess the overall quality of operations within a company and the final product.
Effective documentation makes good visualization of the quality assurance system. Clearly written procedures prevent errors resulting from spoken communication, and clear documentation permits tracing of activities performed. Documents must be designed, prepared, reviewed, and distributed with care and must be approved, signed, and dated by the appropriate competent and authorized persons.
Records must be kept at the time each action is taken and in such a way that all activities concerning the development, production and the quality control of products are traceable. Storage of critical records must at secure place, with access limited to authorized persons. The storage location must ensure adequate protection from loss, destruction, or falsification, and from damage due to fire, water, etc.
Good Documentation Practice (GDocP) is a pharmaceutical industry term. Good Documentation is an integral part of the Good Manufacturing Practice and it is essential for the integrity of data collection and reporting for supporting development, registrations, commercialization, and life-cycle management of pharmaceutical products. Documents are a mirror to show actual image of any pharmaceutical industry. Such measures that collectively and individually ensure documentation, whether paper or electronic, is attributable, legible, traceable, permanent, contemporaneously recorded, original and accurate.
'If it's not written down, then it didn't happen!'
**Keywords:** documents, records, Good Manufacturing Practice, Quality Assurance

## 1. INTRODUCTION

Documentation is key to compliance with Good Manufacturing Practice and provides traceability throughout development, production and quality control activities of the product. It provides evidence for auditors/inspectors to be able to assess the overall quality of operations within a company, as well as the final product.
Documentation is an integral part of the quality assurance system and as such is related to every aspect of Good Manufacturing Practice.
The goals of the documentation are:
- Establishing communication of information within the company,
- Proof of compliance with regulatory requirements/standards,
- Knowledge sharing among company employees,
- Spreading and preserving the experience within the organization. (Eudralex Volume 4, 2011)

## 2. MATERIALS AND METHODS

The paper presents literary data, which are analyzed and compared with real cases of creation, management and use of different types of documents within the pharmaceutical industry.

**3. DISCUSSIONS**

A document represents any information that needs to be controlled and maintained by the organization and the form/media in which it is contained (paper, electronic, photographic, etc.).

Documented information represents all significant data contained in documents and records/reports (on various media – mainly in electronic or paper form) which defines, describes and maintains the quality system and overall processes within the company.

Documents can be of internal or external origin (internal or external) and are the result of: regulatory requirements, requirements of implemented standards as well as documented information necessary for the operational functioning and effectiveness of the quality system. (WHO, 2014)

Regarding the way of using the documents, they are divided into two groups:

- Instructions (documents that define requirements, guidelines) and
- Records (documents that represent evidence of compliance with requirements).

*Hierarchy of the document system*

The company should provide a hierarchy of the document system. At the top of the pyramid should be all the regulatory documents that the company has to follow. All guidelines are represented here (EU GMP guideline, USFDA, ICH guidelines, PIC/S guidelines, etc.).

Immediately below them in the first level are the documents (eg the Quality Manual) which should provide the correct information for the company for the development, documentation and implementation of a quality system that will be in accordance with the applicable requirements and standards. All documents found at this level are applicable to all organizational units of the company.

At the next second level in the pyramid are documents (eg Quality Policy) that should establish guidelines at all levels of employees, with the aim of alignment and consistency between organizational units. This type of document should ensure the setting of quality objectives and the establishment of employee behavior in relation to quality. Standard operating procedures (SOPs) should be on the next level of the document hierarchy after quality policies. These types of documents provide specific "step by step" instructions that are created to ensure consistency of the process(es) they handle.

Third-level documents are usually specific to a certain organizational unit or a certain process.

The last level 4 of the pyramid contains documents with the highest specificity (eg batch records, forms, validation documentation). They are intended for a specific organizational unit, product, equipment or process. (Patel & Chotai, 2011)

*Site Master File*

The Site Master File is a document that the regulatory authorities require for review, in order to familiarize themselves with the company before conducting an inspection on it. This document was prepared by the drug manufacturer and presents a description of the company and its activities from the perspective of Good Manufacturing Practice.

This main site/plant document is a regulatory requirement that is explicitly described as a requirement in Chapter 4: Documentation of the EU GMP Guide, and its format and structure is described in F.5 PIC/S PE 008-4: Explanatory Notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File.

In April 1993 the Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) published Guide PH 4/93, with detailed guidelines for the preparation of a Site Master File (Site Master File), but only as a recommendation. In November 2002 the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) published a revision of this document under the new title PE 008-1, where key changes were made to the requirements for this type of document.

The structure of this document consists of several chapters covering information related to the following topics:

- General information about the manufacturer,
- Manufacturer's quality management system,
- Staff,
- Premises and equipment,
- Documentation,
- Production,
- Quality control,
- Distribution, complaints, non-compliant products and withdrawal from the market,
- Self-inspection.

Together with these previous chapters, appendices related to the content of the document are added. (FDANews, 2013)

*Quality Policy*

The quality policy is a statement or principle of action, which describes the company's commitment to the quality of activities and products. Most often this document is interpreted as a short text that is created based on the company's goals and regulatory responsibilities, which describes the continuous commitment to quality improvement. It is a strategic document, which represents a directive from the top management with an emphasis on quality. The policy is publicly shared with employees and is the basis for setting quality goals and establishing employee behavior in relation to quality.

The quality policy is a requirement that is described in the following documents:

- Chapter 2: Personnel from the EU GMP guide
- ICH Q10: Pharmaceutical Quality System
- Chapter 2: PIC/S I GMP Personnel
- ISO 9001 Quality Management Systems – Requirements

It is the responsibility of the company's top management to establish a quality policy that will explain the company's overall quality intentions and directions. It should be shared, understood and applied by personnel at all levels in the company.

The quality policy is revised periodically in order to continue its effectiveness. (ICH Q10, 2008)

*Procedures/Standard Operating Procedures/Working instructions*

Procedures are written documents that define the processes as a whole and the responsibilities for all activities of those processes.

Standard operating procedures are documents that formalize the tasks in the company, by stating the positions of employees who are responsible for the process/s, as well as the resources used in the process/s. In this way, identification of the data about who, what and when is performed during each stage of the process is done.

Working instructions are documents that are elaborated and usually related to a specific Standard Operating Procedure. This type of document describes the activities "step by step" and contains more details about the execution of the tasks, including the method and time of execution. In other words, the work instructions show how the activities should be carried out. Most often, these documents are created based on the user manual from the equipment manufacturer, they contain uncomplicated instructions using simple language, in order to ensure consistency of the process/procedure.

These documents have a workflow that covers several stages:

- initiating/creating a new document/new version of a document,
- production (working version of the document),
- checking and approval,
- obtaining the status of an approved document,
- obtaining the status of a valid document,
- archiving of invalid version/invalid document.

Every workflow starts with a need for a new document or a new version of an existing document. First, the responsible person submits a request for the assignment of a new code or a new version of an existing code, respectively. During this procedure, there should be information about all persons who will appear as authors/verifiers or approvers of the document, as well as for whom it is intended.

In the draft phase, the designated author(s) of the document writes/drafts the document, which represents a draft or working version of the document. After the completion of this phase, the document is handed over to the reviewer(s) for document review.

During the review and approval stages, the document may be returned several times for refinement or corrections by the author(s). After it has been reviewed and approved by all designated reviewers and approvers, the document moves to the next stage and receives the status of an approved document. Approved documents are not yet available for use by end users.

While the document is in the stage of approved document, the responsible persons who are appointed for the preparation and verification of the document should conduct training of all persons who are involved in the process described in the document.

After successfully completed training, the document goes from the status of approved to the status of a valid/effective document, which is now available for end users. The documents are periodically revised, and the document can continue to be used in the same version and in the next period, if the content is still in accordance with the process it describes. If there are changes, a new version of it is issued, and if it is no longer applicable, it moves to the stage of an archived document. (Hollmann et al, 2020)

*Documents for using and cleaning the equipment*

The documents (records) which are used during using, cleaning, sterilization and maintenance of the equipment should contain data on the date and time of the activity, the product batch number for each batch made on the

equipment, as well as the name and signature of the person who performed the activity. These documents should also contain a place for a person who checked the implementation of the activity and the accuracy of the record. These entries should be arranged in chronological order.

If the equipment is used for the production of one product, the records of the various activities such as cleaning, ongoing maintenance, etc. it is not necessary to document those activities in separate forms/logbooks, but the same can be noted in each batch record. (PIC/S, 2009)

*Records of raw materials, intermediates, labeling and packaging*

This type of records should contain the following data: name of the manufacturer of the raw material, name and quantity of each batch of received quantity of raw material, intermediate or packaging materials and labeling of the final product. In addition to these records, information about the supplier/transportation company of the raw material and the date of receipt is required.

After receipt, records are made resulting from the tests for the identification of the raw material or intermediate.

Issuing of the raw materials or packaging and labeling materials should be recorded. Records should also be made of any non-compliant incoming raw materials or packaging and labeling materials.

*Master production instructions/Master production records*

To ensure the uniformity of each batch, master production instructions should be made for each product. This document should be prepared and approved by competent persons from the areas of Research and Development, Production, Quality Control and Quality Assurance. Most often, the preparation of this type of document is combined, where these documents represent both instructions and records. Thus, these documents are known under the name Master production instructions/Master production records. After the approval of this type of documents, controlled copies are made, intended for each product batch.

The main production instructions should contain the following sections:

- the names and codes of all raw materials included in the composition of the final product or intermediate,
- an exact measure of the amount or ratio of each raw material that will be used during production, as well as the unit of measure,
- the premises and equipment that will be used during production,
- detailed instructions for all production and control operations,
- instructions for sampling for process control and acceptance criteria,
- the expected yield of the final product,
- instructions for cleaning the equipment and premises and
- instructions for storing the received product.

*Quality Control Documents*

Records of product quality control should contain complete data from all conducted tests, in order to determine compliance with established specifications and standards. These records should contain the following data:

- a description of the samples taken for testing, including the name and batch number of the product from which they were taken,
- the methods used to perform the tests,
- the mass or volume of sample used for each test, as described in the method,
- a complete record of all raw data generated during the conduct of each test, as well as records of all calculations performed during the test,
- the test results compared with the established criteria for acceptability,
- all these documents that were previously listed should contain dates of execution and signatures of the persons who performed the tests, as well as the persons who performed the data check.

In addition to these documents, quality control laboratories should also keep records of the following activities:

- modifications of established analytical methods,
- periodic calibration of laboratory instruments,
- all product stability testing,
- investigations of cases of results obtained out of specification (OOS).

*Good Documentation Practice (GDocP)*

According to the Good Documentation Practice (GDocP), which is part of the Good Manufacturing Practice, there are rules for managing documentation, which some of them are stated below:

- Ensuring unique signatures for every member of the personnel,
- Every document needs to have numbered pages in format X of Y,
- Every document needs to be identified by its own document code and version,
- Level of authorization to access different types of documents for the personnel. (Kumar, 2017)

## 4. CONCLUSIONS

Documentation is extremely important because of the role of accurate information gathering in the pharmaceutical industry and achieving a complete approach to Good Manufacturing Practice. Company's documents are the mirror of the operations and are giving a right picture of all processes. They are subject to review by regulatory bodies. Good documentation includes the systematic management of documents, including the preparation, review, storage and distribution of documents within a pharmaceutical company.

The main goal of the Good Documentation Practice is to define the company's information system and a control of risks minimization of misinterpretation and errors resulting from non-standardized documentation.

Documentation also provides a trail that can serve as a follow-up investigation in the event of a specific product or process nonconformity.

## REFERENCES

European Commission Health and Consumers Directorate-General. (2011). Eudralex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 4, Documentation. Brussels, Belgium.

The Food and Drug Letter. (2013). "The Drug Manufacturer's Guide to Site Master Files". Washington DC, USA:FDANews.

Hollmann, S., Frohme, M., Endrullat, C., Kremer,A., D'Elia,D., Regierer,B., Nechyporenko, A. (2020). "Ten simple rules on how to write a standard operating procedure". PLoS Computational Biology, 16(9).

International Conference of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human user. (2008). ICH Harmonized Tripartite Guideline Q10, Pharmaceutical Quality System.

Kumar K. (2017). "Good Documentation Practices (GDPs) in Pharmaceutical Industry". J Anal Pharm Res 4(2).

Patel KT., Chotai NP. (2011). "Documentation and records: Harmonized GMP requirements". J Young Pharmacists 2011;3:138-50.

PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (2009). "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products", PE 009-9 Part I.

World Health Organization. (2014). WHO Good Manufacturing practices for pharmaceutical products: Main Principles, Annex 2, Chapter 15 Documentation.

# INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS AND MISLEADING ADVERTISING OF DRUGS AND COSMETIC PRODUCTS IN THE REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA

**Biljana Nestorovska-Gjoshevska**
Replek AD Skopje, Republic of North Macedonia, biljana.nestorovska@replek.mk
**Marija Glavash-Dodov**
University of ,,Ss.Cyril and Methodius,,Faculty of pharmacy, North Macedonia, magl@ff.ukim.edu.mk
**Aleksandra Grozdanova**
University of,,Ss.Cyril and Methodius,,Faculty of pharmacy,North Macedonia
agrozdanova@ff.ukim.edu.mk
**Zoran Sterjev**
University of ,,Ss.Cyril and Methodius,,Faculty of pharmacy, North Macedonia, zost@ff.ukim.edu.mk
**Katerina Anchevska-Netkovska**
University of ,,Ss.Cyril and Methodius,,Faculty of pharmacy, North Macedonia, kaan@ff.ukim.edu.mk

**Abstract:** The purpose of this study was to evaluate the intellectual property rights and misleading advertising of drugs and cosmetic products in the Republic of North Macedonia. Intellectual property rights are the currency of the knowledge economy. They give confidence to authors, artists, designers and inventors that they will be rewarded for successful creations and inventions, and to consumers that they are purchasing genuine products. (European Commission, 2015). Intellectual property rights protects the work of companies, inventors and researchers .To the consumers intellectual property provide safe and authentic products (U.S.Chamber of Commerce, 2021).The advertising industry is sector where individual creativity and intellectual property rights have basic meaning. Successful advertiser have to follow the legal framework (WIPO, 2005).Protection against unfair competition is part of industrial property protection. Directive 84/450/EEC concerning misleading and comparative advertising establishes minimum criteria for harmonizing legislation on misleading advertising, but does not prevent measures which provide more extensive protection for consumers. Harmonization of the criteria will considerably increase legal certainty for consumers and business. For the purpose of this study, after literature research, an on-line questionnaire was prepared in order to collect information how participants reacts in IPR and misleading advertising for drugs and cosmetic products. The answers were tabulated using Microsoft Excel®, computed and evaluated using statistical program IBM SPSS Version 23.0. The majority of the participants in the survey think that most often they can recognize a misleading advertisement. Only 3.19% of respondents are certain in the truthfulness of the available advertisements. 45.05% of respondents answered that unfair competitive advertising exists, while only 8% believe that unfair competitive advertising does not exist. When asked for which type of product categories they believe that advertisements are misleading, 25.88% of the respondents answered that advertisements for cosmetic products are most often misleading and 3.19% of the participants think that most often advertisement of drugs are misleading. The findings of this study indicate the perception of people in the Republic of North Macedonia concerning misleading and unfear competitive advertising. Further researches will be proceeded in order to contribute to harmonization of the regulative on an international level.
**Keywords:** intellectual property rights, misleading advertising, drugs, cosmetic products.

## 1. INTRODUCTION

Intellectual Property Rights (IPR) are the currency of the knowledge economy. They give confidence to authors, artists, designers and inventors that they will be rewarded for successful creations and inventions, and to consumers that they are purchasing genuine products. (European Commission, 2015). Intellectual property rights protects the work of companies, inventors and researchers while to consumers intellectual property provide safe and authentic products (U.S. Chamber of Commerce, 2021).The advertising industry is sector where individual creativity and intellectual property rights have great importance. Successful advertiser have to follow the legal framework(WIPO, 2005).Protection against unfair competition is part of industrial property protection. Directive 84/450/EEC concerning misleading and comparative advertising establishes minimum criteria for harmonizing legislation on misleading advertising, but does not prevent from retaining or adopting measures which provide more extensive protection for consumers. Harmonization of the criteria will considerably increase legal certainty for consumers and business. The purpose of this study was to evaluate the intellectual property rights and misleading advertising of drugs and cosmetic products in the Republic of North Macedonia (RNM).

## 2. MATERIALS AND METHODS

For the purpose of this study a comprehensive research was made by collecting secondary and primary data. We prepared pilot questionnaire first in order to predict possible problems and unclear questions. After analysis of the responses of the pilot questionnaire and excluding unclear aspects an on-line questionnaire was prepared, final questionnaire was prepared which included 9 questions primary related to the influence of intellectual property rights on the choice of the products and different aspects of misleading and unfair competitive advertising.The answers were analyzed using Microsoft Excel® and evaluated using statistical program IBM SPSS Version 23.0. The obtained data is presented tabulated. For comparing of the answers related to gender, age categories, level of education, social category and professional structure were used non-parameter tests for independent samples (Chi-square and Fisher exact test). The statistical significance was defined at level of $p<0.05$.

## 3. RESULTS AND DISCUSSIONS

The majority of the survey participants responded that most often they can recognize a misleading advertisement. Only 3.19% of respondents are certain in the truthfulness of the available advertisements. 45.05% of respondents answered that unfair competitive advertising exists, while only 8% believe that unfair competitive advertising does not exist.

When asked for which type of product categories they believe that advertisements are misleading, 25.88% of the respondents answered that advertisements for cosmetic products are most often misleading and 3.19% of the participants think that most often advertisement of drugs are misleading. In the table 1 are shown responses of the participants about perception for truthfulness of advertisements.

***Table 1***

| **Question** | |
|---|---|
| **Are you certain in the truthfulness of the available advertisements?** n (%) | |
| Yes | 10 (3.19) |
| Most often | 112 (35.78) |
| Rarely | 144 (46.01) |
| No | 47 (15.02) |
| **Can you recognize a misleading advertisement?** n (%) | |
| Yes | 69 (22.04) |
| Most often | 188 (60.06) |
| Rarely | 48 (15.33) |
| No | 8 (2.56) |
| **Do you think there is unfair competitive advertising in RNM?** n (%) | |
| Yes | 141 (45.05) |
| Most often | 92 (29.39) |
| Rarely | 54 17.25) |
| No | 26 (8.01) |
| **For which product category do you believe advertisements are most often misleading?** n (%) | |
| Drugs | 10 (3.19) |
| Cosmetic products | 81 (25.88) |
| Dietetic supplements | 202 (64.54) |
| Other | 20 (6.39) |

Further analysis of the responses showed the answers to the question: Are you certain in the truthfulness of the available advertisements, did not depend significantly on the gender of the respondents ($p=0.91$). 46.31% of female respondents and 44.93% of male respondents answered with *rarely*, while 34.84% female and 39.13% male respondents answered with *most often.* The majority of female and male respondents answered *yes* to question: Do you think there is unfair competitive advertising in RNM?; that includes 44.7% of female and 46.4% of male respondents. 30.7% female and 24.6% male respondents answered *most often.* The difference in the distribution of the *yes*, *most often*, *rarely* and *no* answers was statistically insignificant ($p=0.75$).

Concerning the age group results, respondents in the age group of 18 to 35 years, 36 to 50 years and 50+ years usually *rarely* believe in the truthfulness of the available advertisements – 47.93%, 46.05% and 40% of respondents, respectively. Only 3.31% of respondents between age 18 and 35 are certain in the truthfulness of the available advertisements, while the same is true for 1.97% of respondents between the age of 36 and 50, and 7.5% of the 50+ age group. The difference between respondents with different levels of education relative to their opinion of the

truthfulness of advertisements did not prove statistically significant (p=0.8). The level of education also did not have a significant influence on their opinion on whether unfair competitive advertisement exists in RNM (p=0.73).
In table 2 are shown results about the behavior of the respondents when they are faced with untruthful advertisement

***Table 2***

| Question | |
|---|---|
| **What do you do when you face misleading advertising?** n (%) | |
| Not buy the product anymore | 216 (69.01) |
| Talk about your experience | 32 (10.22) |
| Write a complaint to the company or responsible institution | 11 (3.51) |
| Return the product | 21 (6.71) |
| Share your experience on social media | 33 (10.54) |

The most respondents 69.01%are not buying anymore the product, only 3.51% write compliant to the company or responsible institution.
The next part shows the distribution of the respondents' answers to the questions regarding the influence of intellectual property on drug advertising. The majority of respondents, 53.03%, stated that advertisements influence when they choose a drug (shown in table 3)

***Table 3***

| Question | |
|---|---|
| **Do advertisements influence you when choosing a drug?** n (%) | |
| Yes | 105 (33.55) |
| No | 166 (53.03) |
| I don't know | 42 (13.42) |

More than a half (68.37%) answered the brand has an influence when they choose a drug, the results are shown in table 4.

***Table 4***

| Question | |
|---|---|
| **Does product brand influence your choice in drug?** n (%) | |
| Yes | 214 (68.37) |
| No | 73 (23.32) |
| I don't know | 26 (8.31) |

The next part in table 5, shows the distribution of respondents' answers regarding the influence of intellectual property on advertisements for cosmetic products.

***Table 5***

| Question | |
|---|---|
| **How are you influenced by trademark, brand when choosing a cosmetic product?** n (%) | |
| Imperative | 40 (12.78) |
| It matters | 195 (62.3) |
| Not much | 65 (20.77) |
| It doesn't matter | 13 (4.15) |
| **Do you think that the declared ingredients on a cosmetic product match the actual ingredients?** n (%) | |
| Yes, of course | 81 (25.88) |
| Most often | 174 (55.59) |
| Rarely | 50 (15.97) |
| No, never | 8 (2.56) |

The brand of cosmetic products most often influences 62.3% of respondents, and is imperative for 12.8% of respondents. 55.6% of respondents trust the truthfulness of the declaration of cosmetic products, while 2.6% stated that they do not believe that what is declared in the ingredients of a cosmetic product matches the actual ingredients.

## 4. CONCLUSIONS

The findings indicate that intellectual property rights significantly influence on the choice of the participants for non-prescription drugs and on the choice for cosmetic products

Significant percent of the respondents think there is misleading and unfear competitive advertising in Republic of North Macedonia. These findings indicate that the existing international problem with unfear competiton and misleading advertising is present in ou country too. Our further researches will be proceeded in order to contribute to the harmonization of the regulative on international level.

## REFERENCES

Abdullah B.J.,& Reshma N.(2012), Determination of Consumer Behaviour amongst Millennials in Dermaceuticals (Skin Care Products) , International Journal of Marketing Studies Vol. 4, No. 3

Buyukozkan G.,% Maire, J.L,(2012).Benchmarking process formalization and a case study, Benchmarking,5,p.101

Edinger.W.H (2015)"Promoting Educated Consumer Choices. Has EU Food Information Legislation Finally Matured?", Journal of Consumer Policy,

European Commission,2015, Intellectual property rights factsheet_1, The Protection of Intellectual Property,https://www.eesc.europa.eu/sites/default/files/files/factsheet_the_protection_of_intellectual_property_0.pdfEuropean Union Intellectual Property Office (EUIPO, 2020), European citizens and Intellectual property :

Perception, Awareness and Behavior 2020, https://euipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/documents/Perception_study_2020/Perception_study_full_en.pdf

Ezell S., Cory N., (2019), The Way Forward for Intellectual Property Internationally, Information technology&Innovation Foundation, https://itif.org/publications/2019/04/25/way-forward-intellectual-property-internationally,

International Comparative Legal Guide (ICLG,2018), Pharmaceutical advertising,
https://www.arnoldporter.com/~/media/files/perspecti ves/publications/2018/06/providing-information-topatients-in-the-eu.pdf

International Chamber of Commerce (ICC,2018), ICC advertising and marketing communication code, 2018 Edition, : https://iccwbo.org/publication/icc-advertising-and-marketing-communications-code/

Nestorovska Gjoshevska B., Ancevska Netkovska K.,&, Marija Glavas Dodov,(2020). "Intellectual property rightsand drug advertising in Republic of North Macedonia", Macedonian Pharmaceutical Bulletin,

Official Journal of the European Union(2011),Directive 2006/114/EC of the European Parliament and of the Councilof 12 December 2006 concerning misleading and comparative advertising, available at: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006L0114,

Official Journal of the European Union(2011)Directive 2005/29/EC of the European Parliament and of the Councilof 11 May 2005 concerning unfair business - to-consumer commercial practices in the internal market

Unfair Commercial Practices Directive,,https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0029&from=EN

Official Journal of the European Union, EUR-Lex, (2022), European Commission Regulation No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast), Consolidatedversion of 01-03-2022, http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj

Pignataro A.(2019). "The effects of loss aversion on deceptive advertising policies", Theory and Decision

World Intellectual Property Organization (WIPO,2005), IP and buisniss: IP and Advertising, Issue 2/2005 https://www.wipo.int/export/sites/www/wipo_magazine/en/pdf/2005/wipo_pub_121_2005_02.pdf

World Intellectual Property Organization (WIPO,2011), Managing Intellectual Property in the Advertising Industry,Creative Industries – Booklet 5, https://www.wipo.int/publications/en/details.jsp?id=257&plang=EN

United States Chamber of Commerce (US Chamber of Commerce, 2021), Intellectual Property: A Primer for Businesses, Available at: https://www.uschamber.com/intellectual-property/intellectual-property-businesses-guide

United States Chamber of Commerce (2022), Global Innovation Policy Centar , Intellectual property, Available at:https://www.theglobalipcenter.com/

# THE ORGANIZATION OF THE WORK PROCESS AS A PART OF THE MANAGER PHARMACIST'S FUNCTIONS

**Michaela Shishmanova-Doseva**
Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, shishmanovamichaella@gmail.com
**Maria Semerdjieva**
Department of Healthcare Management, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, msemerdjieva@abv.bg

**Abstract:** Introduction: Organizing includes the formation and the design of an organization's model, as well as the right selection, the training and distribution of its personnel. Modern circumstances change dynamically due to the rapid development of technologies. The quick adaptation of the organization to this process is an indicator of a manager's good organizational skills. The purpose of the present study is to estimate the ability of a manager pharmacist to organize the work process of his team. Materials and methods: 60 employees were surveyed. 25 pharmacies on the territory of Plovdiv city have been selected as a technical unit. The collected primary information was analyzed using the following statistical analyses: descriptive, non-parametric (Pearson chi-square test - $\chi^2$) and graphical at the level of significance P = 0.05. Results and discussion: 100% of the surveyed employees know the first tasks they should handle at the beginning of the working day. This applies to both sexes. The same applies to both degrees (master's/bachelor's), regardless of their work experience. Nearly 87% of the people prefer to complete the current tasks within the same day, which applies to both sexes (P > 0.05). 100% of the ones whose work experience is less than 5 years finish all their tasks within the same day. This is due to the fact that they usually have fewer tasks to do and want to be diligent in their work. Those whose work experience is from 5 to 10 years have 76.9% completion of the tasks for the corresponding working day. This is associated with their high workload and the ability to prioritize tasks. 80% of the surveyed regularly check whether and how their subordinates have completed a given task, as well as if it is done on time. That means the manager copes well not only with organizing his work but also with controlling his/her people. Regarding interruptions during activities which require concentration, half of the surveyed (50%) share they cannot keep themselves fully concentrated. 55.4% of the women fail to achieve such mobilization. This is probably due to their willingness to take on more tasks at once. In 2/3 of the cases, managers organize their daily work in such a way that they can participate in all of the planned meetings. 26.7% of the people admit it is possible for them to forget for a meeting. Comparing the sexes, women are much better and more accurate in carrying out such activities. Men are significantly more likely to miss a meeting. This difference is statistically significant P < 0.05. The percentage of the managers who approve their own reports is very high (83.3%), against the one of those who disapprove their reports (10%), and only 6.7% of them cannot assess what they have done. Regarding gender, a significantly high percentage (91.7%) of women propose innovations in their reports, which proves that they seriously consider the work they do and strive to improve it. The difference between women and men at this point is statistically significant P < 0.05 (u=2.8). Conclusion: Our study determined that modern manager pharmacist is able to organize his/her daily duties extremely well. This depends to a great extent on the characteristics of the manager him/herself – sex, length of service and education.
**Keywords:** Organization, manager pharmacist, management functions

# ОРГАНИЗАЦИЯТА НА РАБОТНИЯ ПРОЦЕС КАТО ЧАСТ ОТ ФУНКЦИИТЕ НА МЕНИДЖЪРА ФАРМАЦЕВТ

**Михаела Шишманова-Досева**
Катедра Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив, България, shishmanovamichaella@gmail.com
**Мария Семерджиева**
Катедра Управление на здравните грижи, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив, , България, msemerdjieva@abv.bg

**Резюме:** Организирането обхваща формиране и проектиране на модела на дадена организация, подбора, обучението и разпределението на кадрите. Съвременните условия са изключително динамични, което е

свързано с бързото развитие на технологиите. Бързата адаптация на организацията към тях е индикатор за добрите организационни уменията на мениджъра. Целта на проучването е да се направи оценка на уменията на мениджъра-фармацевт да организира работния процес в своя екип. Материал и методи: Анкетирани са 60 служители. За техническа единица са избрани 25 аптеки на територията на гр. Пловдив. Събраната първична информация е анализирана с помощта на следните статистически анализи: дескриптивен, непараметричен (Pearson chi-square test - $\chi^2$) и графичен при уровен на значимост на нулевата хипотеза P = 0.05. Резултати и обсъждане: 100% от анкетираните знаят първите задачи, към които трябва да престъпят със започване на работния ден. Това важи и за двата пола. В същата сила важи и за двете степени (магистър/бакалавър), независимо от трудовия им стаж. Близо 87% са възприели като метод на работа приключване на текущите задачи в рамките на съответния работен ден, което се отнася и за двата пола (P > 0.05). По отношение на трудовия стаж най – младите на 100% изпълняват задачите в рамките на съответния работен ден. Това обикновено е резултат от по – малкия брой задължения и от желанието им да са прецизни в работата си. Групата от 5 до 10 години трудов стаж има 76,9% изпълнение на задачите за съответния работен ден. Това се свързва с голямата им натовареност и възможност да степенуват по важност задачите. От анкетираните 80% проследяват редовно подчинените си за това дали и как са изпълнили дадена задача, както и дали са спазени сроковете на нейното осъществяване. Това означава, че менъджерът съумява така да организира работата си, че да осъществява непрекъснат контрол. По отношение на прекъсванията, по време на дейности, изискващи концентрация, по – големият процент от анкетираните (50%) не могат да си позволят пълна концентрация. В големия си процент (55,4%) жените не успяват да постигнат такава мобилизация. Това донякъде е свързано с желанието им да поемат повече задачи едновременно. В 2/3 от случаите ръководителите се отнасят изключително отговорно към предвидените срещи и събрания и организират работата си така, че да участват задължително в тях. 26,7% допускат възможност да забравят да присъстват. При сравняване на половете жените са много по – подредени и акуратни при осъществяване на тези мероприятия. При мъжете вероятността да пропуснат среща или събрание е значително по – голяма. Тази разлика е статистически значима P < 0.05. Много голям е процентът на мениджърите, които одобряват собствените си доклади (83,3%), срещу 10% на неодобрение и само 6,7% не могат да преценят свършеното от тях. По отношение на пола, жените в значително по – голям процент (91,7%) предлагат нововъведения в докладите си, с което доказват, че те сериозно обмислят извършваната от тях работа и се стремят към усъвършенстването и. Тук разликата спрямо мъжете е статистически значима P<0,05 (u=2,8). Заключение: Нашето проучване установи, че съвременният мениджър фармацевт може изключително добре да организира ежедневните си задължения. Това зависи до голяма степен от характеристиките на самия ръководител – пол, трудов стаж и образование.

**Ключови думи:** Организация, мениджър фармацевт, управленски функции

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Мениджмънтът може да се характеризира като процес на непрекъснато интегриране на ресурсите и задачите за постигане на определени организационни цели. Според Питър Дракър (1992) задачата на мениджмънта е да направи хората производители. При създаване на дадена организация една от най – важните личности за налагането ѝ е мениджърът. Той е отговорен за сформиране на екип, със съответната специализация. Ръководителят е този, който развива, разширява дадена организация и адекватно на това разширява кръга от специалисти в нея (Христов, 2002; Димитров, 2008). Според Деница Пурк мениджърът трябва да организира, координира, контролира и бюджетира (Наумов, 2004). Това налага той да притежава психологически и социологически умения, за да може да комуникира както с партньори, така и с подчинени; да изгражда стратегии и ценности, които да мотивират хората. Изграждането на даден служител като мениджер може да търпи развитие в една фирма, като започне от неръководните постове или да заеме дадена позиция, благодарение на натрупани знания и опит в друга фирма. Една от важните социалните институции е здравеопазването. Проблемите в него се трупат с години и е необходима много ясна стратегия и мениджерски екипи с воля да я прилагат. Това би довело както до значително по – добро обслужване на населението, така и до по – голяма удовлетвореност на участващия в процесите персонал (Балабанска & Георгиев, 2010).

Фармацията е част от тази стратегия. Тя обхваща крайния етап от лечебния процес, а именно предоставянето на лекарствените продукти (Newby, 2019; Woods, 2021). В годините на прехода тази специалност е била в значителна степен експлоатирана в опитите да обслужва частни интереси. Днес в най - голяма степен мениджмънтът е изцяло в частни ръце (повечето непрофесионалисти), за които най – важната част е търговската дейност и извличането на максимална печалба, за разлика от малкото останали

професионалисти, които се борят тази специалност да остане като значима част от хуманната медицина (2018-2019 Academy of Managed Care Pharmacy Professional Practice Committee, 2019; Reddy et al. 2019).
Организирането - обхваща формиране и проектиране на модела на дадена организация, подбора, обучението и разпределението на кадрите, създаването на комуникационни и информационни мрежи. Съвременните условия са изключително динамични, което е свързано с бързото развитие на технологиите и необходимостта от специализация за прилагането им. Бързата адаптация на организацията към тях е индикатор за уменията на мениджъра. Това налага и възможността за вземане на адекватни решения. В зависимост от позицията на даден мениджър в йерархията на дадена организация, задълженията и отговорностите, които се налага да поема, са различни (Pasupathy et al. 2020). **Целта** на проучването е да се направи оценка на уменията на мениджъра-фармацевт да организира работния процес в своя екип.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

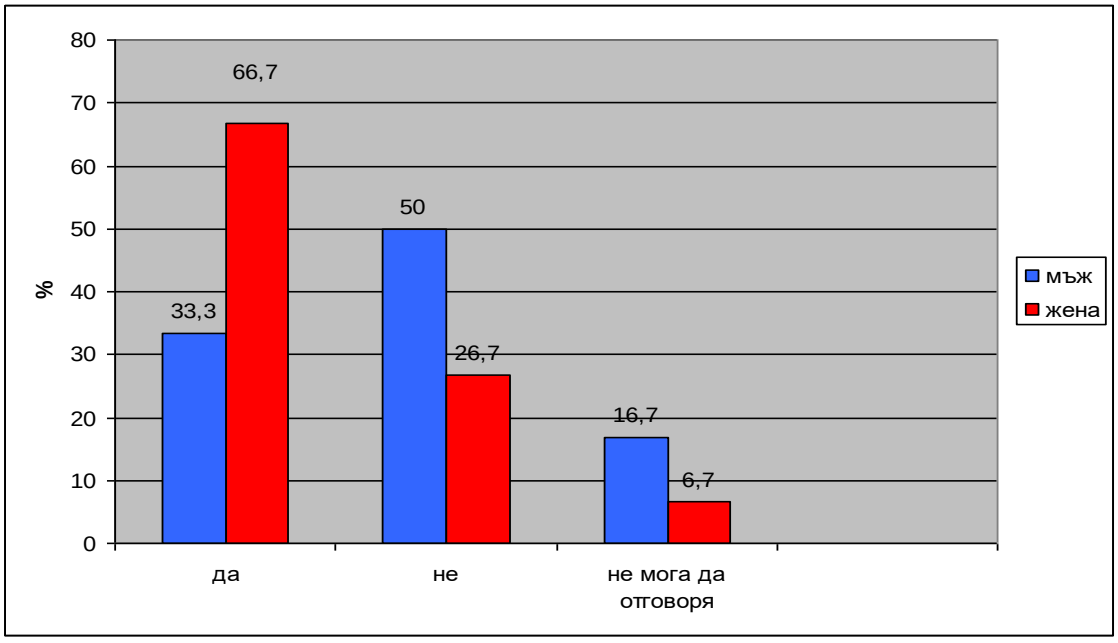
Обект на изследване в проведеното срезово проучване са управленските умения на мениджъра - фармацевт. Анкетирани са 60 служители. За техническа единица са избрани 25 аптеки на територията на гр. Пловдив. Изучаването на поведението на мениджърите се осъществи чрез пряка индивидуална анкета. Изготвена бе анкетна карта с четири панела: Социална характеристика на контингента; Умения да делегира права; Решителност на мениджера; Организираност на мениджъра. За целта на проучването бяха използвани само част от въпросите.
Събраната първична информация е анализирана с помощта на следните статистически анализи: дескриптивен, непараметричен (Pearson chi-square test - $\chi^2$) и графичен при уровен на значимост на нулевата хипотеза P = 0,05. Данните са обработени чрез статистически програмен пакет SPSS ver.19.0.

## 3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

В настоящето проучване участват предимно жени фармацевти (80%), което донякъде се свързва с наследството от миналото, когато фармация са завършвали предимно жени. Едва последните 15 - 20 години нараства броят на мъжете, завършващи и управляващи тази професия. Значително по – голям е процентът на мениджърите с магистърска степен 66,7%. Най – голям е процентът на анкетирани във възрастовата група 20 - 30 години (50,3%). Това се свързва с изключително бързото развитие на фармацевтичния сектор като цяло и в частност на аптечния през последните 20 години. Разкрити бяха много нови аптеки, което доведе до дефицит на квалифицирани кадри и даде възможност на новозавършилите фармацевти за бърза и добре заплатена реализация.
В социално-демографски аспект мъжете имат по – добро кариерно развитие от по – млада възраст $P<0,05$ ($\chi^2=7,4$). Жените до определена възраст стават майки и са ангажирани с отглеждането и възпитанието на децата, и едва след 41 години успяват да се докажат. От анкетираните мениджъри едва 36,7% имат придобита квалификация в областта на мениджмънта, като жените по – често придобиват квалификация в областта на мениджмънта $P<0,05$ ($\chi^2=9,5$).
Организирането на работа в екипа е важен елемент за повишаване ефективността на управленския труд, както и атестат за добрата работа на мениджъра и основание за професионалното му израстване.
Всички анкетирани планират първите задачи, към които трябва да престъпят със започване на работния ден. Това важи и за двата пола. В същата сила важи и за двете степени (магистър/бакалавър), независимо от трудовия им стаж.
Близо 87% са възприели като метод на работа приключване на текущите задачи в рамките на съответния работен ден, което се отнася и за двата пола ($P > 0.05$). Това доказва изключително добрата организираност и акуратност на съвременния мениджър в ежедневните задължения. Аналогичен е в процентно отношение резултатът и за двете степени (магистри – 85%; бакалаври – 90%). По отношение на трудовия стаж най – младите на 100% изпълняват задачите в рамките на съответния работен ден. Това обикновено е резултат от по – малкия брой задължения и от желанието им да са прецизни в работата си. Групата с трудов стаж от 5 до 10 години има 76,9% изпълнение на задачите за съответния работен ден. Това се свързва с голямата им натовареност и възможност да степенуват по важност задачите. Тези с над 10 години стаж имат 86,7%, което се свързва с големият им опит.
По отношение на прекъсванията, по време на дейности, изискващи концетрация, половината от анкетираните (50%) не могат да си позволят пълна концентрация. Същевременно 43,3% успяват да отделят необходимото време за своевременно изпълнение на възложената задача. Това е свързано като цяло с начина на организация на работа на мениджъра, както и със степента на ангажираност към повече от една задачи. Около половината от жените (55,4%) съобщават, че не успяват да постигнат такава мобилизация, което донякъде е свързано с желанието им да поемат повече задачи едновременно. Възможността да се

концентрират и да сведат до минимум прекъсванията е приблизително еднакъв и при двете степени, макар да не е много висок. По отношение на продължителността на трудовия стаж прави впечатление, че по-младите успяват да ограничат прекъсванията в 55,6%, което се свързва с по – малката им ангажираност и необходимост от поемане на отговорности. В останалите две групи процентите са почти еднакви около 38%.
Всеки мениджър, независимо от позицията на която се намира, трябва да упражнява контрол, като неразделна част от своите задължения. От анкетираните 80% проследяват редовно подчинените си за това дали и как са изпълнили дадена задача, както и дали са спазени сроковете на нейното осъществяване. Това означава, че менъджерът съумява така да организира работата си, че да осъществява непрекъснат контрол. Това важи и за двата пола, като е по – изразено при жените (P > 0,05). Процентът контрол при двете степени е висок и еднакъв – около 80%. При сравнение по трудов стаж най – голям контрол упражнява групата с трудов стаж между 5 и 10 години (90,3%), следвана от тези с над 10 години (75%).
Приблизително 2/3 от мениджърите съумяват за една седмица да приключат с поставените им задачи. Едва 10% не могат да се справят с работата в пълен обем и 23% не могат да дадат точен отговор, т.е. най – вероятно те си позволяват просрочване на част от тези задачи, според преценката им. Процентът при мъжете и жените е равен – 66,7%. В много по – голяма степен макар да липсва статистически значима разлика в 80% бакалаврите успяват да се вместят в сроковете, което важи едва за 60% от магистрите. Това се свързва с по – големия брой задачи и отговорности, които те имат да изпълняват в ежедневието си. При групите с различен трудов стаж най – висок е процентът на тези със стаж между 5 и 10 години, които приключват поставените им задачи за една седмица (84,6%), следвани отново от групата със стаж над 10 години (62,5%), докато при най – младите процентите се разделят приблизително по равно около 44% между потвърждение и "не мога да отговоря".
В 2/3 от случайте ръководителите се отнасят изключително отговорно към предвидените срещи и събрания и организират работата си така, че да участват задължително в тях. 26,7% допускат възможност да забравят да присъстват. При сравняване на половете жените са много по – подредени и акуратни при осъществяване на тези мероприятия. При мъжете вероятността да пропуснат среща или събрание е значително по – голяма. Тази разлика е статистически значима P < 0,05; n =60 (Фиг. 1).

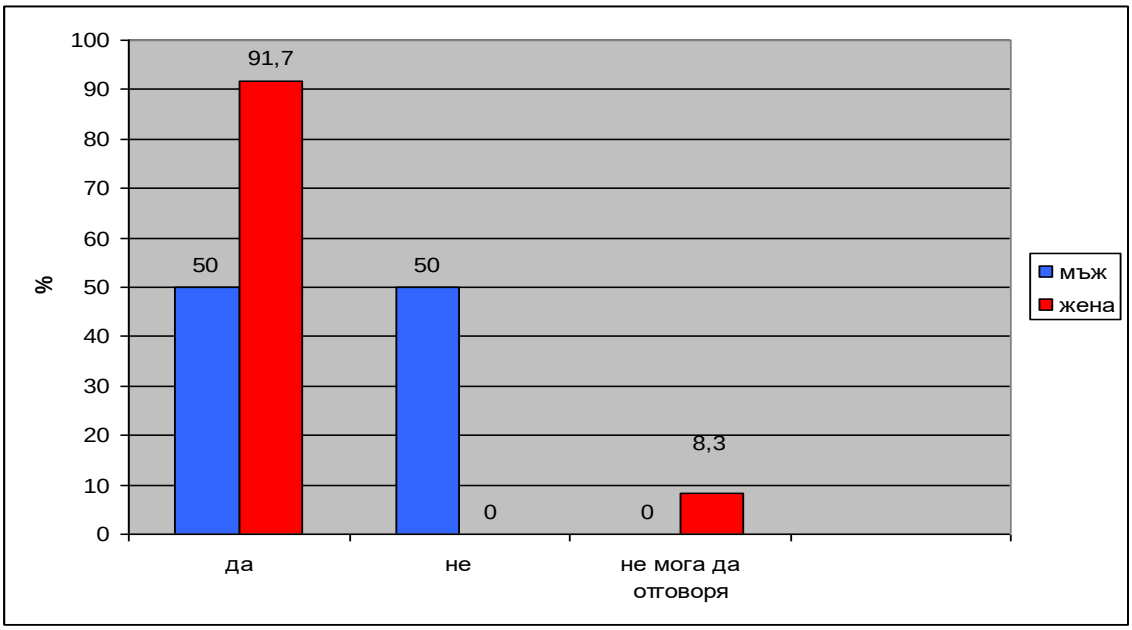
***Фигура 1. Присъствие на съвещания***




.
Сравнително равен е процентът между мениджърите, които успяват да разпределят задачите за деня равномерно (43,3%) и тези, които оставят повечето от задачите за последния момент (40%). 16,7% не могат да отговорят, което означава, че и най – вероятно не успяват да разпределят времето си равномерно и да се вместят в крайните срокове. Този отговор показва, че мобилизацията на мениджъра в различните етапи на изпълнение на дадени задачи е неравномерно разпределена. Анализът при половете показва, че мъжете по – добре успяват да организират времето си при изпълнение на определени задачи (P<0,05). Магистри и

бакалаври се стремят в почти еднаква степен да не оставят личните си задачи за последния момент, като при бакалаврите има лек привес 50%. Най – добре успяват да организират личните си задачи, така че да не остават за последния момент, работещите с трудов стаж над 10 години. Това се свързва с големия им опит, което им дава възможност по – добре да организират времето си и поставените им задачи. След тях с 46,3% са хората с трудов стаж между 5 и 10 години и на последно място с 22,2% са работещите с най – малък стаж.
И при двете изследвани образователно квалификационни степени има стремеж за осъществяване на всички предварително поети ангажименти, като при магистрите е с превес 70% срещу 60% за бакалаврите. При служителите с трудов стаж над 10 години степента на участие в предварително планувани срещи е най – висок 75%. Това е свързано с осъзната важност на тези мероприятия, заемащи основно място за текущия им работен процес.
В най – голям процент (43,3%) докладите и записките по отношение на свършените дейности и поставените им задачи, които се подават от служителите, се нуждаят от допълнително уточняване т.к. не са достатъчно пълни и ясни. В малко по –малък процент (40%) те отговарят на необходимите изисквания. 16,7% не могат да отговорят, което поставя под съмнение точността както на получените доклади, така и възможността на мениджъра да ги прецени. При мъжете съотношението при оценка на получените доклади е 50%/50%. При жените 41,7% са неудовлетворени от изпратените доклади. При всички групи, независимо от трудовия им стаж, получаването на достатъчно точни и ясни доклади е сравнително малък процент около 39%, като най – неудовлетворени са тези с най – малък трудов стаж, т. е. те имат нужда от по – подробни обяснения.
Много голям е процентът на мениджърите, които одобряват собствените си доклади и изготвени от тях документи (83,3%), срещу 10% на неодобрение и само 6,7% не могат да преценят свършеното от тях. По отношение на пола, жените в значително по – голям процент (91,7%) предлагат нововъведения в докладите си, с което доказват, че те сериозно обмислят извършваната от тях работа и се стремят към усъвършенстването ѝ. Тук разликата спрямо мъжете е статистически значима $P < 0.05$ ($u=2,8$) (Фиг. 2).

***Фигура 2. Нововъведения в работния процес.***




Бакалаврите оценяват в по – висока степен изготвените от тях доклади, като прецизно изпълнени (50%), докато магистрите са значително по – критични към изготвените от тях доклади към сътрудниците. Само (35%) от тях се чувстват удовлетворени от свършената работа. Най – удовлетворени от собствените си доклади са служителите с трудов стаж между 5 и 10 години (92,3%), докато групите с най –малък и с най – голям трудов стаж са доволни от изготвените доклади – около 76%. Разликата между тях идва от факта, че 22,2% от най - младите не са удовлетворени от собствените си доклади, докато при групата с над 10 години стаж този процент е нула.

Най – голям е процентът на анкетираните, които не могат да отговорят дали имат време за провеждане на мероприятия, осигуряващи развитие в областта, за която работят. Това се свързва до голяма степен с невъзможността за точна преценка за значимостта на дадено предложение. В много висок процент и

бакалаврите, и магистрите имат желание да отделят време за обмисляне на нови идеи и проекти с оглед подобряване работата в аптеката. Това би допринесло и за тяхното кариерно развитие.

**4. ИЗВОДИ**

1. Почти всички анкетирани планират редовно първите задачи за деня и успяват да ги приключат в рамките на работния ден.
2. Голям процент от анкетираните упражняват своевременен контрол върху подчинените си при изпълнението на възложените задачи.
3. Служителите с по – малък трудов стаж и тези от мъжки пол се съсредоточат по – лесно в работата си и да ограничат прекъсванията на работния процес до едно – две.
4. Служителите с по – дълъг трудов стаж са по-организирани и успяват да планират равномерно личните си задачи, както и участието си в насрочените срещи или съвещания.
5. Повечето от анкетираните смятат, че техните доклади и документи са ясни и кратки, докато тези, които те получават е необходимо да бъдат допълнително разяснявани.
6. По отношение възможностите за предлагане на иновативни мероприятия във връзка с работния процес, повечето от анкетираните не могат да дадат точен отговор, което се свързва отчасти с ограничените им права и невъзможността за точна преценка, но имат идеи, които биха искали да реализират.

**REFERENCES**

Балабанска, Р., Георгиев, Н. (2010). Ключови лидерски компетенциии в сферта на здравеопазването. Управление и образование, 4(4), 349-352.

Димитров, Д. (2008). Управленска компетентност на началник отделенията и старшите сестри. Здравна политика и мениджмънт, 5, 76-79.

Дракър, П. (1992). Новаторство и предприемачество.

Наумов, И. (2004). Организационно поведение, София.

Христов, С. (2002). Стратегически мениджмънт, Университетско издателство стопанство, София.

2018-2019 cademy of Managed Care Pharmacy Professional Practice Committee. (2019). Prior Authorization and Utilization Management Concepts in Managed Care Pharmacy. Journal of managed care & specialty pharmacy, 25(6), 641-644. doi: 10.18553/jmcp.2019.19069.

Pasupathy, K.S., Clinic, M., Steege, L.M., Cho, C.C. (2020). Technology Implementation and Associated Pharmacy Interruptions. AMIA Annual Symposium proceedings, 2019, 707-716. eCollection 2019.

Reddy, A., Lester, C. A., Stone, J. A., Holden, R. J., Phelan, C. H., Chui, M. A. (2019). Applying participatory design to a pharmacy system intervention. Research in Social and Administrative Pharmacy, 15(11), 1358-1367. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.11.012.

Woods, P. (2021). Process philosophy: Organizing mentalities for glimpsing pharmacy practice 'in flight'. Research in Social and Administrative Pharmacy, 17(12), 2082-2088. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.04.009.

Newby, B. (2019). Expanding the role of pharmacy technicians to facilitate a proactive pharmacist practice. American Journal of Health-System Pharmacy, 76(6), 398-402. doi: 10.1093/ajhp/zxy065.

# INEQUALITIES IN IVD MARKET IN EU COUNTRIES

**Boyan Ignatov**
Mediclim EOOD, Bulgaria, boyan.ignatov@abv.bg

**Abstract:** Health inequities are all measurable differences in health, access and use of health care, as well as the distribution of health care resources among different individuals, genders, races, ethnicities, geographic, and social groups. They exist due to various reasons, such as genetic and inherited factors, lifestyle, personal choices, etc. and are not necessarily unfair. Health inequalities are a factor mediating the inputs and outputs of health systems. Financial resources are the most important inputs for health systems. They largely determine their ability to provide adequate and quality health care. On the other hand, improvements in health are the main expected outcome of the operation of any health system. This article examines the development of the IVD market in the EU countries for the period 2014 - 2020. Various indicators related to the financing of this segment of the health systems are compared and dynamically analyzed. The goal is to prove the existence or absence of inequalities between EU countries.
**Keywords:** inequalities, IVD, diagnostic, healthcare, finacing

# НЕРАВЕНСТВА В ПАЗАРА НА ИНВИТРО ДИАГНОСТИЧНИ ИЗДЕЛИЯ В СТРАНИТЕ ОТ ЕС

**Боян Игнатов**
Медиклим ЕООД, boyan.ignatov@abv.bg

**Резюме:** Здравните неравенства са всички измерими различия в здравето, достъпа и потреблението на здравна помощ, както и разпределението на ресурсите в здравеопазването между различните индивиди, полове, раси, етноси, географски и социални групи. Те се дължат на различни причини, като генетични и унаследени фактори, начин на живот, личен избор и др. и не са задължително несправедливи. Здравните неравенства са фактор, опосредстващ входящите ресурси и изходните резултати на здравните системи. Финансовите ресурси са най-важните входящи ресурси за здравните системи. Те определят до голяма степен възможността им за оказване на адекватна и качествена здравна помощ. От друга страна, подобренията в здравето са основния очакван резултат от дейността на всяка здравна система. В настоящата статия се разглежда развитието на пазара на инвитро диагностични изделия в страните от ЕС за периода 2014 - 2020 г. Това се прави посредством сравняване и анализ в динамика на различни показатели, свързани с финансирането на този сегмент от здравеопазването. Целта е да се докаже наличието или отсъствието на неравенства между отделните страни.
**Ключови думи:** неравенства, инвитро, диагностика, здравеопазване, финансиране;

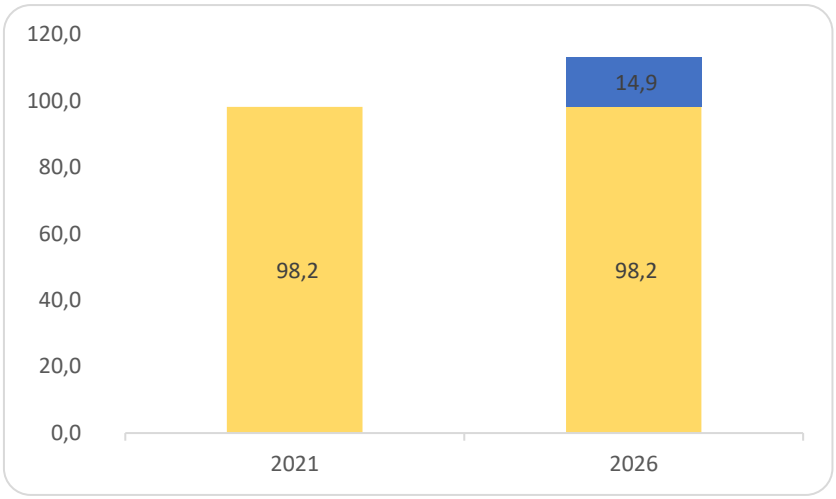
## 1.ВЪВЕДЕНИЕ

Инвитро диагностичните изделия (от латински: in vitro – „в стъкло“) са неинвазивни тестове, извършвани върху различни биологични проби (кръв, урина, тъкани и др.), за диагностициране или изключване на определено заболяване (MedTech, 2021). Те предоставят ценна информация за това как функционира тялото на пациента и неговото здравословно състояние. Използват се за диагностика, прогноза, стратификация на риска, скрининг и терапевтичен мониторинг на различни заболявания. Инвитро диагностичните изделия са от съществено значение за постигане добри здравни резултати и са критични както в ежедневната медицинска практика, така и при спешни случаи (СЗО, 2021). Добре развитият лабораторен капацитет е от решаващо значение за ефективното предоставяне на здравни грижи, макар че често е пренебрегван в системите на общественото здравеопазване, което води до слабости, особено в страните с ограничени ресурси. От друга страна, поставянето на правилната диагноза е ключов момент и оказва сериозно въздействие върху пациентите, финансовите и здравни системи на отделните страни (СЗО, 2022). В същото време обаче е и едно от най-слабите места във веригата на здравните грижи. Това е особено валидно за страните с ниски и средни доходи, където достъпът е силно ограничен и лабораторната диагностика често е пренебрегвана в системите на обществено здравеопазване.

Инвитро диагностичните изделия най-общо се разделят на четири големи групи: реагенти (тестове), инструменти (апарати), услуги и софтуер (IVD market by product and service, 2022). Реагентите представляват най-голям дял от тях, като за 2020 г. те са формирали 68,1% от целия пазара на тези изделия. Очаква се

глобалният пазар на инвитро диагностични изделия да достигне 113,1 млрд. щатски долара до 2026 г., стартирайки от 98,2 млрд. щатски долара през 2021 г. (фиг. 1), като основните причини за това са застаряващото население, нарастването на разпространението на хронични и инфекциозни заболявания, нарастващата осведомедоменост на населението, инвестициите в научноизследователска и развойна дейност и др.

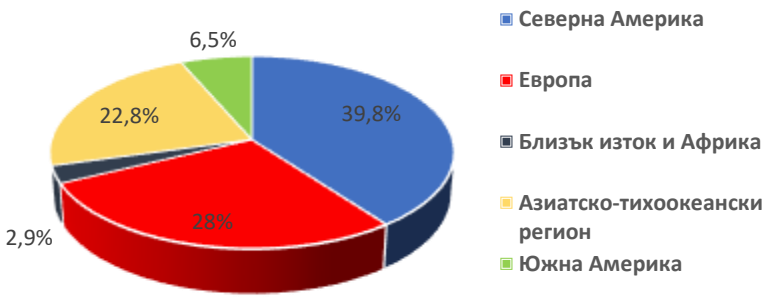
***Фигура 1 Прогноза за растежа на глобалния пазар на инвитро диагностични изделия, в млрд. щатски долари, в периода 2021 - 2026***




*Източник:*
https://www.researchandmarkets.com/reports/5230081/in-vitro-diagnosticsivd-market-by-product-and?w=5#product--methodology

В географско отношение пазарът на инвитро диагностични изделия е разделен на пет основни региона - Северна Америка, Европа, Близък изток и Африка, Азиатско-тихоокеански и Южна Америка. Най-голям дял от 39,8% от пазара за 2020 г. се пада на Северна Америка, следвана от Европа с 28%, Азиатско-тихоокеански регион с 22,9%, Южна Америка с 6,5%, а най-малък е делът на Близък изток и Африка с 2,9%.

***Фигура 2 Относителен дял на различните региони в глобалния пазар на инвитро диагностични изделия за 2020 г.***




*Източник:*
https://www.researchandmarkets.com/reports/5230081/in-vitro-diagnosticsivd-market-by-product-and?w=5#product--methodology

В настоящото изследване ще се разгледа пазара на инвитро диагностични изделия в страните от ЕС за периода 2014 – 2020 г. в абсолютни и относителни измерители. Ще бъдат извършени сравнения на основни

финансови показатели с цел да се докаже съществуването или отсъствието на неравенства в този сегмент на здравеопазването. Поради факта, че в периода 2014 – 2020 г. има промяна в състава на ЕС, данните, включени в изследването се отнасят до страните, които са негови членки към 01.01.2022 г.

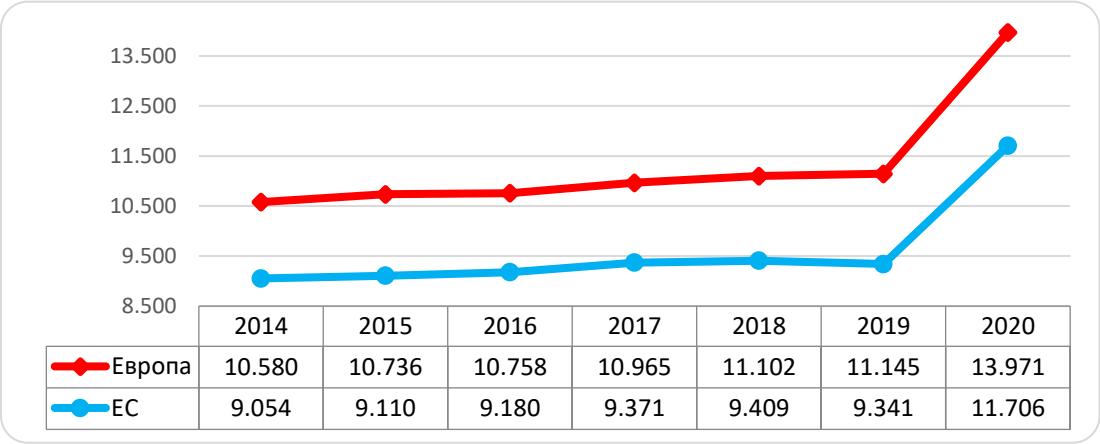
## 2. МЕТОДОЛОГИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Основният показател, който ще се използва за оценка на наличието на неравенства между отделните страни ще бъде разходи за инвитро диагностични изделия на глава от населението. Той ще бъде разгледан в динамика за целия период 2014 – 2020 г., а сравненията ще се извършат на база средната му стойност за същия период. Готовността на всяка от страните от ЕС да отделя средства за инвитро диагностика ще бъде оценена посредством анализ на показателя разходи за инвитро диагностични изделия, като процент от общите разходи за здравеопазване. Ще бъдат сравнени и анализирани и общите разходи за инвитро диагностични изделия в отделните страни и техния дял в общите разходи на ЕС.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Разходите за инвитро диагностични изделия в Европа през последните години са относително стабилни, с лек ръст до 2019 г. (фиг.3). Започвайки от 10 580 млн. евро, те нарастват в следващите 5 години със средно около 1% годишно, достигайки 11 145 млн. евро през 2019 г. В следствие на пандемията от COVID-19, само за една година след това, увеличението им през 2020 г. спрямо 2019 г. е с близо 25% до 13 971 млн. евро.

***Фигура 3 Пазар на инвитро диагностични изделия в Европа и ЕС за периода 2014 – 2020 г., млн. евро***




| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Европа | 10.580 | 10.736 | 10.758 | 10.965 | 11.102 | 11.145 | 13.971 |
| ЕС | 9.054 | 9.110 | 9.180 | 9.371 | 9.409 | 9.341 | 11.706 |

*Източник: European IVD market statistics reports MedTech Europe 2014 – 2021 и изчисления на автора*

Страните, отделящи най-голям бюджет за инвитро диагностични изделия са Германия, Италия, Франция и Испания, чиито общи разходи представляват средно 68,59 % от общия размер на разходите в страните от ЕС. Това са и четирите страни с най-голямо население, представляващо средно 57,4 % от населението на целия ЕС (Евростат, 2022) за разглеждания период. С най-ниски бюджети, като абсолютни стойности са петте страни, които са и с най-малко население в ЕС – Латвия, Естония, Люксембург, Кипър и Малта. Средно за разглеждания период техните сумарни разходи за инвитро диагностични изделия са по-малко от 1% от общите разходи на ЕС, а населението в тях е средно 1,17 % от общото население на ЕС за периода 2014 – 2020 г.

Разходите за инвитро диагностични изделия в България през последните години са относително постоянни, на нива от около 30 млн. евро. По-значително увеличение имаме само през 2020 г. спрямо тези през 2019 г., заради пандемията от COVID-19, но това увеличение с под 10 % е далеч от увеличението в много други европейски страни, както и от средното за ЕС увеличение от 18,37 %. Най-сериозна промяна в разходите през 2020 г. имаме в Испания (+50,35 % спрямо 2019 г.), Португалия (+37,73% спрямо 2019 г.), Швеция (+34,95% спрямо 2019 г.) и др.

***Таблица 1 Разходи за инвитро диагностични изделия в страните от ЕС, в млн. евро, за периода 2014 – 2020 г.***

| Държава | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Средно за периода | Среден относителен дял за периода |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Германия** | 2 204 | 2 227 | 2 234 | 2 191 | 2 170 | 2 180 | 2 745 | 2 279 | 23,75% |
| **Италия** | 1 656 | 1 633 | 1 606 | 1 613 | 1 556 | 1 558 | 1 776 | 1 628 | 16,97% |
| **Франция** | 1 416 | 1 418 | 1 425 | 1 601 | 1 619 | 1 623 | 2 140 | 1 606 | 16,74% |
| **Испания** | 998 | 990 | 985 | 985 | 1 004 | 1 007 | 1 514 | 1 069 | 11,14% |
| **Белгия** | 364 | 375 | 373 | 371 | 386 | 347 | 372 | 370 | 3,85% |
| **Полша** | 303 | 309 | 345 | 391 | 377 | 377 | 454 | 365 | 3,81% |
| **Нидерландия** | 297 | 289 | 273 | 269 | 286 | 286 | 365 | 295 | 3,07% |
| **Португалия** | 225 | 234 | 227 | 224 | 229 | 220 | 303 | 237 | 2,47% |
| **Австрия** | 254 | 256 | 258 | 258 | 262 | 161 | 176 | 232 | 2,42% |
| **Гърция** | 198 | 186 | 189 | 191 | 198 | 213 | 254 | 204 | 2,13% |
| **Швеция** | 191 | 176 | 180 | 184 | 179 | 186 | 251 | 192 | 2,01% |
| **Чехия** | 150 | 153 | 166 | 168 | 158 | 162 | 215 | 167 | 1,74% |
| **Румъния** | 100 | 120 | 164 | 165 | 180 | 198 | 218 | 164 | 1,70% |
| **Дания** | 145 | 150 | 150 | 153 | 151 | 161 | 176 | 155 | 1,62% |
| **Ирландия** | 95 | 109 | 114 | 108 | 122 | 126 | 149 | 118 | 1,23% |
| **Финландия** | 107 | 112 | 115 | 110 | 120 | 120 | 130 | 116 | 1,21% |
| **Словакия** | 72 | 75 | 76 | 72 | 76 | 78 | 97 | 78 | 0,81% |
| **Унгария** | 59 | 70 | 72 | 73 | 79 | 79 | 84 | 74 | 0,77% |
| **Хърватска** | 56 | 57 | 57 | 61 | 65 | 65 | 67 | 61 | 0,64% |
| **Словения** | 47 | 47,5 | 48 | 50 | 52 | 54 | 62 | 52 | 0,54% |
| **България** | 30 | 28 | 29 | 30 | 32 | 32 | 35 | 31 | 0,32% |
| **Литва** | 26 | 29 | 29 | 28 | 29 | 29 | 33 | 29 | 0,30% |
| **Латвия** | 24 | 23 | 21 | 22 | 24 | 24 | 27 | 24 | 0,25% |
| **Естония** | 15 | 17 | 18 | 19 | 21 | 21 | 26 | 20 | 0,20% |
| **Люксембург** | 15 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 21 | 19 | 0,20% |
| **Кипър** | 2 | 2 | 2 | 10 | 10 | 10 | 10 | 7 | 0,07% |
| **Малта** | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 5 | 0,05% |

*Източник: European IVD market statistics reports MedTech Europe 2014 – 2021 и изчисления на автора*

Тенденцията за увеличаване на разходите за здравеопазване в световен мащаб в последните години е очевидна. Застаряването на населението, болестите, предизвикани от съвременният начин на живот и бързото развитие на медицинските технологии, са само част от причините за нарастването на средствата, отделяни за здраве (Игнатов, 2015). За да оценим тенденцията на развитие на частта от тях, отделяна за инвитро диагностични изделия, ще разгледаме тези разходи, като процент от общите разходи за здравеопазване във всяка от страните (табл. 2). Този параметър също варира в много широки граници. Липсват данни за 2014 г. за Хърватска и Люксембург, както и за 2020 г. за Люксембург, Малта и Кипър.

***Таблица 2 Разходи за инвитро диагностични изделия в страните от ЕС, като процент от общите им разходи за здравеопазване за периода 2014 – 2020 г.***

| Държава | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Средно за периода |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Румъния** | 1,3% | 1,4% | 2,1% | 2,1% | 2,3% | 1,6% | 2,1% | 1,84% |
| **Хърватска** | - | 1,7% | 2,0% | 1,9% | 1,9% | 1,8% | 1,7% | 1,83% |
| **Литва** | 1,2% | 1,2% | 1,3% | 3,6% | 0,9% | 1,0% | 1,0% | 1,46% |
| **Латвия** | 1,8% | 1,7% | 1,5% | 0,9% | 1,4% | 1,3% | 1,2% | 1,40% |
| **Словения** | 1,2% | 1,2% | 1,5% | 1,4% | 1,4% | 1,4% | 1,6% | 1,39% |
| **Португалия** | 1,4% | 1,4% | 1,5% | 1,3% | 1,2% | 1,2% | 1,5% | 1,36% |
| **Гърция** | 1,1% | 1,3% | 1,3% | 1,3% | 1,4% | 1,4% | 1,6% | 1,34% |
| **Естония** | 1,3% | 1,3% | 1,4% | 1,3% | 1,3% | 1,2% | 1,2% | 1,29% |
| **Чешка република** | 1,4% | 1,4% | 1,3% | 1,2% | 1,1% | 1,0% | 1,3% | 1,24% |
| **Словакия** | 0,8% | 1,3% | 1,4% | 1,2% | 1,2% | 1,3% | 1,4% | 1,23% |
| **Полша** | 1,2% | 1,2% | 1,2% | 1,2% | 1,3% | 1,2% | 1,2% | 1,21% |
| **Италия** | 1,2% | 1,1% | 1,1% | 1,1% | 1,0% | 1,0% | 1,1% | 1,09% |
| **Испания** | 1,1% | 1,1% | 1,0% | 1,0% | 0,9% | 0,9% | 1,3% | 1,04% |
| **Белгия** | 1,7% | 0,9% | 0,9% | 0,8% | 0,8% | 0,8% | 0,7% | 0,94% |
| **Унгария** | 0,8% | 0,9% | 0,9% | 0,8% | 0,9% | 0,9% | 0,9% | 0,87% |
| **България** | 1,0% | 0,8% | 0,8% | 0,9% | 0,8% | 0,8% | 0,7% | 0,83% |
| **Австрия** | 0,7% | 0,7% | 0,7% | 0,7% | 0,7% | 0,7% | 1,0% | 0,74% |
| **Германия** | 0,7% | 0,7% | 0,7% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,64% |
| **Франция** | 0,7% | 0,6% | 0,6% | 0,5% | 0,6% | 0,6% | 0,7% | 0,61% |
| **Люксембург** | - | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | - | 0,60% |
| **Ирландия** | 0,6% | 0,7% | 0,6% | 0,5% | 0,5% | 0,5% | 0,6% | 0,57% |
| **Финландия** | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,5% | 0,6% | 0,6% | 0,5% | 0,57% |
| **Малта** | 0,3% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,5% | 0,5% | - | 0,52% |
| **Дания** | 0,5% | 0,6% | 0,5% | 0,5% | 0,5% | 0,5% | 0,5% | 0,51% |
| **Швеция** | 0,5% | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,3% | 0,5% | 0,41% |
| **Нидерландия** | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,4% | 0,40% |
| **Кипър** | 0,2% | 0,2% | 0,2% | 0,2% | 0,8% | 0,7% | - | 0,38% |

*Източник: European IVD market statistics reports MedTech Europe 2014 – 2021 и изчисления на автора*

Най-висок процент от общите разходи за здравеопазване се използват за инвитро диагностични изделия в Румъния (средно 1,84% за разглеждания период), като през 2020 г. те дори намаляват в сравнение с 2018 г., когато са били 2,3%. Прави впечатление, че същото е валидно и за доста от другите страни членки на ЕС – през 2020 г., когато имаме значително увеличение на разходите за инвитро диагностични изделия, всъщност тези разходи, като процент от общите разходи за здравеопазване намаляват. Това може да бъде обяснено със значителното нарастване на общите разходи за здравеопазване, което изпреварва нарастването на разходите за инвитро диагностика. Страните, които отделят най-сериозните бюджети от всички в ЕС са далеч назад по този показател, като дори България, със своите 0,83% има предимство пред Франция и Германия. Това може да се обясни със значителната разлика в абсолютния размер на брутния вътрешен продукт (БВП) между

отделните страни. Кипър е на последно място в класацията с 0,38% от общите разходи за здравеопазване, отделяни за инвитро диагностични изделия.

С цел прецизиране на анализа и международните сравнения се налага да елиминираме влиянието на размера на БВП и броя на населението в страните от ЕС. Това може да стане с използване на показателя разходи за инвитро диагностични изделия на глава от населението (табл. 3). Липсват данни за 2014 г. за Хърватска и Люксембург.

***Таблица 3 Разходи за инвитро диагностични изделия на глава от населението в страните от ЕС за периода 2014 – 2020 г.***

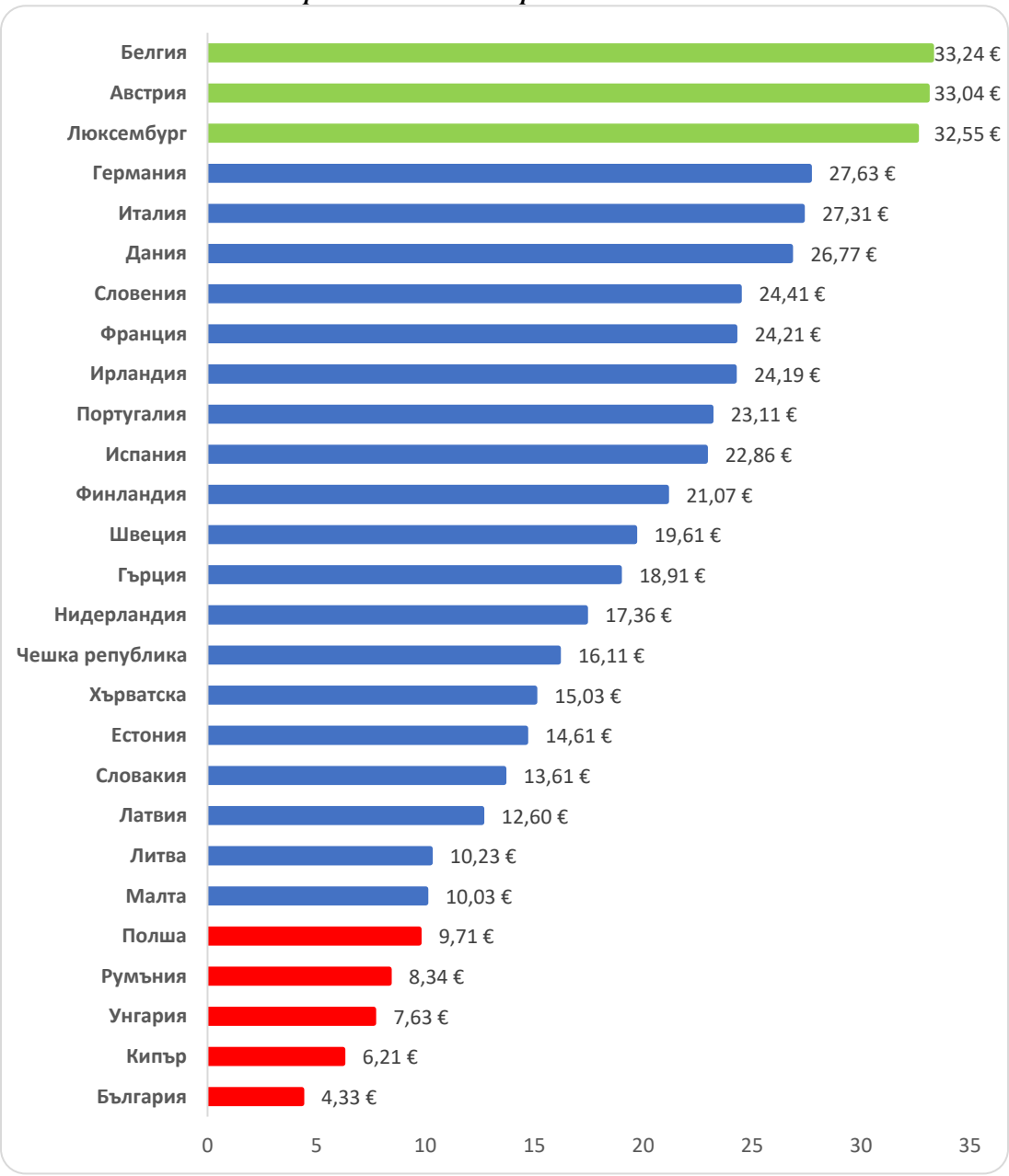
| Държава | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Средно за периода |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Белгия** | 32,30 € | 33,50 € | 33,20 € | 32,70 € | 33,90 € | 34,80 € | 32,30 € | 33,24 € |
| **Австрия** | 29,90 € | 30,10 € | 29,70 € | 29,40 € | 29,70 € | 30,30 € | 52,20 € | 33,04 € |
| **Люксембург** | - | 34,20 € | 33,00 € | 32,10 € | 31,60 € | 30,90 € | 33,50 € | 32,55 € |
| **Германия** | 27,10 € | 27,60 € | 27,20 € | 26,50 € | 26,00 € | 26,00 € | 33,00 € | 27,63 € |
| **Италия** | 27,20 € | 26,90 € | 26,30 € | 26,60 € | 26,60 € | 25,80 € | 31,80 € | 27,31 € |
| **Дания** | 25,70 € | 26,80 € | 26,20 € | 26,70 € | 25,10 € | 26,70 € | 30,20 € | 26,77 € |
| **Словения** | 20,40 € | 23,00 € | 23,30 € | 24,20 € | 25,20 € | 25,00 € | 29,80 € | 24,41 € |
| **Франция** | 27,10 € | 21,50 € | 21,30 € | 21,50 € | 24,10 € | 24,20 € | 29,80 € | 24,21 € |
| **Ирландия** | 20,20 € | 22,90 € | 24,00 € | 22,20 € | 24,20 € | 25,70 € | 30,10 € | 24,19 € |
| **Португалия** | 21,20 € | 22,50 € | 22,80 € | 21,70 € | 22,20 € | 22,00 € | 29,40 € | 23,11 € |
| **Испания** | 20,90 € | 21,10 € | 21,40 € | 21,20 € | 21,40 € | 22,00 € | 32,00 € | 22,86 € |
| **Финландия** | 19,60 € | 20,60 € | 21,00 € | 20,00 € | 21,30 € | 21,50 € | 23,50 € | 21,07 € |
| **Швеция** | 19,80 € | 20,10 € | 18,30 € | 18,40 € | 18,20 € | 18,20 € | 24,30 € | 19,61 € |
| **Гърция** | 18,20 € | 17,10 € | 17,50 € | 17,70 € | 18,40 € | 19,80 € | 23,70 € | 18,91 € |
| **Нидерландия** | 17,60 € | 17,30 € | 16,30 € | 15,70 € | 16,60 € | 17,00 € | 21,00 € | 17,36 € |
| **Чешка република** | 14,30 € | 14,60 € | 14,90 € | 15,80 € | 16,00 € | 17,10 € | 20,10 € | 16,11 € |
| **Хърватска** | - | 13,40 € | 13,50 € | 14,70 € | 15,70 € | 16,50 € | 16,40 € | 15,03 € |
| **Естония** | 10,20 € | 12,40 € | 13,70 € | 14,30 € | 15,90 € | 16,10 € | 19,70 € | 14,61 € |
| **Словакия** | 8,30 € | 13,90 € | 14,00 € | 13,30 € | 13,80 € | 14,20 € | 17,80 € | 13,61 € |
| **Латвия** | 12,00 € | 11,60 € | 10,90 € | 11,40 € | 12,40 € | 15,50 € | 14,40 € | 12,60 € |
| **Литва** | 8,80 € | 9,80 € | 9,90 € | 9,80 € | 10,30 € | 11,30 € | 11,70 € | 10,23 € |
| **Малта** | 4,70 € | 11,80 € | 11,50 € | 10,90 € | 10,50 € | 10,10 € | 10,70 € | 10,03 € |
| **Полша** | 8,00 € | 8,50 € | 8,80 € | 9,80 € | 10,50 € | 10,40 € | 12,00 € | 9,71 € |
| **Румъния** | 5,00 € | 6,00 € | 8,30 € | 8,30 € | 9,50 € | 10,00 € | 11,30 € | 8,34 € |
| **Унгария** | 6,30 € | 7,00 € | 7,20 € | 7,60 € | 8,30 € | 8,40 € | 8,60 € | 7,63 € |
| **Кипър** | 2,30 € | 2,30 € | 2,40 € | 2,30 € | 11,00 € | 11,40 € | 11,80 € | 6,21 € |
| **България** | 4,10 € | 3,90 € | 4,00 € | 4,30 € | 4,60 € | 4,30 € | 5,10 € | 4,33 € |

*Източник: European IVD market statistics reports MedTech Europe 2014 – 2021 и изчисления на автора*

Най-високи разходи на глава от населението имаме в Белгия, а най-ниски в България, като разликата между тях е повече от 7 пъти. Нашата страна е в компанията на още няколко, в дъното на класацията, с разходи от

под 10 евро на човек (фиг. 1). Дори разходите на Кипър, която е страната със следващите най-ниски такива, са с близо 50% по-високи от тези в България. Подобни неравенства се доказват и по отношение на други здравни и финансови показатели (Игнатов, 2021).

***Фигура 1 Средна стойност на разходите за инвитро диагностични изделия на глава от населението в страните от ЕС за периода 2014 – 2020 г.***




*Източник: European IVD market statistics reports MedTech Europe 2014 – 2021 и изчисления на автора*

В голямата си част страните от долната половина на таблицата са от бившия социалистически блок, които все още не успяват да догонят западните страни членки.

Европа на две скорости (two-speed Europe) или Европа на няколко скорости (multi-speed Europe) е идея, че различните части на ЕС трябва да се интегрират на различни нива и с различни темпове в зависимост от ситуацията във всяка отделна страна. Всъщност, Европа на различни скорости понастоящем е реалност под една или друга форма и това е особено видно в сферата на здравеопазването. Наличието на здравни

неравенства между отделните страни от ЕС не е нов проблем за здравните икономисти. Те съществуват от десетилетия и са предизвикателство пред здравните системи, но за съжаление не чак толкова приоритетни за ЕС като цяло. Тяхното наличие се доказва лесно, както по отношение на финансирането на здравните системи – публично (Игнатов, 2021) и частно (Игнатов, 2019), така и по отношение на здравните показатели на гражданите в отделните страни (Игнатов, 2020). Нещо повече – сериозни неравенства съществуват дори между жителите на едни и същи държави, включително и тези в България. В нашата страна съществуват сериозни неравенства, свързани с достъпа до здравеопазване (Рохова, 2014), териториалната осигуреност с болнични легла и медицински персонал (Делчева, 2015), а също и с разпределението на медицинска апаратура (Игнатов, 2016). Ако към това прибавим проблема с неефективните политики за задържане и развитие на кадрите в здравеопазването (Шотарова, 2022) и факта, че традиционно България е на челно място измежду останалите държави в ЕС по индикаторите за бедност (Велева, 2022) е видно, че проблема е сериозен, задълбочаващ се във времето и изискващ комлексен и навременен подход.

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият кратък анализ показва, че съществуват сериозни неравенства между отделните държави, по отношение на средствата, отделяни за инвитро диагностични изделия. Видимо, тези средства са значителни на глава от населението в западните държави и в доста по-малък размер при страните от бившия източен блок. За пореден път се потвърждава правилото, че колкото по-развита икономически е една държава, толкова повече средства тя е склонна да отделя за здравеопазване (в случая в частност за инвитро диагностични изделия). Това е и поредния случай в който страната ни е с най-лоши показатели от всички членки на ЕС.

## ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

Велева, Р. (2022). *Здравната бедност като предмет на публичните политики*, сп. Публични политики.bg, брой 13-2, стр. 19-33;

Делчева, Е. (2015). *Неравенства в осигуреността на здравеопазването с ресурси*, сп. Социална медицина, бр.4;

Игнатов, Б. (2016). *Апаратурна осигуреност на болниците в България*, сп. „MD", брой 3 (93);

Игнатов, Б. (2015). *Митът за безплатното здравеопазване или как българите доплащат за здраве повече от всички в ЕС*, сп. „Здравен навигатор", брой 7 (19), Октомври;

Игнатов, Б. (2020). *Неравенства в здравните показатели на гражданите от ЕС*, сборник с научни доклади от Международна научно-практическа конференция „Съвременните реалности – проблеми и перспективи", Нов български университет, стр. 196 – 214;

Игнатов, Б. (2021). *Неравенства в здравните системи на европейските страни*, Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор", УНСС;

Игнатов, Б. (2021). *Неравенства при публичното финансиране на здравните системи в ЕС*, сборник доклади „Докторантски четения 7: Администрация и управление: професии с хоризонт 2030, Издателски комплекс – УНСС, стр. 9-20, ISBN 978-619-232-483-4;

Игнатов, Б. (2019). *Частни разходи за здравеопазване и неравенства в ЕС*, сп. „Асклепий ", том XV (XXXIV), стр. 58-64, ISSN 1310–0637;

Рохова, М. (2014). *Намаляване на неравенствата в достъпа до регионална здравна мрежа*, Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор ";

Шотарова, З. (2022). *Политики за задържане и развитие на човешките ресурси в здравеопазването – предизвикателствата пред българската здравна система*, сп. Публични политики.bg, брой 13-2, стр. 34-46;

European IVD market statistics reports 2014 - 2021, (2022), MedTech Europe;

In-Vitro Diagnostics / IVD Market by Product and Service (Instrument, Kits), Technology (Immunoassay, MDx, Hematology, Urinalysis), Application (Diabetes, Oncology, Cardiology, Nephrology, Infectious Diseases) End User (Hospitals) - Global Forecast to 2026, (2022); https://www.researchandmarkets.com/reports/5230081/in-vitro-diagnosticsivd-market-by-product-and?w=5#product--methodology

Selection of essential in vitro diagnostics at country level using the WHO model list of essential In Vitro diagnostics to develop and update a national list of essential in vitro diagnostics.(2021). World health organization;

Web site of the World health organization: https://www.who.int/health-topics/in-vitro-diagnostics#tab=tab_1

Web site Eurostat: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/nama_10_pe/default/table

# IMPACT OF ONLINE-BASED TRAINING ON PHYSICAL AND MENTAL HEALTH

**Anushka Uzunova**
Trakia University, Medical College – Stara Zagora, Bulgaria, anushka.uzunova@trakia-uni.bg
**Petya Krumova**
Trakia University, Medical College – Stara Zagora, Bulgaria, petya.krumova@trakia-uni.bg
**Ana Nikolova**
Trakia University, Medical College – Stara Zagora, Bulgaria, ana.nikolova@trakia-uni.bg

**Abstract:** The COVID-19 pandemic is one of the most dangerous challenges this world has faced in our lifetime. In the absence of adequate treatment, a total lockdown and isolation have been imposed since early 2020 to avoid the chain transmission of the coronavirus in humans. The viral invasion caused serious disruptions in health, economic, social and educational aspects. The educational institutes were closed during the pandemic period and the traditional teaching process was shifted to a distance form. This measure undertaken by the governments of the various countries afforded the possibility to compensate for the educational losses. The distance form of learning, also called "online" learning, has prompted the necessity of technological equipment and adaptation of the learning material. The imposed "online" education during the pandemic period allowed the educational process to continue without announcing zero academic years. Along with the multiple advantages, the "online" learning has created a number of risks for those participating in it: a lengthy stay in front of monitors; lack of ergonomics in the working environment; physical inactivity; impact on the circadian rhythm, etc. The fact that the excessive use of technological facilities negatively affects the physical, mental, emotional and social health is not unknown. The enforced social isolation has affected the behavioral and mental health of society. During the online-based training, all trainees significantly reduced their physical activity. The social relationships were severely affected, the sports and cultural activities were ceased, this in turn generating emotional stress and fear. The purpose of this article is to describe the impact of online learning on education as well as on the health of learners. Material and methods: Through a documentary method, a study was carried out and literary and Internet sources were analyzed for the impact of the distance learning on the physical and mental health of students.
**Keywords:** online training, physical health, COVID-19

# ВЪЗДЕЙСТВИЕТО НА ОНЛАЙН ОБУЧЕНИЕТО ВЪРХУ ФИЗИЧЕСКОТО И ПСИХИЧЕСКОТО ЗДРАВЕ

**Анушка Узунова**
Тракийски университет, Медицински колеж – Стара Загора, България
anushka.uzunova@trakia-uni.bg
**Петя Крумова**
Тракийски университет, Медицински колеж - Стара Загора, България
petya.krumova@trakia-uni.bg
**Ана Тодорова Николова**
Тракийски университет, Медицински колеж - Стара Загора, България
ana.nikolova@trakia-uni.bg

**Резюме:** Светът бе изправен пред пандемията от COVID-19, която е едно от най-сериозните предизвикателства в наше време. При липсата на подходящо лечение се наложи пълно блокиране и изолация от началото на 2020 г., за да се избегне верижното предаване на коронавирус при хората. Вирусната инвазия предизвика сериозни смущения в здравен, икономически, социален и образователен аспект. Образователните институти бяха затворени по време на пандемичния период и традиционното обучение премина към дистанционна форма. Тази мярка предприета от правителствата на различните държави позволи да се компенсират образователните загуби. Дистанционната форма на обучение наречена още „онлайн“ обучение постави изисквания за технологично оборудване и адаптиране на учебния материал. Наложилото се „онлайн“ обучение през периода на пандемия даде възможност за продължаване на образователния процес, без да се стигне до обявяване на нулеви учебни години. Въпреки, че има много предимства, „онлайн“ обучението създаде и редица рискове за участващите в него: продължителен престой

пред монитори; липса на ергономичност в средата на осъществяване; обездвижване; влияние върху циркадния ритъм и др.. Не безизвестен е факта, че прекомерната употреба на технологии влияе отрицателно на физическото, психическото, емоционалното и социалното здраве. Принудителната социална изолация се отрази на поведенческото и психическото здраве на обществото. По време на „онлайн“ обучението всички обучаващи се значително намалиха физическата си активност. Социалните взаимоотношения бяха сериозно засегнати, преустановиха се спортните и културни дейности, това от своя страна породи емоционален стрес и страх. Целта на тази статия е да опише въздействието на „онлайн“ обучението върху образованието, както и върху здравето на обучаващите се. Материал и методи: Чрез документален метод се направи проучване и са анализираха литературни и интернет източници за въздействието на дистационното обучение върху физическото и психическото здраве на студентите.
**Ключови думи:** онлайн обучение, физическо здраве, Ковид 19

## 1. ПРЕДСТАВЯНЕ

COVID-19 е инфекциозно заболяване, причинявано от новооткрит коронавирус . Пандемията на коронавирус (COVID-19) е обявена за глобална здравна криза, която беше открита в Ухан, Китай, през декември 2019 г. (Wang et all, 2020). Според доклада на Световната здравна организация COVID-19 е достигнал 213 страни и територии, включително България. Вирусът, който причинява COVID-19, се предава основно по въздушно-капков път чрез капчици, образувани при кашляне, кихане или издишване на заразен човек. Тъй като тези капчици са твърде тежки, те не се задържат във въздуха и бързо попадат върху подове или повърхности. (WHO, 2019)

Принципът на заразяване е чрез инхалиране на вируса при непосредствена близост до заразен с COVID-19 човек или чрез докосване на замърсена повърхност и след това на очите, носа или устата.

При липсата на подходящо лекарство за лечението на COVID-19, се наложи пълно блокиране на света от началото на 2020 г., за да се избегне верижно предаване на коронавирус при хората. (WHO, 2019)

Образователните институти по света бяха временно затворени, за да ограничат разпространението на пандемията COVID-19. Затварянето на образователни институции засяга над 91% от население в училищна възраст в света. (UNESCO, 2020; Zhu & Liu, 2020)

За преодоляване на образователната криза бе наложена дистанционна форма на обучение наречена „онлайн“ обучение.

Преходът към „онлайн“ обучение се отрази не само на преподавателите, които трябваше да изменят своите курсове, но и на учащите се, които трябваше да се адаптират към нова учебна среда. Училищата и висшите учебни заведения започнаха онлайн класовете, използвайки технологични платформи, като Zoom, Google Hangouts. Google Meet и Microsoft Teams. Някои институции използваха също SeeSaw, Google Suite и видеоклипове в YouTube, за да направят онлайн часовете толкова привлекателни, колкото присъственото им провеждане. Освен това училищата, университетите и преподавателският персонал се борят да положат допълнителни усилия, за да ангажират учащите в часовете, като преработват графици, променят дискусиите онлайн, търсят възможности за получаване на обратна връзка. (Garbe et all, 2020).

Има няколко емпирични проучвания по отношение на ефекта на пандемията върху психичното здраве, някои вече са публикувани като окончателни статии, а други са налични като предпечатни материали. (Pieh, Budimir & Probst, 2020)

## 2. ДУСКУСИЯ

Виртуалното обучение неизбежно увеличи времето, което обучаващи и обучавани прекарват ежедневно пред дигиталните устройства. Въпреки че има много предимства, онлайн обучението формира и негативи. Прекомерната употреба на технологии влияе отрицателно на физическото, психическото, емоционалното и социалното здраве. Наред с ползите от дистанционната форма на обучение, се проявиха и недостатъците, като най-съществени от тях се оказаха: социалната изолация на участниците; продължителният престой пред монитори; липсата на ергономичност в средата на осъществяване; обездвижване; влияние върху циркадния ритъм, хипокинезия и др.

Според Директорът на Центъра за детски сън „Джон Хопкинс“ д-р Лора Стерни дигиталното обучение довежда до нарушения съня на учениците и студентите.

Дженифър Каценщайн, директор по психология и невропсихология в Детската болница Хопкинс, наблюдава въздействието на дистанционното обучение върху учащи от всички възрасти. (https://www.hopkinsmedicine.org/johns-hopkins-childrens-center, 2022)

Той обяснява, че по-специално студентите се борят да създадат среда без разсейване и да развият необходимите организационни умения, за да останат концентрирани върху задачите си, като отбеляза, че тези трудности могат да повлияят на психичното им здраве.

Според Каценщайн много чуждестранни студенти, които са в различни часови зони е трябвало да коригират цикъла си на сън, за да посещават „онлайн“ клас. Промяната на редовните модели на сън засяга циркадния ритъм на тялото или вътрешния биологичен часовник. Циркадният ритъм се основава на излагане на светлина, което се поддържа чрез събуждане, когато има светлина, и заспиване, когато е тъмно. Тя добави, че увеличеното време на екрана може да има отрицателно въздействие върху ритъма. (https://www.hopkinsmedicine.org/johns-hopkins-childrens-center, 2022)

Излагането на светлина сутрин подпомага събуждането, а намаляването на експозицията на светлина вечер подпомага заспиването чрез нощна индукция на мелатонин. Излагането на светлина вечер, особено синята светлина от мониторите, може да потисне нощната секреция на мелатонин и да промени циркадните ритми.

Ефектите върху здравето, свързани с непридържането към редовен цикъл на сън, включват трудности при заспиване, често събуждане, събуждане сутрин с чувство на/и умора през деня.

При продължително използване на екрана на мобилни телефони и компютри учащите страдат от главоболие, мигрена и стрес или други психични заболявания. (Garbe et all, 2020)

Липсата на сън може да повлияе на резултатите от обучението. Лишаването от сън причинява дефицити в префронталната кора, която обикновено държи под контрол нашата амигдала, емоционалната и импулсна област на мозъка. (Yoo et all, 2007)

Променените цикли на сън, увеличеното използване на дигитално съдържание може да повлияе на физическото здраве.

Използването на технологии, включително видео игри и компютри, е един от факторите, допринасящи за наднорменото тегло и затлъстяването. При изследване на въздействието на технологиите върху популация от 6515 юноши се открива статистически значима разлика в процента на затлъстяване и наднормено тегло при тези, които боравят повече с технологии. Съществува обаче статистически значима разлика във времето, прекарано в игри и наднорменото тегло при 18-годишните момичета. (Kautiainen et all, 2005)

В друго изследване проведено през 2021 г. в Медицински колеж – Стара Загора, е установено, че голям процент от студентите са с наднормено тегло и затлъстяване. (Valeva & Bekir, 2021) Ние смятаме, че това се дължи на хипокинезията във връзка с „онлайн“ обучението.

Хипокинезията води до: деструкция на костта; нарушаване на калциевия баланс, усилено отделяне на Са с урината; по-малко поемане и усвояване на Са, липсата на налягане върху костите води до отделяне на Са от тях, повишена активност на остеокластите (резорбция на костно вещество) негативни резултати върху костния метаболизъм. (Bekir & Valeva, 2021)

Качеството на костта зависи от количеството на витамин D – противоревматичен витамин - пряко свързан с калциевия и фосфатния метаболизъм и образуването на костите. (Dobreva, Teneva & Trencheva, 2019)

Друг негатив свързан с намалената двигателна активност е промяна в качеството на дишането. Вдишването е активен процес, който настъпва чрез свиване на диафрагмата, от своя страна тя е най-важният дихателен мускул, от който зависи 40-60% от обмяната на въздуха в дробовете. Издишването е пасивен процес, но при дълбоко издишване се включват всички коремни мускули. Въз основа на многогодишни проучвания и наблюдения, науката разполага с убедителни данни за полезния ефект от физическата активност върху всички органи и системи на човека независимо от възрастта. (Mollova et all 2021) Намалената дихателна активност води до недостатъчно насищане на органите и тъканите с кислород и хранителни вещества, а това влошава тяхната функция и увеличава риска от поява на хронични заболявания.

Нашите препоръки за преодоляване на негативите дължащи се на онлайн обучението са комплексни:

**Упражнения**

Движение на всеки час по три до пет минути.

Скачането на въже или бягането помага за укрепване на костите, но е със съображение на възрастта и дегенеративните ставни промени.

Аеробните дейности с цикличен характер, като карането на колело или ходенето, са полезни за дихателната и сърдечносъдовата система.

Редовните физически упражнения имат редица благоприятни ефекти върху обмяната на веществата.

Промяната във физическата активност изисква промяна и в приема на храна, правилно е храненето или т.нар. енергоприем да отговаря на енергоразхода, затова ролята на храненето е изключително важна.

**Диета:**

Храна, която да включва както протеини, така и свежи продукти – плодове и зеленчуци.

Замразените плодове и зеленчуци са добра бюджетна алтернатива на пресните продукти, стига да няма добавена захар, сироп или сол.
Ограничаване на количеството нездравословни напитки и закуски.
Избягване на закуски с високо съдържание на мазнини и захар, като чипс, бисквити и лепилни закуски.
Намаляване на сладки напитки като сода, сокове и спортни напитки и вместо това достатъчен прием на вода.
След правилно структуриране на дневната заетост в „онлайн“ среда с физическо натоварване, не на последно място и важно за психическата устойчивост е достатъчно време за сън между 8 и 10 часа.
Продължителния застой в домашна среда може да доведе до влошаване на психичното здраве. (Wang et all 2020)
Ограничените дейности на открито и липсата на взаимодействие с други хора оказват психологическо въздействие. Липсата на контакт лице в лице с другите учащи и липсата на лично пространство също може да бъде пагубно за цялостното здраве. (Fawns, 2019)

## 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онлайн обучението изигра жизненоважна роля по време на пандемията, за ограничаване на вирусната инвазия и образователната криза но неговите последици не могат да бъдат пренебрегнати. За преодоляването или ограничаването на негативите е нужно да се разработват и прилагат превантивни универсални програми за всички участници в образователния процес – обучаващи и обучавани.

## ЛИТЕРАТУРА

Bekir, N., & Valeva, S. (2021). STUDY OF BONE DENSITY OF STUDENTS FROM MEDICAL COLLEGE - STARA ZAGORA AND ALGORITHM FOR PREVENTION AND TREATMENT OF REDUCED BONE DENSITY. KNOWLEDGE - International Journal, 49(4), 797–803. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4561

Dobreva, I., Teneva, P., & Trencheva, V. (2019). INFLUENCE OF SUNSHINE ON THE SERUM LEVELS OF VITAMIN D. KNOWLEDGE - International Journal, 31(4), 1081–1085. https://doi.org/10.35120/kij31041081d

Fawns, T. (2019). Postdigital education in design and practice. Postdigital Science and Education, 1(1), 132-145

Garbe, A., Ogurlu, U., Logan, N., & Cook, P. (2020). COVID-19 and remote learning: Experiences of parents with children during the pandemic. American Journal of Qualitative Research, 4(3), 45-65

Kautiainen, S., Koivusilta, L., Lintonen, T., Virtanen, S. M., & Rimpelä, A. (2005). Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. International journal of obesity, 29(8), 925-933

Mollova, K., Valeva, S., Bekir, N., & Uzunova, A. (2021). PULMONARY REHABILITATION IN POST - COVID SYNDROME. KNOWLEDGE - International Journal, 49(4), 661–666. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4542

Pieh, C., Budimir, S., & Probst, T. (2020). The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. Journal of psychosomatic research, 136, 110186. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110186

UNESCO. COVID-19 educational disruption and response. Available from: https://en.unesco.org/covid19/educationresponse2020.

Valeva, S., & Bekir, N. (2021). STUDY OF THE FREQUENCY OF OBESITY AMONG STUDENTS FROM MEDICAL COLLEGE STARA ZAGORA AND AN ALGORITHM FOR PREVENTION AND TREATMENT. KNOWLEDGE - International Journal, 46(4), 609–614. Retrieved from https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/69

Wang H, Wang Z, Dong Y, et al. Phase-adjusted estimation of the number of Coronavirus Disease 2019 cases in Wuhan, China. Cell Discov 2020; 6: 10. http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0148-0 PMID: 32133152

Wang, G., Zhang, Y., Zhao, J., Zhang, J., & Jiang, F. (2020). Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. The Lancet, 395(10228), 945-947.

World Health Organization. oronavirus disease (COVID-19) advice for the public. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/advice-for-public2020.].

Yoo, S. S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. Current biology : CB, 17(20), R877–R878. https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007

Zhu X, Liu J. Education in and after covid-19: immediate responses and long-term visions, postdigital. Sci Educ 2020; 2: 659-99. 520 Coronaviruses, 2021, Vol. 2, No. 4 Avadhesh Kumar Yadav http://dx.doi.org/10.1007/s42438-020-00126-3
https://www.hopkinsmedicine.org/johns-hopkins-childrens-center/

# EDUCATIONAL EFFICACY AND SELF-EFFICACY USING CLINICAL SIMULATIONS IN MEDICAL EDUCATION

**Mariana Bacheva**
South- West University "Neofit Rilski", Bulgaria, bachewa@swu.bg
**Rosica Doynovska**
South- West University "Neofit Rilski", Bulgaria, doynovska@swu.bg

**Abstract:** Based on A. Bandura's theory of self-efficacy, a strategy for forming optimal efficiency and self-efficacy, is proposed by using clinical simulations in medical education. **The purpose** of the study is to experimentally evaluate the impact of simulation-based clinical learning as an educational technology to promote self-efficacy and increase educational effectiveness in medical education. **Research methodology.** An experiment with a longitudinal design was conducted. Nursing students were randomized to participate in the experiment. The students are in their third and fourth year and study at the SWU „Neofit. Rilski" in Blagoevgrad. The parameters of change before and after application of clinical simulations in training were experimentally followed. **Results.** The effectiveness of simulation training is demonstrated by reliably improving self-efficacy and academic performance measures, by comparing the outcome in the experimental group at the final level with those at the beginning of the experiment. **Conclusion.** Our experiment confirms the expediency of using clinical simulations in the learning process. In this way, students gain self-efficacy and academic achievement. Research in this direction can contribute to 'filling the gap' between theory and clinical practice, as well as provide feedback to curricula.
**Keywords:** clinical simulations, students, nurses, midwives, satisfaction, self-efficacy

# ОБРАЗОВАТЕЛНА ЕФЕКТИВНОСТ И САМОЕФЕКТИВНОСТ ЧРЕЗ ИЗПОЛЗВАНЕ НА КЛИНИЧНИ СИМУЛАЦИИ В МЕДИЦИНСКОТО ОБРАЗОВАНИЕ

**Мариана Бачева**
Югозападен университет "Неофит Рилски", България , bachewa@swu.bg
**Росица Дойновска**
Югозападен университет „Неофит Рилски", България, doynovska@swu.bg

**Резюме:** Базирайки се на теорията на А. Бандура за самоефективността, се предлага стратегия за формиране на оптимална ефективност и самоефективност, чрез използване на клинични симулации в медицинското образование. **Целта на изследването е** да се оцени експериментално влиянието на симулационно- базираното клинично обучение, като образователна технология, за насърчаването на самоефективност и повишаване на образователната ефективност в медицинското образование. **Резултати.** Доказва се ефективността на симулационното обучение, чрез достоверно подобрение по показателите за самоефективност и академична ефективност, чрез сравнение на резултатите в експерименталната група на заключително ниво с тези на констатиращо равнище. **Заключение.** Потвърждава се целесъобразността от използването на клинични симулации в учебния процес, за придобиване на самоефективност и академични постижения, при студентите, обучаващи се в направление „Здравни грижи". Изследвания в тази насока могат да допринесат за „запълване на празнината" между теорията и клиничната практика, както и даване на "обратна връзка" към учебните програми в направлението.
**Ключови думи:** студенти медицински сестри, образователна ефективност, самоефективност, симулации, медицинско образование

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Основна цел за прилагането на различни образователни стратегии е по- доброто обучение на студентите, получаващи медицинско образование, което обаче не може да бъде измерено само с придобитите знания и умения в този процес. Постигането на целта е възможно чрез формиране на определени личностни качества, като предпоставка за успешното академично обучение и бъдещата реализация на всеки обучаем (DeWitz SJ., et al., 2002).

В теорията за самоефективността на Бандура ученето се разбира като резултат от последствията на действията върху поведението, чрез мисленето, вярванията за възможните подкрепления върху поведението в бъдеще и представите за бъдещите резултати от дадено действие. От тази перспектива, "подкрепленията" влияят върху поведението, основно чрез пораждане на очаквания за успешна реализация на съответното действие. Дефиницията на конструкта „самоефективност" („self-efficacy"), дадена от автора на теорията, включва убежденията, които формира индивида, че може успешно да извърши действието, необходимо за постигане на резултата (Bandura, 2006).

В контекста на теорията на Бандура, редица изследователи привеждат примери за наличие на страх и стремеж към избягване на стресови ситуации, след преценка за липсата на нужните умения за справяне. В същото време без всякакви колебания се активират, когато преценят себе си като способни да се справят дори и в застрашаващи ситуации. Породените очаквания за успешна реализация и ефективност предопределят вложените усилия и продължителността на упорството, което би се появило пред негативни преживявания и неблагоприятни обстоятелства. Като обобщение може да се каже, че колкото по- високо се оценява самоефективността, толкова по- големи са усилията, които се влагат за успешното реализиране на дейността. А. Бандура свързва ниската самоефективност с уязвимостта към стрес, тревожност, депресия и чувство за безпомощност. Характерно за такива индивиди е ниската самооценка и песимизма по отношение на своите перспективи. Тук той прави уточнението за разликата между самооценката, базираща се на възприятията за собствената ценност и самоефективността, свързана с очакванията за компетентност. Анализирайки Бандура, Проданов допълва, че убежденията за самоефективност определят в голяма степен мотивацията, стимулират познавателната активност и подобряват академичните постижения и успеваемост (Проданов, М., 2015).

Според Андонова мотивите за учене са част от факторите, оказващи положително влияние върху формирането на бъдещите специалисти. Те се определят чрез насочеността към знанията и нивото на лична удовлетвореност от участие в познавателната дейност. Като подбудители към активност те отразяват положителното емоционално отношение на мотивирания студент към учебния процес. Това се изразява в стремеж за вникване в същността на изучаваните явления, инвестирайки труд и енергия в своето обучение и на фона на преодоляването на трудности и напрежение в стремежа към самоусъвършенстване (Андонова, А., 2010).

Други автори разглеждат академичната мотивация като вътрешна готовност и ориентация за активно отношение към учебния процес. Това е условие за академичната успеваемост на студента и е показател за академичната му работа. Мотивацията стимулира търсенето на нови знания, активно отношение към учебния процес и стремеж за постигане и придобиване на професионални компетенции (Митева, Кр., 2019)

Георгиева акцентира върху спецификата на обучението по здравни грижи, свързано с научаване, разбиране и възпроизвеждане на голямо количество специфична информация. Въз основа на придобитите знания студентът трябва да може да осъществява междудисциплинарни връзки, свързани с научни факти, да прилага мисловни операции и да прави правилни преценки, да развива професионално критично мислене и да предлага различни решения на конкретни проблеми. Авторът обобщава клиничната значимост на обучението и фокусира вниманието на преподавателите върху използването на различни иновационни интерактивни методи за подобряване на ефективността и качеството на обучението (Georgieva, D. & Todorova, T., 2018).

Иванова и кол. насочват вниманието към формирането на професионално поведение у студента, като показател за неговата отговорност при взимане на професионални решения. Установените от тях резултати са оптимистични за това, че студентите в процеса на своето развитие получават подходящо професионално обучение по отношение на автономността и отговорността на съвременното медицинско обслужване (Иванова, Д., et al., 2014).

Една от целите на модерното медицинско образование е формирането на самоефективност. Общата самоефективност се отнася главно до мнението на студента за това какво може или не може да направи, за разлика от индивидуалните ресурси, т.е. до възприеманата способност за справяне с определени академични задачи. Тя се свързва с по-добра регулация на усилията, управление на времето за учене и ориентация към целта. Студентите с висока самоефективност са склонни да избират сложни и предизвикателни задачи, докато студентите с по-ниска самоефективност са склонни да ги избягват (Mareva, S. J. Holmes, 2021; Chernogorova, Y., 2019; Сандева, М., 2020; Илиева, К. и кол., 2019).

Академичната самоефективност включва и саморегулирано обучение, което помага на студента да използва собствените си ресурси за планиране, контрол и анализ на изпълнението на задачи, дейности и подготовката на учебни продукти. Студентите с висока образователна ефективност са склонни да получават по-добри оценки и да показват по-голяма упоритост в процеса на обучение в сравнение със студентите с по-ниска

степен на ефективност. Нещо повече, студентите с висока образователна ефективност използват повече когнитивни стратегии, които са полезни, когато става въпрос за учене, организиране на времето си и регулиране на собствените си усилия (Zimmerman, B., et al.,1990).

Други автори предоставят емпирични доказателства за влиянието на значимостта на обучението и положителния му ефект върху връзката на самоефективността и удовлетвореността на студентите от академичната програма в контекста на висшето образование (Azila- Gbettor, EM,et al., 2022).

Симулационното обучение от своя страна предоставя възможности пред медицинското образование като алтернативна стратегия, чрез използване на подходящи симулационни методи за обучение, за формиране на висока самоефективност в медицинското образование. Според Окуда, медицинските учебни заведения са изправени пред смяна на своята преподавателска парадигма, вследствие от непрекъснато нарастващото количество медицинска информация и изследвания в областта на здравните грижи, налагащи промени в учебните програми. И тъй като нараства загрижеността на пациентите за това, че студентите "се упражняват" върху тях, фокусът в учебната/ клинична практика, се насочва все повече към безопасността и качеството на здравните грижи за пациентите, отколкото върху традиционното преподаване и обучение „до леглото на болния“. Изправени пред тези и други подобни предизвикателства, медицинските преподаватели, се налага да преструктурират учебните програми, да разработват сесии за малки групи, които да стимулират самостоятелното обучение и независимите научни изследвания. Независимо от това, са налице данни за прекъсване на връзката между учебните кабинети и клиничната среда. Много от студентите също смятат, че са недостатъчно обучени в оказване на грижа, извършване на манипулации и дейности, проследяване състоянието на пациентите, откриване на проблеми и управление на сестринския план за грижи. Медицинската симулация е предложена като техника за преодоляване на тази образователна празнина (Okuda Y., et al.,2009).

С цел определяне на ефектите от обучението, базирано на симулационни технологии е извършен систематичен преглед и мета- анализ, като се свеждат доказателства за това, че симулационното обучение значително повишава придобиването на знания при студенти медицински сестри, повишава тяхната удовлетвореност от ученето и тяхната увереност при работа в реална клинична среда (Mulyadi Mulyadi, et al. 2021)

Оценявайки ефективността на клиничната симулация в сравнение с традиционното обучение, при преподаване на оценка за влошаващ се пациент, Мериман установява по експериментален път, че клиничната симулация е по-ефективна стратегия от традиционния метод за аудиторно преподаване, за развитие на умения за оценка на влошаващ се пациент (Clair D. Merriman, 2014)

В търсене на ефектът от симулационното обучение в медицинското образование, Уорд- Смит заключава, че то би могло да се разглежда като качествена инициатива, която се използва за насърчаване на самоефективност и академична ефективност, чрез повишаване на клиничната компетентност и уменията за рефлексивно мислене, възможност за практикуване на умения, повишаване на увереността и свеждане до минимум вероятността от грешки, преди да приложат уменията си в клинична среда върху реален пациент. Безопасността на пациентите зависи от точността на тези, които предоставят грижи, а симулацията като метод на обучение предоставя възможност за постигане на опит без човешки риск (Ward-Smith P .,2008).

Редица автори, акцентирайки отново върху безопасността на пациентите, препоръчват симулацията дори като обучителна необходимост. Те установяват, че по време на симулационно обучение възникват грешки от всякакъв тип, и всеки студент в своя опит допуска поне една грешка, което поражда безпокойство. За да намалят грешките и да се подобри и стане по- безопасна клиничната практика, се отправят препоръки към преподавателите по практика, да идентифицират ефективни безопасни стратегии, които студентите могат да използват за подобряване на практиката си върху пациентите (Henneman EA, et al., 2010).

При проучване чрез обучение с виртуална реалност, Обрейкова и кол., установяват висока степен на приемане на приложението от студентите обучаващи се в медицински специалности, като повишава мотивацията им за учене. Проучването установява, че в медицинското образование, виртуалното приложение може да бъде сериозно професионално предизвикателство (Обрейкова, М., Г.Терзиева, 2022).

Според други изследвания с развитието на симулационните и виртуални технологии, стратегиите за преподаване на основни компетенции в образованието за медицински сестри, се изместват постепенно от традиционните лекции в аудиториите към симулация, дори и в онлайн формат, за да се насърчи самоефективността на студентите, чрез развитие на компетенции за клинично разсъждение и да се усъвършенстват сестринските способности. Като резултат също така се подобрява обучението за повечето студенти, подготвя ги за клинична практика, отговаря на изискванията на акредитационните органи и се дава възможност на всички студенти да завършат навреме, въпреки световните здравни и социални кризи.

Този концептуален модел подобно на други такива осигурява практическото обучение на студентите, при невъзможност от реално присъствие в клинична среда (Ralev, I., D Georgieva, G Koleva, I Hristova, T Hristova,2021). Осигуряването на съвременно и модерно обучение, базирано на симулационни технологии, е от съществено значение за професионалистите по здравни грижи, но доказателствата за ефикасност остават оскъдни (Huang CL., 2021).

**2. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

Целта на нашето изследване е, прилагайки експеримент, да се оцени влиянието на симулационно-базираното клинично обучение, като образователна технология за насърчаване на самоефективност и образователна ефективност в медицинското образование.

**3. МЕТОДИ И МЕТОДОЛОГИЯ**

Изследването е част от проект RP-A1/22 „Модернизиране на клиничната подготовка на студентите от професионално направление "Здравни грижи", чрез създаване и управляване на безопасна обучителна среда и интегриране на симулационно базиран опит“, реализиран в ЮЗУ „Н. Рилски“. Експерименталната ситуация включва третиране на изследваните лица със симулационна програма, съдържаща специално създадени симулационни сценарии, обогатени по съдържание, съобразени с нивото на обучение на студентите и използващи симулатори от различен технологичен клас. Ефектът на експерименталното въздействие се доказва с извършване на измервания преди и след прилагане на експерименталната програма. Проследяваме самоефективността и ориентацията към целта при студенти, обучаващи се в професионално направление Здравни грижи, като използваме българската версия на Скала за възприета самоефективност (*The General Perceived Self- Efficacy Scale Bulgarian Version by Ilijana Stamova, Ralf Schwarzer & Matthias Jerusalem, 1993*). За оценка на образователната ефективност използваме въпросник, включващ пет въпроса, изведени от *Скала за образователна самоефективност* (*Harvard-Panorama Student Perception Survey*) и в съответствие с най- добрите практики, за проектиране на въпросник, според дисциплината.

Данните са анализирани с помощта на статистически пакет ***SPSS (Statistical Package for Social Sciences- v. 19.0) и GraphPad Prism 3.0***, като конкретно са използвани следните статистически методи:

- ✓ **Дескриптивна статистика** за изчисляване стойностите на средната аритметична величина и стандартно отклонение по изследваните променливи.
- ✓ **Т-тест** (***Т-тест за две независими извадки*** *(Independent Sample test)* и ***Т-тест за две чифтни извадки*** (*Paired- Samples T-Test*), за определяне на разликите между двете групи. Данните от статистическите изчисления са представени таблично и са изнесени в текста, като условно са използвани съответните означения.

4. РЕЗУЛТАТИ И АНАЛИЗ

В наши проучвания се проследява ефекта върху 307 изследвани лица, участвали в едно или повече практични симулационни обучения. След първоначален скрининг и попълване на въпросник за самооценка по няколко параметъра, се отдиференцираха студентите, които се самооцениха ниско по показателите за самоефективност и академична ефективност, като на случаен принцип беше формирана експерименталната група. Изследваните лица, върху които се приложи експериментът, са 38 на възраст от 22 до 41 години (M= 28,92), обучаващи се в специалност „Медицинска сестра“ в Югозападен университет „Неофит Рилски“, на предпоследен и заключителен етап от своето обучение (табл.1).

***Табл.1*** *Резултати от средните стойности на изследваните лица по възраст и курс на обучение*

| One- Sample Statistics | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
| **Възраст** | | 38 | 28,92 | 6,480 | 1,051 |
| **Курс на обучение** | III курс | 14 | 29,00 | 6,110 | 1,694 |
| | IV курс | 24 | 28,00 | 8,356 | 1,705 |

В следващата таблица се представени резултати от статистическата процедура Т- тест за чифтни извадки, приложена за установяване на различията в експерименталната група на констатиращ и заключителен етап по отношение на общото ниво на възприета **самоефективност** (Табл.2)**.**

***Табл. 2** Резултати от статистическа процедура Т- тест за чифтни извадки за установяване на различия в експерименталната група на констатиращ и заключителен етап по отношение на самоефективността.*

**Paired Samples Statistics**

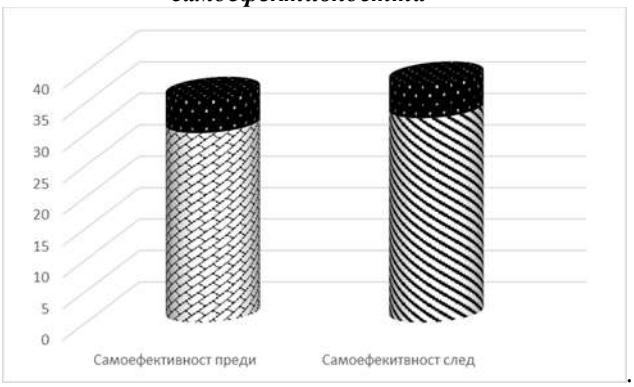
| | | N | Mean | Std. Deviation | Correlation | Sig. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **самоефективност** | Преди въздействието | 38 | 30,13 | 5,297 | ,893 | ,000 |
| | След въздействието | 38 | 32,52 | 5,341 | | |

**Paired Samples Test**

| | | Paired Differences | | | | | t | df | Sig (2-tailed) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean | 95% Conf. Interval of the Difference Lower | Upper | | | |
| **самоефективност** | Преди въздействието – След въздействието | -2,39 | 2,455 | ,398 | -3,201 | -1,587 | -6,012 | 37 | ,000 |

По отношение **общото ниво на самоефективност** установените различия в експерименталната група преди и след въздействието, след прилагане на статистическата процедура Т- тест, са статистически значими (М преди въздействието= 30,18; SD преди въздействието= 5,386; М след въздействието= 32,52; SD= 5,341), при (t |37|=-6,012; p= 0,000). Тези различия в общия бал се изразяват в това, че стойностите на изследваните лица от експерименталната група в края на експеримента са по- големи в сравнение с тези в началото. Според интерпретацията на скалата за обща самоефективност, присъщо за хората с висока самоефективност е увереността, че могат да постигнат повечето цели, които са си поставили. Убеденост, че когато се изправят пред трудни задачи, ще ги изпълнят. Като цяло мислят, че могат да постигнат важните за тях резултати. Вярват, че могат да успеят във всяко начинание, което са си намислили и че могат да преодолеят всички предизвикателства. Убеденост, че могат да изпълняват ефективно много различни задачи. Сравнявайки се с другите, вярват, че могат да изпълняват задачите много по-добре. Твърдят, че дори когато нещата са трудни, могат да се представят доста добре (фиг.1)

***Фиг. 1 Визуално представяне на различията в експерименталната група по отношение на самоефективността***




Данните за самоефективността се допълват и от данните за академичната ефективност, отнасяща се главно до мнението на студента за това какво може или не може да направи, базирайки се на индивидуалните ресурси. На фиг.2 визуално са представени различията в експерименталната група в началото и края на експеримента по показателя академична ефективност (Фиг.2), а в табл. 3 са изнесени резултатите от образователната скала за самоефективност на студентите от експерименталната група преди и след въздействието със симулационно- базираната програма.

***Табл.3*** *Данни, получени в резултат от статистическата процедура Т- тест за чифтни извадки, за установяване на различия в експерименталната група на констатиращ и заключителен етап, по отношение на академичната ефективност.*

**Paired Samples Statistics**

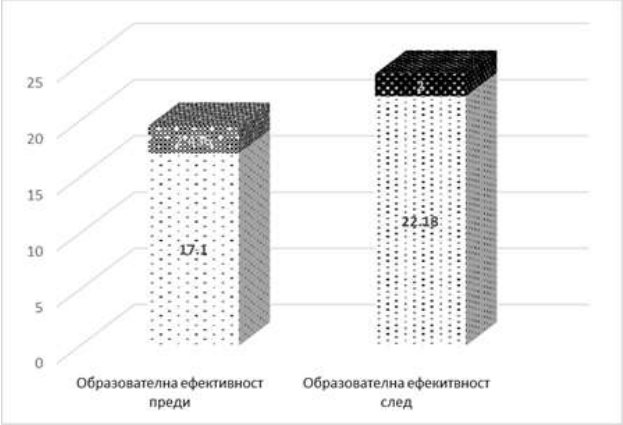
| | | N | M | SD | Correlation | Sig |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Общ бал за академична ефективност** | Преди въздействието | 38 | 17,10 | 2,436 | ,421 | 0,009 |
| | След въздействието | 38 | 22,18 | 1,984 | | |

**Paired Samples Test**

| | | **Paired Diff.** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | M | Std.dev. | Std Error Mean | 95%Confidence Int. of the Diff. | | t | df | Sig. (2-tail.) |
| | | | | | lower | upper | | | |
| **Общ бал за академична самоефективност** | Преди въздействието - след въздействието | -5,07 | 2,409 | 0,390 | -5,870 | -4,287 | -12,995 | 37 | 0,000 |

Анализът на данните показва, че изследваните лица преди въздействието са със значително по- ниски стойности в *общия бал* по скалата за академична ефективност в сравнение с тези след въздействието на симулационно- базираната програма (M преди въздействието= 17,10; SD преди въздействието= 2,436; M след въздействието = 22,18; SD= 1,984). Отчетеното ниво на значимост (p=,009) показва статистическа значимост на индикираните различия, а големината на корелационния коефициент деоструира умерена положителна връзка между тестовите променливи (r= 0,421) (фиг.2).

***Фиг. 2 Визуално представяне на различията в експерименталната група на заключително и констатиращо ниво по отношение на показателя академична ефективност.***




Според интерпретацията на скалата, изследваните лица, демонстриращи по- висока образователна ефективност, са склонни да получават по-добри оценки и да показват по-голяма упоритост в обучителния процес, в сравнение с тези с по-ниско изразена самоефективност. Използват повече когнитивни стратегии, които са полезни, когато става въпрос за учене, организиране на времето и регулиране на собствените си усилия. Уверени са, че могат да усвоят целия учебен материал, заложен в учебните програми, да разбират сложни теми, да се справят с всички учебни материали. Сигурни са, че могат да вършат най- сложната дейност, предвидена в учебната програма, уверени, че ще запомнят наученото в бъдеще.

**5. ИЗВОДИ**

В настоящото изследване отчетливо се откроява тенденция изследваните лица, преминали експерименталната симулационна програма, да получават по- високи резултати по скалите за самоефективност и образователна ефективност. Резултатите от експеримента показват, че на заключително ниво студентите, участници в експерименталната група, са с по- високи показатели за самоефективност и образователна ефективност от тези на констатиращо равнище, при това отчетените различия са статистически значими. Резултатите, потвърждават предишни изследвания в това направление, които доказват ефикасността на обучението с клинични симулатори, което медицинските сестри и акушерките получават по време на тяхното базово образование.

**6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Прилагането на клинични симулации в българското медицинско образование може да се разглежда като ефективно средство, за придобиване на технически, когнитивни и поведенчески умения от студентите. Обхващайки уменията от трите сфери, клиничната симулация би могла да се използва ефективно за насърчаване на един цялостен подход към пациента. Нашите резултати се потвърждават и в редица други световни изследвания, което само утвърждава целесъобразността от приложението на симулациите в учебния процес, за придобиване на самоефективност и академични постижения при студентите, обучаващи се в направление „Здравни грижи“. Подобни изследвания биха могли да допринесат „запълване на празнината“, налична между теорията и практиката. Те също така биха могли да дадат “feetback” към учебните програми с ориентация към студентите от това направление и основани на придобиване на съответните компетенции.

**REFERENCES**

Андонова, А.(2010). Сравнително проучване на "професионалната мотивация" на студенти от различни специалности и учебни институции. Управление и образование, ТОМ VI (4), с.294-298

Илиева, К., А. Занев, С. Джемал, Н. Младенов, Д. Личев, П. Иванова, В. Платиканов (2019). Новости в медицинското образование. Симулационна медицина КАСИМ, МУ „Проф. Д-р П. Стоянов“, гр. Варна, УМБАЛ „Св. Марина“– Варна

Митева, Кр.(2019). Мотивация за учене при студентите с медицинска специалност. Управление и образование, кн.15, бр.5, с. 159- 162

Обрейкова, М., Г. Терзиева (2022). Проучване нагласите на студентите по здравни грижи за учене с виртуална реалност. Управление и образование, Том 18 (5)

Проданов, М.(2015). Академична самоефективност, субективно щастие и удовлетвореност от живота. Сборник статии на преподаватели от Интердисциплинарен научен форум по повод 30 години Педагогически факултет „Образование, общество, личност“, Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, Университетско издателство „Паисий Хилендарски“ ISBN 978-619-202-032-3, с.153-166

Проданов, М., (2015). Формиране на самоефективност като една от целите на модерното образование. Сборник статии на преподаватели от конференция „Образование Развитие Изкуство“ на Педагогическия факултет. УИ „Паисий Хилендарски“, ISBN 978-619-202-075-0, p. 30-40

Сандева, М. (2020). Ефективност на симулационното обучение в медицината - опитът на МСТЦ. Доклад от IV-та конференция по Симулационно обучение в медицината, Пловдив, 2020

Azila- Gbettor, E.M, et al.(2021). Self-efficacy and academic programme satisfaction: mediating effect of meaningfulness of study, International Journal of Educational Management No. ahead-of-print.

Bandura, A. (2006). Self-efficacy Beliefs of Adolescents. In F. Pajares & T. Urdan (Eds.), Guide for Constructing Self-Efficacy Scales, Ch. 14. IAP-Information Age Publishing Inc.

Chernogorova, Y.,D. Grancharov, Z. Bliznakov (2019). Assessment of the effectiveness of medical simulators in the practical training of medical students: Preliminary results in MU-Varna, Scripta Scientifica Salutis Publicae, vol. 5, pp. 28-34 Medical University of Varna

Clair D. Merriman, et al. (2014). Comparing the Effectiveness of Clinical Simulation versus Didactic Methods to Teach Undergraduate Adult Nursing Students to Recognize and Assess the Deteriorating Patient, Clinical Simulation in Nursing, Volume 10, Issue 3, Pages e119-e127, ISSN 1876-1399

DeWitz, S. J., & Walsh, W. B. (2002). Self-efficacy and college student satisfaction. Journal of Career Assessment, 10(3), 315–326.

Ivanova, D., A.Terzieva, G. Tchaneva (2014). Formation of professional conduct and responsibility in training nurses. Management and education/Upravlenie I Obrazovanie, House Press Prof. Dr Assen Zlatarov University, p.51- 54

Georgieva, D., & Todorova, T. (2018). Efficient methods of teaching - implementation of mind map and concept map in health care training. *KNOWLEDGE - International Journal*, *23*(4), 1029–1035. Retrieved from http://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/3514

Henneman E.A., et al.(2010). Error identification and recovery by student nurses using human patient simulation: opportunity to improve patient safety. Appl Nurs Res.; 23(1):11-21.

Huang CL.(2021). [Impact of Nurse Practitioners and Nursing Education on COVID-19 Pandemics: Innovative Strategies of Authentic Technology-Integrated Clinical Simulation]. Hu Li Za Zhi. 68(5):4-6. Chinese.

Mareva, S., J. Holmes (2021). Cognitive and Academic Skills in Two Developmental Cohorts of Different Ability Level: A Mutualistic Network Perspective, Journal of Applied Research in Memory and Cognition

Mulyadi Mulyadi, et al. (2021). Effects of simulation technology-based learning on nursing students' learning outcomes: A systematic review and meta-analysis of experimental studies, Nurse Education Today, Volume 107, 105127, ISSN 0260-6917

Okuda Y, et al. (2009). The utility of simulation in medical education: what is the evidence? Mt Sinai J Med. 76(4):330-43.

Ralev, I., D. Georgieva, G. Koleva, I. Hristova, T. Hristova (2021). Concept of a model for distance practical training in a real clinical environment and time for nurse and midwife specialties. International Conference on Computer Systems and Technologies' 21, 161-164

Ward-Smith P. (2008).The effect of simulation learning as a quality initiative. Urol Nurs.;28(6):471-3.

Zimmerman B. J. (1990). Self- regulating academic learning and achievement: The emergence of a social cognitive perspective. Educational Psychology Review, Vol.2, No

# NEEDS ANALYSIS OF FIRST YEAR MEDICAL BACHELORS' OPINIONS OF ESP COURSE DESIGN

**Ivaylo Dagnev**
Medical College at Medical University - Plovdiv, Bulgaria, ivodagnev@abv.bg

**Abstract:** English for Specific Purposes (ESP) dates back to the 1960s, when there appeared a great need of finding a common language worldwide for all manner of communication, business, cultural, scientific, etc in a postwar environment. The need for such a linguistic and pedagogical approach was required in view of the new postwar reality as the US emerged as the new domineering superpower and the disintegration of the British Empire, with the latter spawning in the wake of its collapse many nations using English as a second language. By its nature ESP is an eclectic methodology initially borrowing from other domains of linguistic study theories and practices and combining them to suit its specific needs. Gradually, ESP has carved out its own research space and has become a fully-fledged area of study. A focal point in ESP is the so-called "needs analysis", i.e. analysis of what the participants in the process of language acquisition demand and desire. Thus, in its practical aspect, ESP always starts with a preliminary research into the purposes, needs and activities for which English is needed. In this train of thought, course design is of paramount importance, as it reflects ESP rationale as well as its methodology. The current paper is also focused on course design and targets a specific research area aiming at discovering students' preconceptions of what an ESP course should look like. It is in line with similar research in other countries where English is taught both as ESP and English for Academic Purposes (EAP). It differs though from all other studies in its area of analysis – medical students, and its methodology employing specific tools such as questionnaires. For that purpose, there were devised two such questionnaires, one at the beginning of the course of study and one at its end. The sample constituted of students from the bachelor degree in their first year at the Medical College at the Medical University of Plovdiv. After a diagnostic test had been carried out, all students were proven to be at B1 or B2 levels. The course consisted of 60 school hours in two semesters and was held in the 2021/2022 school year. The questions from both questionnaires target general appreciation reception and special targeted issues regarding specialized language alike. As a whole, the questionnaires showed that the students in their majority harbor high hopes of learning English for their profession in the course. It can be concluded on the basis of the results that the students express their satisfaction with the overall course design which to a great extent had met their expectations. On the other hand, the students' reception of the modern means of study, ie. the interactive methods, together with the new format dealing with assigning more homework and project involvement was positive in broad terms. Another important corollary from the students' opinions expressed in the surveys, is that they consider the length of the course insufficient. The ESP course design will be changed in accordance with the received results from the survey. It has to be borne in mind though, that any complete makeover or radical change should be performed in the aftermath of more surveys delving into much greater detail.
**Keywords:** ESP, survey, medical students, needs analysis

## 1. INTRODUCTION

English for Specific Purposes (ESP) is one of the most established approaches to English language teaching (Dudley-Evans & St. Johns, 1998). It originated in the 1960s and is arguably the most influential of all language teaching methods in academic and workplace settings (Belcher, 2004). The need for such an approach has been dictated by the expansion of the English language, which turns out to be the new lingua franca on the international stage (Hutchinson & Waters, 1987), be it in commerce, economics, science, medicine, or in academic discourse. This new situation in which English is perhaps the only internationally recognized language of communication requires a different attitude towards it. ESP is an eclectic approach that uses the most valuable, successful and proven ideas from other theories and practices, combining them into a whole. The method includes elements of communicative language learning, problem-based language learning, project-based learning (Richards & Rodgers, 2001) and many other teaching approaches, but also has its own unique characteristics, including a focus on the learner, in close association with specialized subjects and an emphasis on collaboration in both planning and teaching. Defining clear and specific needs is perhaps what distinguishes ESP most clearly from General English teaching (Flowerdew & Peacock, 2001). This is so because learners of ESP are mostly professionals or students at university whose aims in acquiring the language are connected with communicating a set of professional skills and performing particular profession-related activities. An ESP course is therefore developed based on an assessment of purposes and needs and the activities for which English is needed. ESP is normally goal-directed (Robinson, 1991), so ESP courses develop from a needs analysis, which aims to specify as closely as possible what exactly it is that

students have to do through the medium of English (Niemiec, 2017; Nimasari, 2018). ESP courses are generally constrained by a limited time period in which certain objectives have to be achieved, and are taught learners in 'homogeneous classes' in terms of the work or specialist studies that the former are involved in.

The key stage in ESP is needs analysis. It is the corner stone of this approach and leads to a focused course (Hafner 7 Miller, 2018). According to Robinson (2001) "needs analysis is generally regarded as critical to ESP, although ESP is by no means the only educational enterprise which makes use of it". Strevens (1980) suggests that needs analysis is a necessary first step for specific purposes language teaching; it is more concerned with the nature of scientific discourse. Hutchinson and Waters (1987) argue, "any language course should be based on needs analysis". In his turn, Hamp-Lyons (2001) opines that needs analysis is fundamental component to an ESP/EAP approach in term of course design. An interesting issue, within the domain of needs analysis and one that merits a more thorough research is finding out the opinions of the learners about the objectives of a course. This recipient-oriented perspective can help course designers glean the expectations of the learners.

Worldwide, there have been studies galore in ESP research over the recent years. Momtazur Rahman (2015) and Delbio and Ilankumaran (2018) delve into the theoretical underpinnings and practical aspects from an abstract standpoint, while a host of scholars have studied various aspects of ESP in different scholarly fields such as Dharmawardene and Wijewardene (2022), who have performed research in an Asian setting; Niemiec (2017), analysing learners' expectations, Nimasari (2018), who researched EAP in the field of information technology, Saykova (2021) who investigated the impact of technology on students' motivation.

**Aim of the article**: To determine students' aims in learning specialized English in an academic medical setting so that the respective course design is improved.

## 2. MATERIALS AND METHODS

For the purposes of the study were involved all students in their first year at the Medical College at the Medical University in Plovdiv at level B1/B2. These were approximately half of all the students enrolled, and were selected after a Diagnostic test. The remaining students were at levels A1/A2 and did not constitute part of the sample. The number of respondents was 59 across all eight specialties at the Medical College out of 124 altogether, which is ≈ 48%. – The sample included 12 respondents from the specialty of "Assistant –physiotherapist", 12 from "Dental technician", 6 from "Radiographer", 9 from "Assistant – pharmacist", 4 from "Public Health Inspector", 4 from "Dietary Instructor", 4 from "Cosmetology", 8 from "Medical Laboratory technician". The survey was conducted in the 2021/2022 school year. Two questionnaires of the Likert type (Jamieson, 2004) were conducted – one at base and one at end of course. Due to its limited number of words, this paper does not account for any specific differences according to specialty, gender, or any other detailed information. The questions in the questionnaires are as follows:

Questions at base of course:

1. Do you think you can learn a lot of specialized healthcare English in this course?
2. Do you think you need to improve your grammar to communicate better in a healthcare setting?
3. Do you think you need more specialized vocabulary to communicate better in a healthcare setting?
4. Do you think the use of new interactive methods and the Internet will facilitate the course greater than traditional methods?
5. Do you think more speaking in the classroom will benefit more the skills you can acquire in English?
6. Do you think exercises in grammar and vocabulary should be done more as homework to make room for more discussions in class?
7. Do you think more project work will make the course more effective?

Questions at end of course:

1. Do you think you have learned sufficient amount of specialized English in the course to help you improve your career prospects?
2. Do you think you have mastered grammar enough to feel confident in using English in your professional area?
3. Do you think the interactive methods used in the course have been effective in making learning easier and more pleasant?
4. Do you think you can speak better now than at the beginning of the course?
5. Do you think the project work done on the course helped you acquire more specific knowledge in the desired area?
6. Do you think the course in this format is good enough to learn English for your profession?

7. Do you think you should have more knowledge in healthcare provision to learn specialized English more effectively?
8. If you had the chance, would you sign up for another course in English, as a continuation of this one?

In terms of course design, the course constituted 60 seminar hours over two semesters of equal number of hours. All tests and homework assignments were done at home via Moodle. The students were required to present one project assignment alone or together in small groups of up to three. The mainframe of study was "English for healthcare professionals: A Coursebook for medical bachelors". All additional materials were provided via Moodle including grammar and lexical exercises. The classroom activities involved the use of an interactive board and multimedia. One- third of all time was occupied by discussions on topics from various sources, including the main textbook. Students were evaluated on the basis of three criteria – 25% weightage – classroom activity, 25% current tests, 50% final test, done during the summer session.

## 3. RESULTS

Tables 1 and 2 present the results obtained from the survey.

***Table 1. Response results from the questions at base:***

| Question | Fully agree % | Partly agree % | Neither agree or disagree % | Partly disagree % | Completely disagree % |
|---|---|---|---|---|---|
| Q1 | 56 | 15 | 8 | 14 | 7 |
| Q2 | 87 | 4 | - | 3 | 6 |
| Q3 | 91 | 5 | - | - | 3 |
| Q4 | 34 | 23 | 25 | 15 | 3 |
| Q5 | 87 | 3 | 5 | 8 | 2 |
| Q6 | 23 | 24 | 5 | 22 | 26 |
| Q7 | 15 | 12 | 20 | 25 | 28 |

As can be clearly observed from Table 1, the students in their majority harbor high hopes of learning English for their profession in the course. Only a few students (four in particular) strongly disfavor the idea that the course could be beneficial to their knowledge of specialized English. A substantial number of respondents consider the improvement of their grammar as a key prerequisite to improving their level of the language, while in the students' understanding speaking is an essential skill that has to be honed in the classroom. With regard to the methods of learning, including in that matter homework assignments (Q4, Q6, Q7), the students are obviously unconvinced as far as their expediency is concerned. Of particular note is the percentage related to learning grammar and vocabulary as homework assignment with more students strongly disagreeing than those approving the approach.

***Table 2. Response results from the questions at end of course:***

| Question | Fully agree % | Partly agree % | Neither agree or disagree % | Partly disagree % | Completely disagree % |
|---|---|---|---|---|---|
| Q1 | 56 | 15 | 8 | 14 | 7 |
| Q2 | 87 | 4 | - | 3 | 6 |
| Q3 | 91 | 5 | - | - | 3 |
| Q4 | 34 | 23 | 25 | 15 | 3 |
| Q5 | 87 | 3 | 5 | 8 | 2 |
| Q6 | 23 | 24 | 5 | 22 | 26 |
| Q7 | 15 | 12 | 20 | 25 | 28 |

The questionnaire done at end of course could be divided into three areas. The first one deals with the students' attitudes to the success of acquiring the foreign language during the course (Q2, Q4) and a possible follow-up (Q8). The response to these questions is not uniform; while the students admit a significant improvement in their overall knowledge of the language and especially in straightening out their grammar, they still consider speaking to be their 'Achilles heel'. The second area targets the respondents' opinions of the chosen methods of teaching involved (Q3, Q5). As a whole, their attitude to the employed teaching approaches is positive, as is shown in the numbers from Table 1. Points of debate could be triggered concerning Q5 and project work as a whole. The third area covered by the questionnaire attends to the general issue of the course rationale (Q1, Q6, Q7). Obviously the students strongly approve of the suitability of the course, being in the opinion at the same time that a better result would have been achieved should the course had happened at a later stage of their studies at the Medical College.

## 4. DISCUSSIONS

Although probably too general in scope, the survey raises a number of issues regarding the students' needs in view of ESP. First, it can be concluded on the basis of the results that the students express their satisfaction with the overall course design which to a great extent had met their expectations. A more detailed analysis would show that despite a lower percentage on grammar improvement with respect to the students' expectations, the latter do not consider that a handicap in their progress in learning the language. On the other hand, the students' reception of the modern means of study, ie. the interactive methods, together with the new format dealing with assigning more homework and project involvement was positive in broad terms. That is especially encouraging regarding their attitudes to project work, which seems to be effective in boosting their motivation for studying. Speaking remains a key weakness of the course' design and implementation, as the results from the survey suggest that the students were still unsure of their progress in that skill. An important point to be accounted for is the students' understanding that ESP should be taught at a later stage, in acknowledgement of the fact that probably medical knowledge present in the course syllabus but not taught in their specialized subjects in Bulgarian, posed a challenge for them. Another important corollary from the students' opinions expressed in the surveys, is that they consider the length of the course insufficient. That comes to show among other things that the students seriously consider mastering their command of English as a key priority to further their career prospects.

## 5. CONCLUSIONS

The conducted survey elaborated in the paper did achieve its pre-set aim. The ESP course design will be changed in accordance with the discussion points illuminated above. It has to be borne in mind though, that any complete makeover or radical change should be performed in the aftermath of more surveys delving into much greater detail. What is in need are analyses of level of exam success, gender, years of graduation – whether the enrolled students come fresh from secondary school or have some work experience, etc. Also, the scope and length of research sampling can be extended, including second and third year students' satisfaction of the elective courses in ESP and EAP. Nevertheless, the mere fact that such analyses, as the presented one in this paper, are a positive fact that ensures future enhancements in ESP approaches.

## REFERENCES

Belcher, D. (2004). Trends in teaching English for Specific Purposes. Annual Review of Applied Linguistics, 24, 165–186

Delbio, A., Ilankumaran, M. (2018). Theories, Techniques, Methods and Approaches of Second Language Acquisition: a Psychological Perspective, International Journal of Engineering & Technology 7(3):192-197 DOI: 10.14419/ijet. v7i3.6.14968

Dharmawardene, R. P., & Wijewardene, L. (2022). Teaching English for Specific Purposes at Tertiary Level in Sri Lanka: A Needs Analysis Approach. European Journal of Science, Innovation and Technology, 2(4), 60-70. Retrieved from http://ejsit-journal.com/index.php/ejsit/article/view/125

Dudley-Evans, T. and St Johns, M.J (1998). Developments in ESP a Multi- Disciplinary Approach Cambridge: Cambridge University Pres

Flowerdew, J., & Peacock, M. (Eds.) (2001). Research Perspectives on English for Academic Purposes. Cambridge: Cambridge University Press. http://dx.doi.org/10.1017/CBO9781139524766

Hafner, Chr., Miller, L. (2018). English in the Disciplines: A Multidimensional Model for ESP Course Design. First edition, Routledge, ISBN 9780429452437

Hamp-Lyons, L. (2001). English for Academic Purposes. In R. Cater, & D. Nunan (Eds.), The Cambridge Guide to Teaching English to Speakers of Other Languages (pp. 126-130). Cambridge: Cambridge University Press. http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511667206.019

Hutchinson, T. and Waters, A. (1987). English for Specific Purposes Cambridge: CUP

Niemiec, J. (2017). Learner's voice: A needs analysis approach to ESP syllabus design. Synergy, 13(2), 219-235.

Nimasari, E. P. (2018). An ESP Needs Analysis: Addressing the Needs of English for Informatics Engineering. JEES (Journal of English Educators Society), 3(1), 23-40. https://doi.org/10.21070/jees.v3i1.1085

Momtazur Rahman (2015). English for Specific Purposes (ESP): A Holistic Review. Universal Journal of Educational Research, 3(1), 24 - 31. DOI: 10.13189/ujer.2015.030104.

Richards, J. C., & Rogers, T. S. (2001). Approaches and methods in language teaching. New York: Cambridge University Press

Robinson, P. (1991). ESP today.UK: Prentice Hall International ltd.

Strevens, P. (1980). Teaching English as an international language. Oxford: Pergamon Press Ltd.

Saykova, M. (2021). Dispensing the myth: can technology influence negatively motivation in learning English for specific purposes by medical bachelors. KNOWLEDGE - International Journal Vol.49.6, printed ISSN 2545 — 4439