

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË**  
**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**  
**FAKULTETI I MJEKËSISË**

**DISERTACION**  
**PËR MBROJTJEN E GRADËS SHKENCORE**  
**“DOKTOR”**

**“PËRDORIMI RACIONAL I HEPARINËS**  
**ME PESHË MOLEKULARE TË ULËT**  
**GJATË SHTATZËNISË”**

**Disertanti:**

**Mr.Ph. SIHANA AHMETI LIKA**

**Udhëheqës shkencor:**

**Prof.Dr.LEDJAN MALAJ**

**Tiranë, 2020**

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I FARMACISË**

**DISERTACION**

I PARAQITUR NGA  
**Mr.Ph. Sihana Ahmeti Lika**

UDHËHEQUR NGA  
**Prof.Dr. Ledjan Malaj**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
**DOKTOR**  
**SPECIALITETI: SHKENCA FARMACEUTIKE**

**TEMA:**

**“PËRDORIMI RACIONAL I HEPARINËS ME PESHË MOLEKULARE TË ULËT  
GJATË SHTATZËNISË”**

MBROHET ME DATË 21 / 10 / 2020 PARA JURISË:

1.Prof.dr. Suela KËLLIÇI	KRYETAR
2.Prof.dr. Vilma PAPAJANI	ANËTAR (OPONENT)
3. Prof.dr. Xheladin ÇEKA	ANËTAR (OPONENT)
4. Prof.dr. Besnik JUCJA	ANËTAR
5. Prof. Asoc. Brunilda MYFTARI	ANËTAR

## **LISTA E PËRMBAJTJES**

DEKLARATË.....	VIII
PARATHËNIE.....	IX
FALEMENDERIME .....	X
LISTA E AKRONIMEVE .....	XIII
1. Hyrja.....	XIV
1.1. Përshkrimi racional i barnave.....	XV
1.2. Barnat esencial .....	XVI
1.3. Parimet bazë të promocionit shëndetësor.....	XVI
1.4. Udhëzues për përdorimin e barnave gjatë shtatzënisë .....	XVII
1.5. Problemet e përshkrimit irracional të barnave .....	XIX
1.5.1. Faktorët themelor për përdorimin irracional të barnave .....	XIX
1.5.2. Efekti nga përdorimi irracional i barnave .....	XX
1.6. Vështrim mbi sistemin e koagullimit të gjakut .....	XXI
1.6.1. Hemostaza (formimi i koagullimit apo mpiksja e gjakut) .....	XXI
1.6.1.1. Aktivizimi i faktorëve (hallkës, ujëvarës) së koagullimit.....	XXIV
1.6.1.2. Faktorët e nevojshëm të koagullimit: .....	XXIV
1.7. Heparinat me masë molekulare të ulët .....	XXIX
1.7.1. Historiku .....	XXIX
1.7.2. Struktura dhe farmakologjia .....	XXIX
1.7.3. Mekanizmi i veprimit.....	XXX
1.7.4. Farmakokinetika e heparinës me masë molekulare të ulët .....	XXXI
1.7.5. Përdorimi i heparinës me masë molekulare të ulët gjatë shtatzënisë.....	XXXII
1.8. Tromboembolia e venëve të thella .....	XXXII
1.8.1. Embolia pulmonare .....	XXXII
1.8.2. Tromboembolia gjatë shtatzënisë .....	XXXIII
1.9. Spektri i heparinave më masë molekulare të ulët.....	XXXIII
1.9.1. Dalteparinë sodike .....	XXXIII
1.9.2. Enoksiparinë sodike .....	XXXV
1.9.3. Nadroparinë .....	XXXVI

1.10.	Krahasimi i farmakologjisë së llojeve të heparinave me masë molekulare të ulët XXXVIII	
1.11.	Efektet anësore nga përdorimi i heparinave me masë molekulare të ulët .. XXXIX	
1.11.1.	Efektet të cilët ndikojnë në sigurinë e nënës .....	XXXIX
1.11.1.1.	Gjakderdhja .....	XXXIX
1.11.1.2.	Reaksionet imunologjike heparin-varëse .....	XXXIX
1.11.1.3.	Osteoporoza .....	XL
1.11.1.4.	Reaksionet e varura nga doza .....	XL
1.12.	Efektet të cilët ndikojnë në sigurinë e fetusit .....	XL
1.12.1.	Efektet teratogjenike .....	XL
1.12.2.	Gjakderdhjet te të posalindurit .....	XL
1.13.	Analiza e D-Dimerëve .....	XL
2.	Qëllimi i studimit .....	1
3.	Përshkrimi irracional i heparinës me masë te ulët molekulare tek pacientët e hospitalizuar (2012-2013) .....	3
3.1.	Materiali dhe metodat .....	3
3.1.1.	Konsiderata etike .....	4
3.1.2.	Metoda kërkimore .....	4
3.1.2.1.	Vendndodhja e studimit .....	4
3.1.2.2.	Popullata në studim .....	5
3.1.3.	Materiali .....	5
3.1.4.	Evidentimi i të dhënave .....	5
3.1.5.	Përkufizimi i variablave në studim .....	6
3.1.6.	Analiza e të dhënave .....	7
3.2.	Rezultatet .....	7
3.2.1.	Numri i përgjithshëm i pacientëve dhe numri i shtatzënave të mjekuara me terapi antikoaguluese .....	7
3.2.2.	Karakteristikat socio-demografike shtatzënave të trajtuara me terapi antikoaguluese .....	8
3.3.	Prevalenca e muajve gjatë të cilëve është përshkruar heparina (vitet 2012-2013) .	12
3.4.	Llojet e heparinës së përshkruar .....	14
3.4.1.	Përshkrimi i antikoaguluesve në bazë të muajve të shtatzënisë .....	15
3.4.2.	Lloji i sëmundjeve për të cilët është përshkruar terapi antikoaguluese .....	20

3.4.3. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat heprinat me masë molekulare të ulët janë përshkruar te shtatzënat e hospitalizuara.....	23
3.5. Përshkrimi racional i heparinës me masë molekulare të ulët.....	24
3.5.1. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni normale mirëpo me vlera të larta të D – Dimerëve.....	25
3.5.2. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me gjendje hiperkoaguluese.....	25
3.5.3. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni të rrezikuar	26
3.5.4. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni të rrezikuar të shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese.....	26
3.5.5. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara shtatzëni të dyfishtë (binjakë) e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese.....	26
3.5.6. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni pasuar pas fekondimit in Vitro .....	27
3.5.7. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni pas disa aborteve.....	27
3.5.8. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hipoalbuminemi.....	27
3.6. Vlera e D-Dimerëve tek pacientët e hospitalizuar .....	28
3.7. 3.7. Kostoja e mjekimit për vitet 2012 - 2013.....	28
3.7.1. Kostoja e trajtimit për secilën diagnozë 2012 dhe 2013.....	31
3.7.2. Kostoja e përshkrimit racional dhe irracional të antikoaguluesve.....	32
3.7.3. Krahasimi i kostos së trajtimit spitalor dhe jashtëspitalor .....	33
3.8. Diskutimi.....	34
3.9. Përfundime .....	39
3.10. Rekomandime.....	40
3.10.1. Rekomandime të përgjithshme.....	40
3.10.2. Rekomandime për hulumtime në të ardhmen.....	40
4. Përshkrimi irracional i heparinës me masë të ulët molekulare në pacientët ambulatorë (2014-2015).....	41
4.1. Metoda kërkimore .....	41
4.1.1. Konsiderata etika .....	43

4.1.2.	Vendndodhja e studimit .....	43
4.1.3.	Popullata në studim.....	43
4.1.4.	Materiali.....	43
4.1.5.	Evidentimi i të dhënave .....	43
4.2.	Rezultatet.....	44
4.2.1.	Karakteristikat socio-demografike të shtatzënave .....	44
4.2.2.	Karakteristikat rreth shtatzënisë (numri rendor, muaji dhe tremestri i shtatzënisë)	45
4.3.	Prevalenca e muajit të shtatzënisë gjatë së cilit është përshkruar heparina (sipas moshës, tremestri dhe numrit rendor të shtatzënisë).....	46
4.4.	Llojet e heparinës së përshkruar.....	48
4.4.1.	Përshkrimi i antikoagulesve në bazë të muajve të shtatzënisë.....	49
4.5.	Prevalenca e sëmundjeve për të cilat heparinat me masë molekulare të ulët janë përshkruar në shtatzënat ambulatorë .....	50
4.6.	Përshkrimi racional i heparinës me masë molekulare të ulët.....	51
4.6.1.	Përshkrimi racional dhe irracional i antikoagulesve.....	52
4.7.	Analiza e krahasimit të kostos së trajtimit spitalor dhe jashtë spitalor, për vitet 2014 – 2015	55
4.8.	Diskutimi.....	56
4.9.	Përfundime .....	58
4.10.	Rekomandime.....	59
5.	Përshkrimi i rasteve sipas viteve .....	60
5.1.	Numri i pacienteve gjatë katër viteve.....	61
5.2.	Numri i pacienteve sipas diagnozës .....	61
	Bibliografia .....	66
	Abstrakt.....	119

## LISTA E TABELAVE

Tabela 1. Faktorët e koagulimit .....	XXIV
Tabela 2. Rekomandime për trajtimin e sëmundjeve tromboembolike gjatë shtatzënisë .....	XXVIII
Tabela 3. Masa molekulare dhe vetitë farmakologjike të heparinave me masë molekulare të ulët.....	XXXVIII
Tabela 4. Vlerat referente të nivelit të D-Dimerëve gjatë tremujorëve të shtatzënisë .....	XLII
Tabela 5. Karakteristikat socio-demografike te pacienteve .....	8
Tabela 6. Të dhënat demografike të pacienteve për vitet 2012 dhe 2013.....	9
Tabela 7 . Lidhja moshë- muaji i shtatzënisë.....	11
Tabela 8. Numri rendor, muaji dhe tremestri i shtatzënisë.....	56
Tablela 9. Prevalenca e muajve të shtatzënisë sipas numrit rendor të së njëjtës.....	56
Tabela 10. Prevalenca e grupmoshave gjatë muajve të shtatzënisë.....	57
Tabela 11. Lidhja në mes muajit të shtatzënisë dhe heparinës së përshkruar.....	63
Tabela 12. Terapia e përshkruar gjatë tre semestrave të shtatzënisë.....	20
Tabela 13. Lloji i sëmundjes për të cilën është përshkruar terapi antikoaguluese.....	21
Tabela 14. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat janë përshkruar heparinat me masë molekulare të ulët. ....	23
Tabela 15. Përshkrimi i terapisë antikoaguluese sipas udhëzuesit ndërkombëtar .....	25
Tabela 16. Lidhja e vlerës së D-Dimerëve me terapinë .....	28
Tabela 17. Numri i ampulave dhe çmimi i mjekimit për vitet 2012 - 2013.....	29
Tabela 18. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2012 (R- përdorim racional, i përdorim irracional) .....	30
Tabela 19. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2013 (R- përdorim racional, I - përdorim irracional) .....	31
Tabela 20. Kostoja e trajtimit për secilën diagnozë .....	31
Tabela 21. Krahasimi i kostos së përshkrimit racional dhe irracional të heparinës me peshë molekulare të ulët.....	32
Tabela 22. Analiza e kostove për trajtimin racional dhe irracional .....	33
Tabela 23. Të dhënat demografike për pacientët ambulatorë .....	44
Tabela 24. Muaji, tremestri si dhe numri rendor i shtatzënisë.....	45
Tabela 25. Prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas muajit të shtatzënisë dhe grupmoshës .....	46
Tabela 26. Prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas muajit dhe numrit rendor të shtatzënisë .....	47
Tabela 27. Prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas muajit dhe tremestrit të shtatzënisë .....	48
Tabela 28. Shpërndarja e përshkrimit të antikoaguluesve të ndryshëm gjatë muajve të shtatzënisë .....	49

Tabela 29. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat heparinat me masë molekulare të ulët janë përshkruar në shtatzënat ambulatorë .....	50
Tabela 30. Përshkrimi i antikoaguluesve sipas udhëzuesit nacional.....	52
Tabela 31. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2014 (R- përdorim racional, I përdorim irracional) .....	53
Tabela 32. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2015 (R- përdorim racional, I përdorim irracional) .....	54
Tabela 33. Të dhënat demografike për numrin e përgjithshëm të pacientëve .....	60
Tabela 34. Numri i pacienteve sipas diagnozës .....	61
Tabela 35. Përshkrimi i antikoaguluesve konform udhëzuesit nacional.....	62

## LISTA E GRAFIKËVE

Grafiku 1. Shpërndarja e pacienteve sipas vendbanimit .....	8
Grafiku 2. Shpërndarja e pacienteve sipas grupmoshës.....	9
Grafiku 3. Përqindja e pacientëve gjatë viteve 2013 dhe 2013 .....	10
Grafiku 4. Shpërndarja e llojeve të ndryshme të heparinës më masë molekulare të ulët.....	14
Grafiku 5. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Enoksaparinë 2000 IU anti-Xa in 0.2mL	15
Grafiku 6. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Enoksaparinë 4000 IU anti-Xa in 0.4mL	16
Grafiku 7. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Nadroparin calcium 1900 IU anti-Xa in 0.2mL, .....	16
Grafiku 8. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Nadroparin calcium 2850 IU anti-Xa in 0.3mL .....	17
Grafiku 9. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Nadroparin calcium 3800 IU anti-Xa in 0.4mL .....	17
Grafiku 10. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Dalteparin sodium 5000 IU anti-Xa in 0.2 mL. ....	18
Grafiku 11. Antikoaguluesit e përshkruaj gjatë dhjetë muajve lunarë të shtatzënisë .....	18
Grafiku 12. Shpërndarja e diagnozave për pacientet e hospitalizuara .....	23
Grafiku 13. Shpërndarja e llojeve të ndryshme të heparinës më masë molekulare të ulët.....	49
Grafiku 14. Antikoaguluesit e përshkruaj gjatë dhjetë muajve të shtatzënisë .....	50
Grafiku 15. Shpërndarja e diagnozave për pacientët ambulatorë për vitet 2014-15 .....	51
Grafiku 16. Shpërndarja e numrit të shtatzënave sipas viteve .....	61
Grafiku 17. Shpërndarja e diagnozave nëpër vite .....	62
Grafiku 18. Shpërndarja e shtatzënave sipas përshkrimit të terapisë në bazë të udhëzuesit/në kundërshtim me udhëzuesin. ....	63



**LISTA E FIGURAVE**

Figura 1. Faktorët e jashtëm dhe të brendshëm të koagulimit .....	XXVI
Figura 2. Masa molekulare relative e heparinës së pafraksionuar si dhe heparinës me peshë të vogël molekulare .....	XXIX
Figura 3. Skema e aktivitetit të heparinës me peshë të vogël molekulare .....	XXXI
Figura 4. Skema e përshkrimit të antikoaguluesve për pacientet e hospitalizuara.....	4
Figura 5. Skema e përshkrimit të antikoaguluesve për pacientët ambulatorë.....	42

## **DEKLARATË**

Unë, Sihana Ahmeti Lika, deklaroj në përgjegjësinë time që ky studim i paraqitur për marrjen e gradës Doktor, është punimi im origjinal, i hartuar në përputhje me rregullat dhe kërkesat e Shkollës së Doktoraturës. Punimi nuk është prezantuar asnjëherë para një institucioni tjetër për vlerësim dhe nuk është botuar i tëri ose pjesë të veçanta të tij. Punimi nuk përmban material të shkruar nga ndonjë person tjetër përveç rasteve të cituara dhe referuara.

E drejtë e autorit © 2020. Të gjitha të drejtat i rezervohen autorit

## PARATHËNIE

*Në mesin e barnave më të përdorshme gjatë shtatzënisë, bëjnë pjesë edhe heparinat me masë molekulare të ulët. Këto barna përshkruhen për të mjekuar sëmundje të ndryshme siç janë tromboza e venëve të thella, tremboembolitë pulmonare ose për të parandaluar rastë te reja të trombozës. Kohëve të fundit, është në rritje e sipër përdorimi i tyre në shtatzëni të rrezikuara, shtatzëni pas disa aborteve ose në shtatzënitë pas fekondimit in vitro. Studime të shumta, vërtetojnë arsyeshmërinë e përdorimit të tyre në këto raste.*

*Futja në përdorim e heparinave më masë molekulare të vogël, ka eliminuar në përgjithësi përdorimin e heparinës së pafraksionuar. Nuk e kalon barrierën placentare dhe ka një sërë përparësishë ndaj heparinës së pafraksionuar. Biodisponibiliteti i tyre është më i mire, gjysmë jeta e tyre është dy deri më katër herë më e gjatë në raport me heparinë e pafraksionuar. Kanë veprim më të zgjatur; një doze ditore e injektuar nën lëkurë, është indikator për përshtatshmërinë e përdorimit të tyre. Regjimi profilaktik standard nuk kërkon analiza laboratorike dhe mbikqyrje të vazhdueshme.*

*Pasi që bëhet fjalë për një kategori mjaft delikate dhe të ndjeshme të popullsisë, gjatë ordinimit të përshkrimit të kësaj terapie, duhet të kihet një kujdes i veçantë, dhe ky problem meriton një qasje mjaft serioze. Edhe pse ekzistojnë studime të shumta, të cilët sigurojnë për efikasitet dhe siguri për përdorimin e tyre gjatë shtatzënisë, sërish nuk mund të anashkalohej edhe efektet anësore që paraqiten si pasojë e përdorimit të pakontrolluar të tyre; kundërindikacion i cili vlen të përmendet është gjakderdhja gjatë lindjes. Ekzistojnë indikacione të shumta për përdorimin irracional të tyre, si pasojë e përshkrimit joadekuat nga mjekët (gjinekologë dhe hematologë).*

*Ordinimi i barnave nga ana e mjekëve duhet vazhdimisht të evaluohet dhe të përmirësohet. Zakonisht përshkrimi i barnave të ndryshme ndikohet nga faktorë të shumtë, si psh. reklamimi dhe promovimi jo etik i barnave, njohuritë e pamjaftueshme, reklamimi një produkti te vet konsumatori dhe mosprezenca e një bari në tregun vendas. Kontrollimi dhe ndjekja e mjekëve gjatë përshkrimit të barnave, do të na siguronte njohuri të shumta për përshkrimin racional të tyre, duke ndimuar kështu në për zgjedhjen e një terapie më adekuate.*

*Për shkak të përdorimit enorm të tyre, është e nevojshme që të bëhet monitorimi dhe kontrollimi i përshkrimit të tyre. Nevojitet qasje më serioze sa i përket përshkrimit nga ana e mjekëve, distribuimit nga ana e farmacistëve dhe përdorimit nga shtatzënat. Është e nevojshme të kihet informata të detajuara rreth përdorimit të tyre të tepruar në praktikën e përditshme, dozën e përdorur, produktin e përshkruar, kohëzgjatjen e mjekimit dhe faktorët tjerë të cilët ndikojnë në përshkrimin e tyre.*

*Studimet e këtij lloji, me të dhëna të hollësishme janë të pakta në numër. Ky studim, është i pari në Republikën e Maqedonisë, i cilil gjeneron të dhëna autoktone për sa ju përket të dhënave për përdorimin e heparinës me masë të vogël molekulare në shtatzëni.*

*Besojmë, se rezultatet dhe përfundimet e këtij studimi do të ndihmojnë në vlerësimin e përshkrimit dhe përdorimit irracional të tyre në grate shtatzëna, duke shënuar kështu një hap përpara në drejtim të ndriçimit të këtij problem mjaft të madh në vendin tonë, si dhe do të ju shërbejë profesionistëve të sektorit shëndetësor në të gjitha nivelet, vendimmarrësve dhe politik-bërësve të interesuar për kontrollin dhe parandalimin e panevojshëm të tyre, duke ofruar edhe rekomandime për studime në të ardhmen.*

## DEDIKIM!

*...këtë punim ia dedikoj udhërëfyesit tim,  
mësuesit tim që prej fjalëve të para,  
njeriut që më rriti dhe edukoi,  
njeriut mbiemrin e të cilit e mbaj me krenari,  
engjëllit që nga parajsa më mbron dhe më frymëzon,  
babait tim të ndjerë, Dr. Sulejman Ahmetit...*

## FALËNDERIME

*Falënderoj shumë udhëheqësin tim shkencor, Prof.Dr. Ledjan Malaj ndaj të cilit shpreh një mirënjohje të madhe për gadishmërinë dhe e tij dhe mbështetjen morale dhënë gjatë gjithë periudhës së këtij studimi.*

*Një falënderim të veçantë dhe mirënjohje pa fund i dedikoj familjes time; nënës dhe bashkëshortit tim, për përkrahjen e pazezervë, mirëkuptimin dhe mbështetjen e dhënë gjatë këtyre viteve dhe veçanërisht djemve të mij, Agonit dhe Etnikut, të cilëve ju kërkoj falje për kohën e munguar...*

*Falënderoj koleget e mia Meritën dhe Editën, me të cilat bashkërisht e filluam këtë rrugëtim, për këshillat dhe sygjerimet e dhëna.*

*Gjithashtu falënderoj edhe Dr.Spec. Nagip Rufatin, kryeshefin e Repartit të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, për bashkëpunimin kolegial dhe të mirëfilltë të tij.*

***Ju faleminderit!***

## **LISTA E AKRONIMEVE**

OBSH – Organizata Botërore e Shëndetësisë

ADP – Adenozinë difosfat

PA – Aktivizues i plazminogjenit

SPSS - Statistical Program for Social Sciences

EPH – Edema-proteinuria-hypertension

SGA – Small gestational age

## 1. Hyrja

Terapia antikoaguluese është e indikuar në disa gjendje të caktuara gjatë periudhës së shtatzënisë: sëmundje tromboembolike venoze, rreziqe trombotike të cilët mund të shkaktojnë trombofili si dhe tek të sëmurët me proteza mekanike të valvulave të zemrës<sup>1,2</sup>.

Intervenimi farmakologjik gjatë periudhës së shtatzënisë fokusohet në përdorimin e heparinës së pafractionuar ose të heparinës me masë molekulare të ulët, duke evituar kështu përdorimin e, kumarinave, për shkak të efekteve të tyre teratogjene. Është propozuar që heparinat me masë molekulare të ulët, të bëjnë zëvendësimin e heparinës së pafractionuar gjatë shtatzënisë. Heparinat me masë molekulare të ulët nuk e kalojnë barrierën placentare<sup>3,4</sup> dhe kanë një sërë përparsishë ndaj heparinës së pafractionuar. Biodisponibiliteti i tyre është më i mirë, gjysmë jeta e tyre është dy deri më katër herë më e gjatë në raport me heparinën e pafractionuar<sup>5</sup>.

Ato kanë veprim më të zgjatur se heparina e pafractionuar: një doze ditore e injektuar nën lëkurë është indikator për përshtatshmërinë e përdorimit të tyre. Regjimi profilaktik standard nuk kërkon analiza laboratorike dhe mbikqyrje të vazhdueshme. Në ndryshim nga heparina, efektet e heparinave me masë molekulare të ulët vetëm pjesërisht kundërshtohen nga sulfati i portaminës<sup>6</sup>.

Meqenëse agjentët tjerë antikoagulues zakonisht shkaktojnë komplikime si të nëna ashtu edhe të fetusit, përdorimi i heparinave me masë molekulare të ulët, gardualisht ka shënuar rritje. Ekzistojnë paktë dhëna për përdorimin e tyre gjatë periudhës së shtatzënisë, në krahasim me popullatën tjetër, mirëpo sërish, përdorimi i tyre në periudhën e shtatzënisë në këto katër dekadat e fundit është rritur ndjeshëm.

Pasi që bisedohet për një kategori më të ndjeshme të popullsisë, siç janë shtatzënat, ky problem meriton një qasje mjaft serioze, për hulumtimin e tij. Edhe pse ka të dhëna të shumta për sigurinë dhe efikasitetin e tyre gjatë shtatzënisë, sërish nuk mund të anashkalohej edhe efektet anësore që paraqiten si pasojë e përdorimit të pakontrolluar të këtyre barnave: gjakderdhja, reaksionet imunologjike të shkaktuara nga heparina si dhe osteoproza. Ka mungesë të të dhënave nga hulumtimet ndërkombëtare, edhe pse ekzistojnë indikacione të shumta për përdorimin irracional të tyre, si pasojë e përshkrimit joadekuat nga mjekët (gjinekologë dhe hematologë).

Studimi u realizua gjatë 4 viteve, me qëllim analizimin dhe vlerësimin e përshkrimit dhe përdorimit racional/irracional të heparinave me masë molekulare të ulët, në shtatzënat e hospitalizuara gjatë periudhës kohore nga janari i vitit 2012 deri më dhjetor të vitit 2013, si dhe në shtatzënat e trajtuara në kushte jashtë spitalore, nga janari i vitit 2014 deri në dhjetor të vitit 2015.

Të dhënat nga ky studim mund të gjejnë vend për të korrigjuar përdorimin irracional të këtyre barnave, duke dhënë rekomandime për racionalitetin e tyre. Rekomandimet do të shërbenin personelit mjekësor kryesisht mjekëve dhe farmacistëve, duke qenë si personat më të implikuar për përshkrimin dhe konsumimin e këtyr barnave. Duke patur parasysh se kjo terapi nuk mund të



merret pa reçetë të përshkruar nga mjeku, përgjegjësia më e madhe për përdorimin irracional bie mbi supet e personelit mjekësor, e më pak mbi shtatzënat.

### **1.1. Përshkrimi racional i barnave**

Përdorimi racional i barnave kërkon që pacientët të mjekohen me barna të përshtatshme për nevojat e tyre klinike, në doza që plotësojnë kërkesat e tyre individuale për një periudhë të mjaftueshme kohore, dhe me kosto më të ulët të mundshme për ata dhe për komunitetin. Përshkrimi dhe konsumimi irracional i barnave, është një problem mjaft kompleks, problem ky që bën thirrje për implementimin e disa intervenimeve në të njëjtën kohë. Përpjekjet për të përkrahur përdorimin racional të barnave, duhet të përfshinë edhe përdorimin e barnave bimore dhe atyre tradicionale. Çështjet (problemet) kyçe janë:

- Zhvillimi i evidencave të bazuara në udhëzuesit për përdorim klinik të barnave, si bazë për trajnimin, përshkrimin, rishikimin e përdorimit të barnave, furnizimin me barna dhe rimbursimin e barnave;
- Krijimin dhe përkrahjen e komisionit për vlerësimin e barnave;
- Promovimin e koncepteve për barnat esenciale, përdorimin racional dhe trajnimin e personelit mjekësor për përshkrimin e barit me emrër gjenerik;
- Nevojën për trajnim të personave të joautorizuar për shitje të barnave;
- Edukim të pavarur dhe të vazhdueshëm dhe të paanshëm rreth informacionit të barnave;
- Edukim të konsumatorit dhe rrugën e shpërndarjes së barit deri te konsumatori;
- Stimulime financiare për promovimin e përdorimit racional të barnave;

Strategji regullatore dhe menaxheriale për promovim të përdorimit racional të barnave.

Përdorimi racional i barnave promovon kualitet për terapi më kosto-efektive. Kjo ndihmon që të sigurohemi se barnat përdoren vetëm kur ka nevojë për to dhe se njerëzit kuptojnë se për çfarë terapie u është përshkruar dhe përdorimi.

Politikat për përkrahje të përdorimit racional të barnave duhet të ju drejtohen përshkruesve, shpërndarësve dhe konsumatorëve të barnave, si dhe prodhuesve dhe shitësve dhe mjekuesve tradicional. Nevojitet shumëllojshmëri të strategjive dhe intervenime që të ndikohet në përdorimin racional të barnave.

Organizata Botërore e Shëndetësisë përkrah 12 intervenime kyçe, për të promovuar përdorimin racional:

1. Themelimin e një trupi nacional multidiciplinar për të koordinuar politikat për përdorimin e barnave;
2. Përdorimin e udhëzuesve klinik;
3. Përpilimin dhe përdorimin e një liste ndërkombëtare për barnat esenciale;
4. Themelimin e komisioneve për barna dhe terapeutikë në rajone dhe spitale;
5. Përfshirjen e trajnimeve qysh në faze të studimeve, me lëndë bazë: farmakoterapinë;
6. Edukim i vazhdueshëm i personelit mjekësor, si kërkesë për licencim;
7. Mbikqyrje, revizion dhe reagim;

8. Përdorim të informacioneve të pavarura rrethbarnave;
9. Edukim publik mbi barnat;
10. Shmangje nga stimulimet e gabuara financiare;
11. Përdorim të rregullave të përshtatshme dhe të zbatueshme;
12. Mbulim të harxhimeve nga organet përkatëse shtetërore për të siguruar vlerësim të barnave dhe personelit.

Dekadave të fundit, barnat kanë pasur një efekt pozitiv të padëgjuar më parë në shëndetin e njeriut, duke reduktuar në këtë mënyrë mortalitetin dhe zhvillimin e sëmundjeve dhe si pasojë e kësaj ka ardhur deri në përmirësimin e kualitetit të jetesës. Në të njejtën kohë, kemi evidencë të mjaftueshme për ekzistencën e “potencialit të humbur” për shkak të mënyrës së përdorimit të barnave: pacienti nuk pranon gjithmonë barin e nevojshëm; përafërsisht 50% e pacientëve nuk i administrojnë në mënyrë të drejtë barnat<sup>7</sup>. (Termi “përdorim racional i barnave” nënkupton aktivitetet, aftësitë dhe burimet ekzistuese të palëve të interesuara të sistemit shëndetësor, të angazhuar që pacientët të pranojnë barin e duhur në kohë të duhur, ta përdorin në mënyrën e drejtë dhe të përftojnë prej tyre<sup>8</sup>).

## 1.2. Barnat esencial

Barnat esencial janë ato të cilët plotësojnë këto kritere: duhet të jenë në dispozicion në çfarëdo kohe për shumicën e popullsisë, në format e duhura farmaceutike dhe me çmime të arsyeshme. Në vitin 1977, u publikua lista e parë model e barnave esenciale, të propozuara nga Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH).

Në bazë të specificitetit të vendit dhe popullsisë, çdo shtet formulon listën me barnat esenciale.

Barnat esenciale duhet të jenë në dispozicion të shëndetit të pacientëve, në sasi të mjaftueshme, në doza adekuate, në forma të përshtatshme, me kualitet të garantuar dhe çmim që do të jetë i arsyeshëm për secilin individ.

Edhe pse kjo listë ka vite që është vënë në funksion, ende nuk ekziston një listë e veçantë me barnat esenciale të cilat përdoren në shtatzëni.

Heparinat me masë molekulare të ulët, nga dhjetori i vitit 2013 janë larguar nga lista e barnave esenciale. Kjo si pasojë e përshkrimit enorm të këtyre antikoaguluesve gjatë periudhës së shtatzënisë, indikator ky, për përdorimin irracional të këtyre barnave.

Me vendimin të fundit, këto barna, pacienti i siguron në barnatore ku 80% e çmimit, rimburohet nga Fondi për Shëndetësi i RM-së (për shtatzënat të cilat nuk janë të hospitalizuara).

## 1.3. Parimet bazë të promovimit shëndetësor

Emërtimi “promovim shëndetësor” ka një origjinë relativisht të vonë, që daton nga fillimi i viteve 1980. Që në fillim duhet përmendur se, literature lidhur me konceptet dhe praktikat e

promocionit shëndetësor në këto njëzet vitet e fundit është shumë-kuptimëshe dhe nganjëherë e pa qartë lidhur me përkufizimin, parimet dhe praktikën në këtë fushë<sup>9</sup>.

Në vitin 1985, Tones e përkufizoi promovimin shëndetësor si : “Çfarëdo aktiviteti apo veprimtari që synon garantimin e shëndetit”<sup>10</sup>.

Karta e Otavës, jep këtë përkufizim për promovimin e shëndetit: “Promocioni shëndetësor është proces i aftësimit të individëve për të rritur kontrollin e tyre mbi shëndetin, si dhe për ta përmirësuar atë”<sup>11</sup>.

Përgjegjës për promovimin shëndetësor në rradhë të parë janë punonjësit shëndetësor, nga individët dhe më pas nga politik bërësit, të cilët ndërmarin masa të vazhdueshme duke organizuar programe, edukime të vazhdueshme si dhe aktivitete të ndryshme për qëllime parandaluese.

Botimi i udhëzuesve dhe broshurave me rekomandime, është një pjesë integrale e promovimit shëndetësor, duke pasur si obligim kryesor mbrojtjen e individëve, si dhe mundësi për korigjim të cilësisë së jetesës.

#### **1.4. Udhëzues për përdorimin e barnave gjatë shtatzënisë**

Shtatzënia paraqet gjendje speciale fiziologjike, gjatë së cilës përdorimi i barnave paraqet një shqetësim të veçantë. Për përshkrimin e barnave gjatë periudhës së shtatzënisë, duhet të jemi të kujdesshëm dhe të kemi në konsideratë benefitet e nënës nga bari përkatës dhe rrezikun eventual për fetusin<sup>12</sup>.

Përdorimi i barnave në shtatzëni kërkon kujdes special, sepse përveç nënës, shumë i rëndësishëm është edhe shëndeti i fëmijëssë palindur. Barnat të cilët i pranon shtatzëna për qëllime terapeutike, mund të shkaktojnë efekte të padëshirueshme, të cilët mund të shkaktojnë dëmtime serioze strukturale dhe funksionale në zhvillimin e fëmijës<sup>13</sup>. Meqenëse është shumë e vështirë të vërtetohen efektet e një bari të ri tek fetusin, kjo për shkaqe etike, shumë barna nuk rekomandohet të përdoren gjatë periudhës së shtatzënisë<sup>14</sup>.

Pasi që ka shumë mangësi në njohuritë për dëmtimet e mundshme që mund të shkaktojnë në fetus, përshkrimi i barnave për gratë shtatzëna duhet të vëzhgohet si një çështje e shëndetit publik. Studimet farmakoepidemiologjike mund të bëjnë matjes e shkallës së përshkrimit të barnave teratogjenike në shtatzëni<sup>15</sup>.

Kategorizimi Australian, ka bërë një ndarje lidhur me barnat të cilat mund të përdoren gjatë shtatzënisë. Ky kategorizim ka për detyrë të sigurojë informata të cilët do të shfrytëzohen nga punonjësit shëndetësor si bazë për përdorim racional të barnave gjatë periudhës së shtatzënisë ose tek pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni. Ky kategorizim përdoret vetëm kur bëhet fjalë për dozat e rekomanduara terapeutike tek gratë shtatzëna në periudhën e riprodhimit. Në raste të mbidozimit, aplikimit nga punonjësit shëndetësor ose në raste kur tejkalohet doza e rekomanduar, atëherë nuk merret parasysh ky klasifikim. Shumica e barnave e kalojnë barrierën placentare. Ky kategorizim ka marrë për bazë efektin e dëmshëm që mund ta shkaktojë barnat gjatë fazës së

zhvillimit të fetusit, rreziqet potenciale që mund të shkaktojnë efekte farmakologjike të padëshirueshme afër kohës së lindjes, përfshirë këtu edhe barnat që kanë potencial të shkaktojnë kancer në fazat e mëvonshme të jetës.

Kategorizimi Australian për përdorimin e barnave në shtatzëni:

#### Kategoria A

Barnat të cilët janë konsumuar nga një numër i madh shtatzënash dhe lehonash, pa rritur frekuencën e malformacioneve ose efekteve tjera të dëmshme në fetus.

#### Kategoria C

Në këtë kategori, si pasojë e efekteve farmakologjike të tyre, futen barnat të cilat shkaktojnë ose dyshohet se mund të shkaktojnë efekte të dëmshme në fetus ose tek të posalindurit, mirëpo pa shkaktuar malformacione. Këto efekte mund të jenë reverzibile. Udhëzimet për përdorim të këtyre barnave, duhet të analizohen detajisht para përdorimit të barit përkatës.

#### Kategoria B1

Barnat të cilët janë konsumuar nga një numër i kufizuar i shtatzënave dhe lehonave, pa u vërejtur rritje e frekuencës së malformimeve ose dëmtimeve tjera direkte dhe indirekte të fetusit. Studimet në kafshë, nuk kanë evidentuar rritje të dëmtimeve të fetusit.

#### Kategoria B2

Barnat të cilët janë konsumuar nga një numër i kufizuar i shtatzënave dhe lehonave, pa u vërejtur rritje e frekuencës së malformimeve ose dëmtimeve tjera direkte dhe indirekte të fetusit. Studimet në kafshë janë joadekuate dhe të mangëta, mirëpo të dhënat që posedojmë, nuk na japin të dhëna për dëmtimin e fetusit.

#### Kategoria B3

Barnat të cilët janë konsumuar nga një numër i kufizuar i shtatzënave dhe lehonave, pa u vërejtur rritje e frekuencës së malformimeve ose dëmtimeve tjera direkte dhe indirekte të fetusit. Studimet në kafshë kanë raportuar për rritje sinjifikantetë dëmtimeve të fetusit dhe si rrjedhojë këto barna janë cilësuar si të pasigurta për shtatzënat.

#### Kategoria D

Barna të cilët shkaktojnë, dyshohet ose pritet të shkaktojnë rritje të malformimeve të fetusit ose dëmtime ireverzibile. Këto barna gjithshu mund të këne efekte të padëshirueshme farmakologjike. Udhëzimet për përdorim të këtyre barnave duhet të konsultohen për detaje të mëtejshme.

#### Kategoria X

Barna të cilët kanë rrezik potent për të shkaktuar dëmtime permanent të fetusit, prandaj ato nuk duhet të përdoren gjatë periudhes së shtatzënisë ose kur kemi dyshime për shtatzëni të mundshme.

Sipas këtij kategorizimi, antikoaguluesit dhe agjentët trombolitik janë sistemuar në **kategorinë C**, me pretekstin se këto agjentë mund të shkaktojnë gjakderdhje placentare, maturim të parakohshëm ose humbje të fetusit (dalteparina sodike, danaproidi sodik, enoksaparina sodike dhe nadroparina).

### **1.5. Problemet e përshkrimit irracional të barnave**

Përshkrimi joadekuat, joefektiv dhe harxhimi ekonomik joefikas i barnave, monitorohet shpesh nga sistemet shëndetësore nëpër vende të ndryshme, veçanërisht në shtetet në zhvillim. Megjithatë, format e ndryshme të përshkrimit të papërshtatshëm shpesh ngelentë pa vërejtur nga ana e atyre që janë të përfshirë në sektorin e shëndetësisë, qoftë në atë vendimmarës ose qendrat e trajtimit. Vëmendja drejtohet nga ky problem, atëherë kur personat vendimmarësosë udhëheqësit, duhet të bëjnë shkurtimin e buxhetit dhe të ndërmarin aksion për analiza farmakoekonomike.

Promovimi i përdorimit racional të barnave nuk duhet të bëhet vetëm për shkaqe financiare, edhe pse kjo më së tepërmi i shqetëson politik-bërësit dhe personat në pozita udhëheqëse.

#### **1.5.1. Faktorët themelor për përdorimin irracional të barnave**

Në përdorimin irracional të barnave ndikojnë faktorë të ndryshëm. Përveç kësaj, popuj të ndryshëm kanë qasje të ndryshme ndaj barnave dhe kjo ndikon në mënyrën se si do të përdoret një bar. Shkaktarët kryesor prej të cilëve gjeneron kjo problematikë, mund të jenë nga pacientët, përshkruesit, vendi i punës, sistemi i furnizimit, duke përfshirë këtu: ndikimin industrial, rregullorja, informatat mbi barin përfshirë këtu edhe keqinformimin, si dhe kombinimin e të gjithë këtyre faktorëve.

1. Pacientët
  - 1.1. Keqinformimi mbi barin;
  - 1.2. Besimi mbi gjërat e kota;
  - 1.3. Kërkesat/pritshmëritë e pacientëve.
  
2. Përshkruesit
  - 2.1. Mungesë edukimi dhe trajnimi;
  - 2.2. Shembuj të papërshtatshëm;
  - 2.3. Mungesë objektive për informatat rreth barit;
  - 2.4. Përshkrim i barnave si pasojë e experiencës së kufizuar;
  - 2.5. Dyshime rreth efikasitetit të barit.
  
3. Vendi i punës
  - 3.1. Numër i madh i pacientëve;
  - 3.2. Shtypje për përshkrim të barit përkatës;

- 3.3. Mungesë e laboratorëve më kapacitete adekuate;
- 3.4. Mungesë e punonjësve shëndetësor.
  
4. Sistemi i furnizimit të barnave
  - 4.1. Furnizues jo të sigurtë;
  - 4.2. Sasi e paktë e barnave;
  - 4.3. Furnizim me barna të skaduara
  
5. Rregullorja
  - 5.1. Furnizimi me barna joesencial;
  - 5.2. Përshkrues të paautorizuar;
  - 5.3. Mungesë e zbatimit të rregullores.
  
6. Industria
  - 6.1. Aktivitete promovuese;
  - 6.2. Pretendime mashtruese.

Këto faktorë janë të ndikuar nga praktikat e ndryshme kombëtare dhe globale. P.sh, frekuenca e përdorimit të injeksioneve në shumë shtete në Afrikë, është në rënie e sipër, nga frika e kontaminimit eventual nga AIDS-i. Megjithatë, në disa shtete, aplikimi i injeksioneve është i lartë, nga besimi i gabuar i përshkruesve, se kjo mënyrë mjekimi do ti kënaq më së tepërmi pritshmëritë e pacientëve.

### **1.5.2. Efekti nga përdorimi irracional i barnave**

Efekti nga përdorimi irracional i barnave mund të shihet në disa mënyra:

- Reduktim të kualitetit të terapisë e si pasojë rritja e morbiditetit dhe mortalitetit;
- Harxhim të madh të mjeteve, e me këtë kufizohet furnizimi me barna vitale dhe si rrjedhojë, rritje të çmimit;
- Rrezik nga rritja e efekteve të padëshirueshme, psh.efekte anësore dhe rezistencë nga barnat e caktuara;
- Ndikim psikologjik, në rastet kur pacientët besojnë se ekziston “tabletë për çdo sëmundje”. Kjo mund të shkaktojë rritje të kërkesave për furnizim me barna.

Përdorimi i barit është faza e fundit e konsultës terapeutike. Prioritet kryesor i punonjësve shëndetësor është që bari përkatës ti ordinohet pacientit adekuat. Ekzistojnë mënyra për të matur përdorimin e barnave, për të intervenuar në përdorimin e barnave dhe për të bërë evaluimin e këtyre të dhënave. Punonjësit shëndetësor dhe përshkruesit duhet që të shfrytëzojnë këto mënyra për të përmirësuar kualitetin e kujdesit ndaj pacientëve të tyre<sup>17</sup>.

## **1.6. Vështrim mbi sistemin e koagullimit të gjakut**

Sistemi i qarkullimit të gjakut është njëri nga sistemit bazënë trupin e njeriut, i cili duhet të funksionojë në mënyrën më të përkryer për të na mbajtur gjallë. Nga gjakderdhjet dhe humbja e gjakut në mënyra të ndryshme, mund të shkaktohet vdekja. Gjithashtu vdekja mund të vijë edhe si pasojë e formimit të pakontrolluar të trombeve në arterie ose venë, e si pasojë e kësaj mund të shkaktohet emboli pulmonare e në disa raste edhe vdekje, si pasojë e çrregullimeve në sistemin kardiovaskular. Për këto arsye, koagullimi (mpiksja) e gjakut është reptësisht e kontrolluar nga sistemi i koagullimit. Hemostaza është një process dinamik, i cili e mbron organizmin nga gjakderdhjet e shpejta, duke formuar me shpejtësi ngë koagulum si pasojë e dëmtimit të indit. Në të njëjtën kohë, sistemi i koagullimit inhibohet nga një sistem natyral antikoagulues, duke evituar kështu hiper koagulimin dhe formimin e trombeve. Këto sisteme bazohen në rregullimin intern për të ruajtur balancin hemostatik. Tre komponentët më të rëndësishëm në mirëmbajtjen e sistemit të koagullimit janë: trombocitet, proteinat koaguluese dhe endoteliumi<sup>18,19</sup>. Këto komponentë veprojnë së bashku duke orjentuar qarkullimin e gjakut drejt vendit të lënduar, me qëllim të formimit të një kruste<sup>20</sup>.

### **1.6.1. Hemostaza (formimi i koagullimit apo mpiksja e gjakut)**

Hemostaza flet për ndërprerje të gjakderdhjes, apo ndalimi i vetëvetishëm i rrjedhjes së gjaku (hemoragjisë) nga ena (e vogël) e dëmtuar, gjë që formon bazamentin për rrjetën e riparimit indoor dhe çon në zënien e enës së gjakut sa më shpejt që është e mundur, që mos të vazhdojë gjakderdhja.

Hemostaza përbëhet prej disa fazave:

1. Spazmit vaskular (faza vaskulare), si fillim i fazës parësore, që fillon me çartjen e enës dhe kontaktin e gjakut me strukturat subendoteliale. Kjo fazë paraqitet si fazë miogjene lokale apo si refleksi i sistemit nervor simpatik që zvogëlon gjakderdhjen;
2. Fazës trombocitare që shpie në formimin e trombit trombocitar që zvogëlon madhësinë e enës së dëmtuar;
3. Fazës së koagullimit (mpiksjes plazamtike), që çon në formimin e rrjetës fibrinoide (trombit të fibrinës), duke konsoliduar trombin trombocitar;
4. Fazës së reaktionit;
5. Fibrinoliza (shpërbërja e trombit) siguron shkrirjen e trombit të formuar dhe ripërthithjen e enës, qëllimi i cilit është shkrirja e koagullimit, nëpërmjet enzimës proteolitike, plazminë (veprimi i të cilës kufizohet nga antiplazminat), duke e bërë enën e gjakut të përshkueshme.

Hemostazën gjithashtu mund ta ndajmë në atë parësore (enë-ngushtimi lokal dhe formimi i trombit) dhe në hemostazën përfundimtare.

1. Spazmi i enës së gjakut apo vazokonstrukcioni (enë-ngushtimi) zgjatë 3-4 minuta

Dukuria e parë që vihet re te hemostaza është enë-ngushtimi si pasojë e lëndimit lokal apo çarjes së enës së gjakut. Enë-ngushtimi nxihtet nga lëndët e çliruara prej trombociteve dhe nga impulset nervore që zvogëlojnë fluksin e gjakut në vendin e dëmtuar. Normalisht, trombocitet nuk ngjiten për endotelin kapilar, sepse glukozaminoglikanet që rrethojnë qelizat, rrisin potencialin elektro-negativ të endotelit. Gjithashtu, duhet theksuar se trombocitet kanë ngarkesë negative.

Përkundrazi, përbërja nënqelizore endoteliale, kolagjeni, membrana bazale dhe mikrofibrilet shkaktojnë adezion dhe aktivizim trombocitar. Ky adezion në membranën bazale dhe në mikrofibrile ka nevojë për praninë e joneve të kalciumit.

Membrana e qelizave endoteliale gjatë kësaj kohe tkurret, bëhet e ngjitshme dhe lëshon hormone. Gjithashtu, muskulatura e lëmuar e enës së gjakut tkurret (ngushtohet) pas lëndimit, duke e zvogëluar diametrin e enës. Gjatë kësaj faze, kemi edhe ndryshime të qelizave endoteliale të vetë enës së gjakut, ato tkuren dhe ekspozojnë membranën bazale (kolagjenin me gjakun) të bëhet e ngjitshme. Kështë që, kolagjeni i tërheq trombocitet, i ngjet, por ato lëshojnë serotoninën dhe ADP, faktor indor, prostaciklinë (inhibon agregimin e trombociteve), endotelin (hormonet peptidike) që çojnë në spazmin vaskular, duke ngacmuar muskulaturën e lëmuar, stimulojnë fibroblastet dhe ndarjen e qelizave endoteliale, stimulon procesin e riparimit duke ngacmuar fijet e muskulaturës së lëmuar. Adenozinë difosfati i çliruar nga trombocitet, bën atraksionin e trombociteve tjera të cilat formojnë një tapë “mbyllëse” të lëshuar apo të kapur lehtë (prej trombociteve).

Kjo fazë fillon disa sekonda pas lëndimit, kështu që menjëherë pas lëndimit të murit të enës së gjakut, zvogëlohet lëvizja e gjakut si pasojë e reflekseve nervore, spazmave mienterike lokale dhe vazokonstruksionit.

## 2. Faza trombocitare (e formimit të tapës apo agregateve) zakonisht zgjatë rreth 3-5 minuta

Ndalimi i gjakderdhjës pas dëmtimit vaskular, realizohet në sajë të bashkëveprimit funksional të enëve dhe trombociteve. Në këtë fazë trombocitet fillojnë të kapen për sipërfaqet e vrazhda apo defektet e enës së dëmtuar të gjakut, sa për ta mbyllë atë, apo për membranën bazale të ngjitshme dhe për fijet kolagjene të ekspozuara (proteina fibroz) të indit lidhorë më poshtë. Ky proces quhet adezion i trombociteve. Kështu që, kur trombocitet kapen për njëra tjetrën (përveç vendit të lënduar), quhet agregim i trombociteve, për të formuar tapë në vendin e lëndimit të enës që ndalon gjakderdhjen e enëve të vogla, ndërsa tek enët e mëdha ndihmon për një kohë të shkurtër. Trombocitet e para të aktivizuara sintetizojnë prostaglandina, tromboksan A2, ADP dhe serotoninë, e këtë të fundit aktivizojnë trombocitet tjera. Kur trombociti hyn në kontakt me një sipërfaqe të huaj ai ngjitet, aktivizohet dhe çliron “lëndë të rekrutimit”, si ADP e cila aktivizon trombocitet qarkulluese që janë afër tyre dhe përgatitë formimin e agregateve. Por sipërfaqja e qeliave endoteliale është e pasur me enzima të fuqishme degraduese të ADP duke kufizuar aktivizimin trombocitar. Rruga e dytë e rekrutimit të trombociteve është ajo e prostaglandineve si tromboksani A2. Ndërsa nxitja e qelizave endoteliale shkakton sintezën e një prostanglandine tjetër, prostaciklinës me efekt enë zgjeruese dhe antiagreguese për trombocitet që kundërshtojnë drejtpërdrejtë veprimin e prostaglandinave trombocitare. Endoteli i enës së gjakut përmban monoamino-oksidadë, enzima e çaktivizimit të katekolaminave dhe serotoninës. Nga produktet e aktivizimit trombocitar mund të përmendim ADP (shkatërohet prej enzimave endoteliale), katekoloaminat, serotoninina dhe tromboksani A2 (kundërshtohet nga prostaciklina). Endoteli i



shëndoshë favorizon fibrinolizën duke prodhuar një aktivizues të plazminogjenit (PA), paraardhës i plazminës në nivelin e koagulimit.

Pas ardhjes së trombociteve në vendin e lënduar, ato e ndryshojnë formën e vetë dhe zhvillojnë disa procese citoplazmatike në drejtim të trombociteve të afërta dhe në të njëjtën kohë fillojnë të sintetizojnë komponime të ndryshme si ato të fosfolipideve si për shembull:

- a. Tromboksanet A<sub>2</sub> (mesazherët lokal) stimulojnë tkurjen e muskulaturës së lëmuar të murit të enës së gjakut, agregimin e trombociteve dhe aktivitet e tyre sekretolitike (risin koagulimin).
- b. ADP e liruar nga endoteli dhe trombocitet e aktivizuara stimulon trombocitet për ta ndryshuar formën e tyre që të agregohen, duke u lidhur për proteinën receptore (agreginë-proteinë, e membranës së trombociteve), pastaj aktivizohet adenil ciklaza, AMPc aktivizon enzimat e tjera dhe veprimin tajues të tyre duke lëshuar serotoninë që stimulon vazokonstrukcionin, kështu që ADP e bën sipërfaqen e lëmuar të enës së gjakut të bëhet më e ngjitshme, ndërsa qelizat e bardha që hynë në këtë fushë lëshojnë komponime inhibuese dhe enzime të plazmës që frenojnë apo e zbërthejnë ADP në afërsi të tapës.
- c. Jonë e kalciumit që lëshohen nga trombocitet janë të nevojshme në disa faza të procesit të koagulimit dhe të agregacionit të trombociteve.

**Petehiet** janë fusha apo pika imëta të gjakderdhjes, të dukshme në lëkurë apo organe të brendshme. Normalisht enës e gjakut lëshojnë prostaciklinë e cila inhibon agregimin dhe e kufizon atë vetëm në vendin e lëndimit.

#### 1. Faza e koagulimit (mpiksjes, ku luan rol edhe mekanizmi retroaktiv)

Faza e koagulimit është faza përfundimtare që fillon pas 30 sekondave pas lëndimit të enës, vazhdon në disa shkallë të ndërlikuara dhe përfundon me aktivizimin e protrombinës në trombinë dhe fibrinogjenit në fibrinë. Koagulimi është pjesë e reaksioneve enzimatike që çojnë në ndryshime të gjendjes fiziologjik të gjakut. Në këtë fazë bëhet transformimi i gjakut, nga forma e lëngët në atë të xhelit mbi tapën e trombociteve, duke e mbyllur kështu çarjen e enës me anë të koagulimit të fibrinës. Kjo fazë, varet nga balansi i lëndëve që çojnë në koagulim dhe atyre që inhibojnë atë, si psh. Antitrombina, heparina, trombomodulina që çlirohet prej qelizave endoteliale që stimulojnë formimin e plazminës e cila zbërthen fibrinën, prostaciklina (inhibon agregimin dhe kundërshton veprimin e ADP), ndërsa alfa 2 makroglobulina inhibon trombinën dhe C1 inaktivatorin, që inhibon rrugën intrinsike (e brendshme) të hemostazës. Faza e koagulimit është mënyra më efektive e hemostazës që rezulton në formimin e proteinës stabile të patretshme permanente të fibrinës (molekulë e patretshme në formë të pepzave), që vesh sipërfaqen e tapës së trombociteve në të cilën shumë qeliza tjera të gjakut dhe trombocite mbeten brenda këtij koagulimi fibratik si një mbyllës mjaft i mirë i pjesës së dëmtuar së enës së gjakut.

### 1.6.1.1. Aktivizimi i faktorëve (hallkës, ujëvarës) së koagulimit

Koagulimi i gjakut fillon brenda 15 sekondave dhe mund të ngacmohet si nga rruga e brendshme ashtu edhe nga ajo e jashtme, të cilët bashkohen në një hallkë me aktivizimin e Faktorit X, dhe më tej zhvillohen me një rrugë të përbashkët.

### 1.6.1.2. Faktorët e nevojshëm të koagulimit:

Prokoagulantët (proenzimat) janë 11 lloje proteinash të prodhuara nga mëlçia, aktivizimi i njërit prej tyre shpesh krijon enzimë që aktivizon prokoagulantin e dytë në formë të kaskadës që hyne në rrugët e jashtme, të brendshme dhe të zakonshme, kjo hallkë e koagulimit vazhdon deri sa trombina katalizon shëndërimin final të fibrinogjenit në fibrinë. Ndërsa trombocitet e aktivizuara prodhojnë faktorin 3, 4, 5, 8 dhe 13 gjatë fazës trombocitare, ndërsa hepari sintetizon dhe lëshon faktorë tjerë të koagulimit të cilët emërtohen me emër dhe numër romak. Ato qarkullojnë si prekursorë që aktivizohen gjatë koagulimit, i cili është reaksion zinxhirë ku çdo faktorë koagulimi aktivizohet në sekuencë dhe pastaj aktivizon faktorin kuagulues tjetër pas tij në formë të vargut. Këto faktorë prodhohen në mëlçi ndërsa për prodhimin e tyre është e nevojshme prania e vitaminës K. Këto janë faktorë protinikë që ndodhen në plazmë ose në inde në formën e tyre joaktive, ndërsa aktivizohen kur fillon procesi i koagulimit.

*Tabela 1. Faktorët e koagulimit*

Faktorët e koagulimit	
Faktorë të ndryshëm luajnë rol jetik në procesin e koagulimit, të cilët përshkruhen më poshtë.	
NUMRI I FAKTORIT DHE EMRI	PËRSHKRIMI DHE FUNKSIONI
I – fibrinogjen	Proteinë me peshë të lartë molekulare e sintetizuar në mëlçi, shëndrohet në fibrinë në fazën e tretë (fazë e zakonshme)
II – protrombin	Proteinë e sintetizuar në mëlçi (ka nevojë për vitaminë K), shëndrohet në trombinë në fazën e dytë (fazë e zakonshme)
III – Tromboplastina indore	Faktorë i liruar nga indi i lënduar i nevojshëm në fazën e parë të sistemit të jashtëm
IV – Jonet e kalciumit	Faktori i nevojshëm gjatë gjithë sekuencës së koagulimit
V – Proakcelarina ose faktori labil	Proteinë e sintetizuar në mëlçi, vepron në fazën e parë dhe të dytë të sistemit të brendshëm dhe të jashtëm
VII – protrombina e serumit prokonvertin, faktori stabil.	Proteinë e sintetizuar në mëlçi (ka nevojë për vitaminë K) e nevojshme në fazën e parë të sistemit të jashtëm
VIII – Faktori antihemofilik	Proteinë e sintetizuar në mëlçi e nevojshme në fazën e parë të sistemit të brendshëm
IX – Komponentë e tromboplastinës së plazmës	Proteinë e sintetizuar në mëlçi (ka nevojë për vitaminë K) e nevojshme në fazën e parë të sistemit të brendshëm

X – Faktori Stuart	Proteinë e sintetizuar në mëlçi e nevojshme në fazën e parë të të dy sistemeve
XI – Tromboplastina e plazmës	Proteinë e sintetizuar në mëlçi e nevojshme në fazën e parë të sistemit të brendshëm
XII – Faktori Hageman	Proteinë e nevojshme në fazën e parë të sistemit të brendshëm
XIII – Faktori stabilizues i fibrinës	Proteinë e nevojshme për stabilizimin e fijeve të fibrinës në fazën e tretë

**a. Rruga e jashtme e koagulimit (ekstrinsike, ekzogjene)** quhet rrugë ekstrinsike përshkak se aktivizimi i protrombinës del si parësorë prej indit të lënduar në vend që të dalë prej gjakut. Rruga e jashtme e fillon e procesin e koagulimit (proceset që fillojnë në indin e dëmtuar) në katër faza dhe aktivizohet me lëshimin e faktorit indor nga endoteli i lënduar i enës së gjakut, pastaj kombinohet me jonet e kalciumit dhe prokonventinë (F7), për të formuar tromboplastinën indore (F3), një proteinë komplekse që lëshohet me traumatizimin e indit. F3 bashk me F7 në praninë e joneve të kalciumit aktivizojnë F10 (mundëson shëndërimin e protrombinës në trombinë) i cili kalon të gjithë rrugët e brendshme të koagulimit prej ku të dy rrugët bëhen identike. Rrugës intrinsike dhe ekstrinsike zakonisht kryhen në të njëjtën kohë, ndërsa koagulimi kryhet normalish brenda 3-6 min.

**b. Rruga e brendshme (intrinsic, endogjene) e koagulimit të gjakut** të gjithë komponimet e kësaj rruge janë me prejardhje nga gjaku. Dhe fillon në ato raste kur gjaku bie në kontakt me sipërfaqen anormale dmth fillon me aktivizimin e proenzimave të ekspozuara në fije kolagjen, faktorin e trombociteve 3 (i prodhuar nga trombocitet e agreguara) dhe joneve të kalciumit me faktorët tjerë (F8, F9, F11, F12) që kombinohet për të formuar tromboplastinën trombocitare. Me fjalë të tjera më së pari bëhet aktivizimi i faktorit XII, atëher kur ai takohet me fijet kolagjen të zhveshura nga dëmtimi i endotelit të enës.

**c. Rruga e përbashkët** fillon me aktivizimin e faktorëve të koagulimit të cilët e shëndërojnë protrombinën në trombinë apo mund të fillojë me paraqitjen e tromboplastinës në plazmë. Faktori i 10 aktivizohet nga tromboplastina, për të formuar protrombinën, enzimë dhe kjo e fundit e shëndëron proenzimën protrombinë në trombinë, enzimë që stimulon formimin e tromboplastinës indore dhe lëshimin PF3 prej trombociteve. Trombina pastaj e shëndëron fibrinogjenin në fibrinë që formon një rrjetë prej plazmës, eritrociteve, leukociteve dhe trombociteve, përndryshe quhet edhe koagulim, lidhjet e të cilit forcohen nga F13.

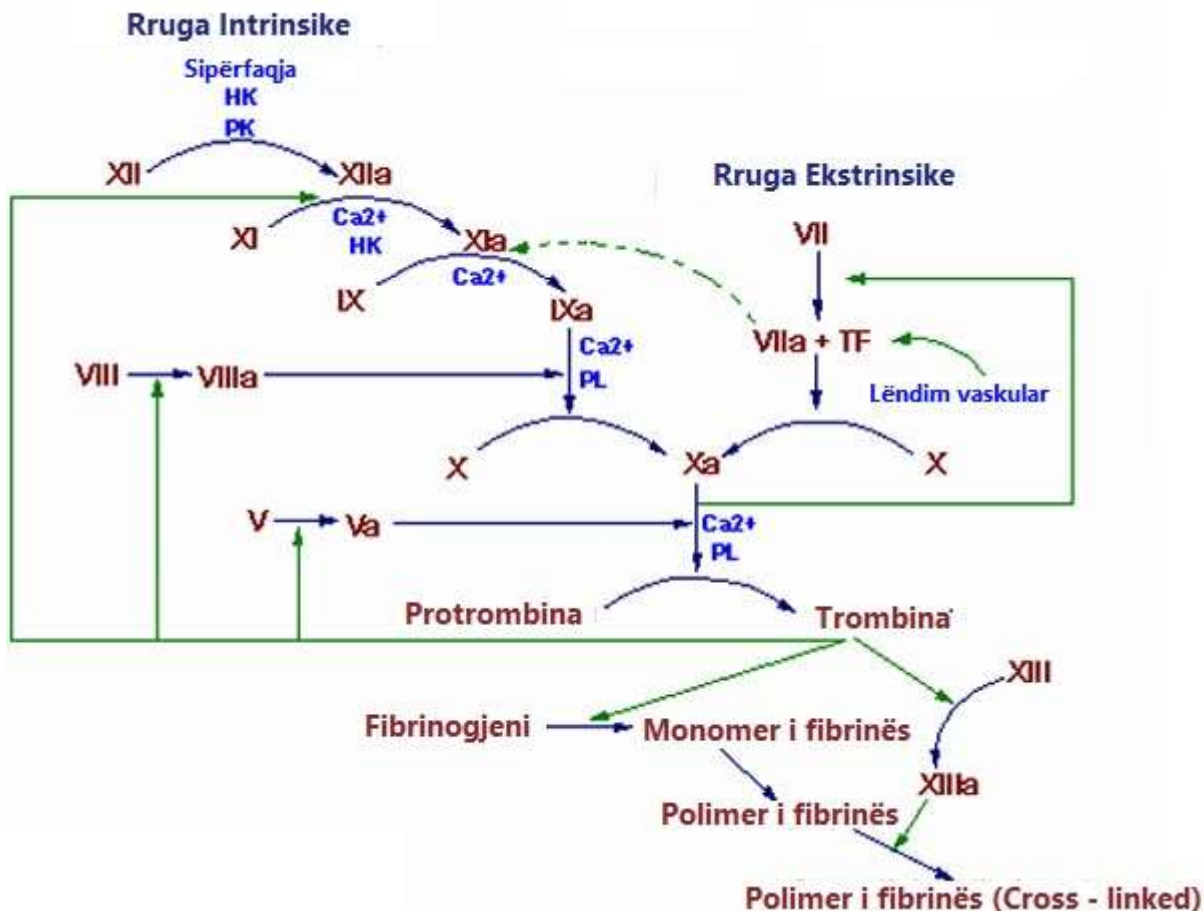


Figura 1. Faktorët e jashtëm dhe të brendshëm të koagulimit

Shtatzënia normale shoqërohet me një sere ndryshimesh në të gjitha aspektet e hemostazës. Si pasojë e ndryshimeve hormonale, rritje të përqendrimit të prokoagulantëve, zvogëlimit të numrit të faktorëve koagulues dhe dobësim të aktivitetit fibrinolitik, paraqitet gjendje hiperkoaguluese me qëllim që të evitohet gjakderdhja e nënës pas lindjes<sup>22,23</sup>.

Ndryshimet në sistemin e koagulimit vërehen më së shumti afër kohës së lindjes dhe në ditët e para pas lindjes. Gjendja hiperkoagulabile rrit rrezikun për tromboemboli venoze. Kjo gjendje hiperkoaguluese, normalizohet 4-6 javë pas lindjes<sup>24</sup>.

Placenta është organi i vetëm me qarkullim të dyfishtë të gjakut, ndaj balanca hemostatike aty është shumë e ndjeshme. Prodhimi i ulët i fibrinës në placentë, reflektohet me rritje të nivelit të D-Dimerëve në plazmë<sup>25</sup>.

Mirëqenia e fetusit varet nga furnizimi dhe gjarkullimi i gjakut në sistemin uroplacental<sup>22,26</sup>.

Shtatzënia jopatologjike shoqërohet me rritje të vëllimit të gjakut nga 30 deri 50% dhe me rritje të punës së zemrës. Kjo rritje fillon në trimestrin e parë, dhe vazhdon deri në javën e 20 deri 24 të shtatzënisë dhe më vazhdon kështu deri në lindje<sup>27</sup>. Njëkohësisht, të rahurat e zemrës rriten

për nga 10-20 të rrahura në minutë, rritet qarkullimi i gjakut dhe pëson një reduktim esencial në rezistencën sistemike vaskulare, që shoqërohet me ulje të shtypjes së gjakut. Gjatë lindjes, rritet puna e zemrës dhe si pasojë e kontraksioneve të mitrës, rritet shtypja e gjakut. Menjëherë pas lindjes, kemi rritje dramatike të vëllimit të gjakut, si pasojë e dekompresimit (uljes së shtypjes) të venës së zbrazet dhe kthimit të gjakut nga mitra në sitemin e gjarkullimit të përgjithshëm të gjakut. Rikthimi në gjendje normale, i sistemit kardiovaskular pason përafërsisht gjashtë javë pas lindjes. Zhurma në zemër, vërehet gati tek të gjitha shtatzënat. Kjo zhurmë zakonisht ndëgjohet në anën e majtë të sternumit. Intenziteti i zhurmës mund të rritet gjatë shtatzënisë, ashtu siç rritet puna e zemrës. Gjithashtu mund të ndëgjohet zhurmë e venëve në rajonin cervical, si pasojë e shtimit të vëllimit të gjakut përreth gjinjëve. Pacienti udhëzohet për ekokardiografi kur ekzistojnë indikacione për zhurmë diastolike, zhurmë të vazhdueshme, zhurmë sistolike shumë të zëshme ose kur zhurma shoqërohet me simptoma tjera dhe elektrokardiogram abnormal<sup>28</sup>.

Shtatzënia shoqërohet edhe me alterim të proteineve të cilët marin pjesë në koagullimin e gjakut dhe në sistemin fibrinolitik. Në mes të periudhës së shtatzënisë, kemi rritje të nivelit të faktotëve të II-të, VII-të dhe të X-të të koagullimit<sup>29,30</sup>. Gjithashtu kemi rritje të dukshme të sintezës së fibrinës<sup>31</sup>.

Gjatë periudhës së shtatzënisë kemi ulje të nivelit të proteinës S, kurse niveli i proteinës C ngelet i pandryshueshëm<sup>32</sup>. Në fakt, gjatë tre muajve të parë të tretë të shtatzënisë, ndodh inhibimi i sistemit fibrinolitik<sup>33,34</sup>. Eksperiencat e gjata klinike, si dhe studimet retrospektive kanë vërtetuar se heparina është antikoaguluesi më i sigurtë për përdorim gjatë periudhës së shtatzënisë, sepse ai nuk e kalon barrierën placentare<sup>35</sup>.

Fillimisht, terapia intravenoze me heparinë, duhet të administrohet në kordinim me rekomandimet aktuale për pacientët jo shtatzënë<sup>36</sup>. Në varësi të cilës peridhë të shtatzënisë paraqitet tromboembolia, do të varet kohëzgjatja e terapisë. Gjatë shtatzënisë, duhet të eliminohet përdorimi i varfarinës. Përdorimi i varfarinës në tre muajt e parë të shtatzënisë, ka rezultuar me embriopati karakteristike. Nga përdorimi i varfarinës Gjatë muajve të shtatzënisë, janë regjistruar efekte patologjike në fetus, psh.abnormalitet në sistemin nervor qendror dhe atë oftalmologjik<sup>37,38</sup>.

Varfarina kalon me lehtësi barrierën placentare dhe simpasojë e kësaj mund të shfaqet hemoragji fetale dhe neonatale si dhe abrupcion (çarje) i placentës. Autoritetet e disa vendeve rekomandojnë përdorimin e varfarinës gjatë periudhës së shtatzënisë vetëm për disa pacientë specifik, siç janë gratë me valvula mekanike të zemrës, ato të cilat edhe pse përdorin heparinë nuk kanë asnjë përmirësim si dhe te pacientet tek të cilat paraqiten kundërindikacione nga terapia me heparinë. Në qoftë se do të duhet të përdoret varfarinë gjatë periudhës së shtatzënisë, shtatzënat duhet të informohet plotësisht me efektet anësore potenciale të dëmshme që i shkakton varfarina fetusit.Shtatzënat me tromboemboli venoze, duhet të pranojnë heparinë 5 deri 10 ditë. Më pas vazhdohet me heparinë të administruar në mënyrë subkutane, përshtatur për shtatzënat.

*Tabela 2. Rekomandime për trajtimin e sëmundjeve tromboembolike gjatë shtatzënisë*

REKOMANDIMET PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE TROMBOEMBOLIKE GJATË SHTATZANISË	
GJENDJA	REKOMANDIMI
Trombozë e venave të thellave ose emboli pulmonare para lindjes	Heparinë intravenoze për 5 deri 10 ditë *, e ndjekur nga doza e rregulluar e heparinës subkutane e aplikuar çdo 12 orë për të prolonguar kohën e tromboplazinës parciale të aktivizuar e matur 6 orë pas injektimit deri në vlerë të 1.5 herë të vlerës kontrolluese deri në përthithje **. Varfarinë e adminitruar pas lindjes për së paku 6 jave ose për të mbushur 3 muaj të antikoagulimit.
Trombozë e venave të thellave ose emboli pulmonare pas lindjes	Heparinë intravenoze për 5 deri në 10 ditë *, e ndjekur nga varfarina për së paku 3 muaj.
*Doza të rregullohet sipas rekomandimeve të udhëzuesit ndërkombëtar	
**Ose të mbahen vlera të heparinës plazmatike nga 0.1 deri 0.2 IU për milliliter.	

Ky rekomandim bazohet në rezultatet nga pacientët jo shtatzënë (studime prospektive dhe të rastit), të cilët raportojnë për shkallë të përsëritjes në 47% të rasteve, me doze nga 5000 IU të administruar nën lëkurë çdo 12 orë<sup>40</sup>. Me terapi antikoaguluese duhet të vazhdohet edhe pas lindjes, me heparinë dhe varfarinë; nqs pas administrimit të varfarinës kemi nivel adekuat të koagulimit, mund të ndalojmë me përdorimin e heparinës. Me varfarinë duhet të vazhdohet gjashtë jave pas lindjes ose deri në tre muaj, derisa të kompletohet e gjithë terapia antikoaguluese<sup>41</sup>.Metodat alternative për administrim të heparinës përfshijnë pompën e vendosur nën lëkurë<sup>42,43</sup> dhe heparinën me masë molekulare të ulët. Përdorimi i heparinës me masë molekulare të ulët gjatë shtatzënisë është mjaft tërheqës, sepse mund të administrohet vetëm një here në ditë, si dhe redukton rrezikun nga trombocitopenia e nxitur nga përdorimi i heparinës<sup>44</sup> dhe rrezikun nga osteoporoza, e shkaktuar nga heparina<sup>45</sup>. Evidencat nga eksperimentet e kryera, tregojnë se heparina me masë molekulare të ulët nuk e kalon barrierën placentare<sup>46</sup>.

## 1.7. Heparinat me masë molekulare të ulët

### 1.7.1. Historiku

Zhvillimi i heparinave me masë molekulare të ulët, për qëllime klinike u nxit nga tre faktorë. Në krahasim me heparinën e pafractionuar, heparinat me masë molekulare të ulët, kanë këto veti: reduktojnë aktivitetin e antifaktorit IIa<sup>47</sup>, përfitime më të madha benefit-risk, sipas disa eksperimenteve<sup>48</sup> si dhe efekte superior farmakokinetike<sup>49</sup> Nga këto përparësi potenciale, rëndësi klinike ka vetëm farmakokinetika<sup>50</sup>.

### 1.7.2. Struktura dhe farmakologjia

Heparinat me masë molekulare të ulët paraqesin një frenues indirekt të trombinës, e përftuar me metoda kimike ose enzimtike nga depolarizimi i heparinës<sup>51</sup>. Heparinat me masë molekulare të ulët, kanë masë molekulare nga 4500-5000 Dalton (NJ.N). me shpërndarje mesatare 1000-10000 Dalton (NJ.N)<sup>47</sup>. Heparina e pafractionuar është përzierje heterogjene e zinxhirëve polisakaridike, me masë molekulare nga 3000-30000 Dalton (NJ.N), me masë molekulare mesatare nga 15000 Dalton (NJ.N)<sup>52</sup>. Ndryshe nga frenuesit e drejtëpërdrejtë të trombinës, të cilët kanë një masë molekulare të caktuar, heparinat me masë molekulare të ulët përfaqësojnë klasë të molekulave me masë molekulare më të ulët se ajo e heparinës së pafractionuar.

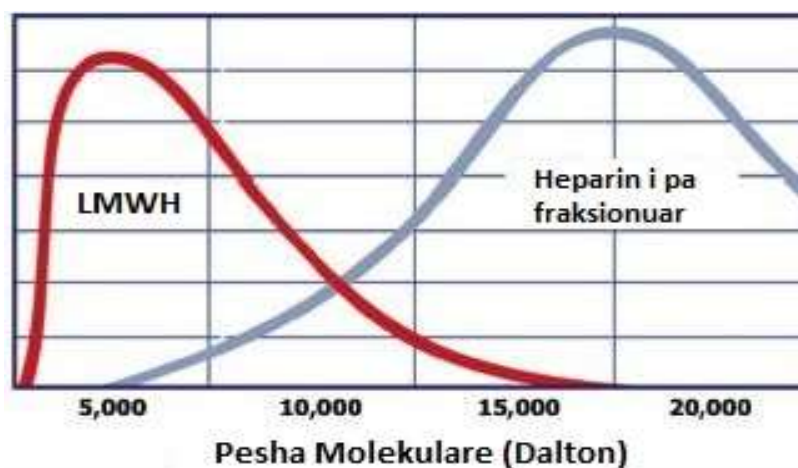


Figura 2. Masa molekulare relative e heparinës së pafractionuar si dhe heparinës me peshë të vogël molekulare

Sikur heparina me masë molekulare të ulët ashtu edhe heparina e pafractionuar, përfaqësojnë klasë heterogjene për sa i përket masës molekulare, e cila ka njëshpërdarje nga 1000 deri 10000 Dalton (NJ.N), respektivisht 3000-30000 Dalton (NJ.N). Duhet të kemi parasysh se heparinat me masë molekulare të ulët kanë dy veti: masë molekulare të ulët dhe shkallë më të vogël të heterogjenitetit.

### 1.7.3. Mekanizmi i veprimit

Mekanizmi i veprimit të heparinës së pafraksionuar si dhe i heparinës me masë molekulare të ulët, fillon duke formuar kompleks me antitrombinën. Aktiviteti katalitik i heparinës me masë molekulare të ulët, shëndëron antitrombinën nga një faktor Xa të ngadalshëm të koagullimit, në një inaktivator të shpejtë, duke përshpejtuar kështu ineliminimin e antitrombinës me trombinën<sup>53</sup>. Antitrombina posedon dy anë funksionale: qendrën reaktive, Arg 393-Ser 394 dhe anën lidhëse e cila është e lokalizuar në amino-terminalin e molekulës<sup>54</sup>. Lidhja e heparinës me masë molekulare të ulët me antitrombinën është e menjëhershme, si pasojë e sekuencave pentasakaridike të shpërndara Gjatë zinxhirit të heparinës me masë molekulare të ulët<sup>55</sup>.

Sikurse heparina e pafraksionuar ashtu edhe heparina me masë molekulare të ulët, katalizojnë inaktivizimin e faktorit Xa nga antitrombina.

Prandaj, diferenca më e madhe ndërmjet heparinës së pafraksionuar dhe heparinës me masë molekulare të ulët, qëndron tek aktiviteti i tyre inhibitor mbi faktorin Xa dhe IIa. Secili zinxhir penasakaroid me përmbajtje të heparinës mund të bëjë inaktivizimin e faktorit Xa, mirëpo nevojitet një numër minimal i njësive sakaridike, që të shfaq efekte në inhibimin e faktorit II a<sup>52</sup>.

Veprimi tjetër antitrombogjenik i heparinës me masë molekulare të ulët, përfshin ndihmën e tij në çlirimin e inhibitorit nga endoteli vaskular, reduktimin e nivelit të faktorit von Willebrand si dhe inhibimin e efekteve prokoagulante të leukociteve, promovimin e fibrinolizës dhe inhibimin e adhezionit të monociteve<sup>56</sup>.

Faktori trombocitar 4, është zbuluar rishtas se indukon qelizat natyrale vrasëse, të cilët mund të shfaqin efekt protrombik, në sindromën akute kronare<sup>53</sup>. Ekziston lidhshmëri më e vogël e heparinës me masë molekulare të ulët me faktorin trombocitar 4, në krahasim me heparinën e pafraksionuar, dhe kjo shkakton efekt potencia proinflamator dhe protrombik më të vogël, në krahasim me heparinën e pafraksionuar.



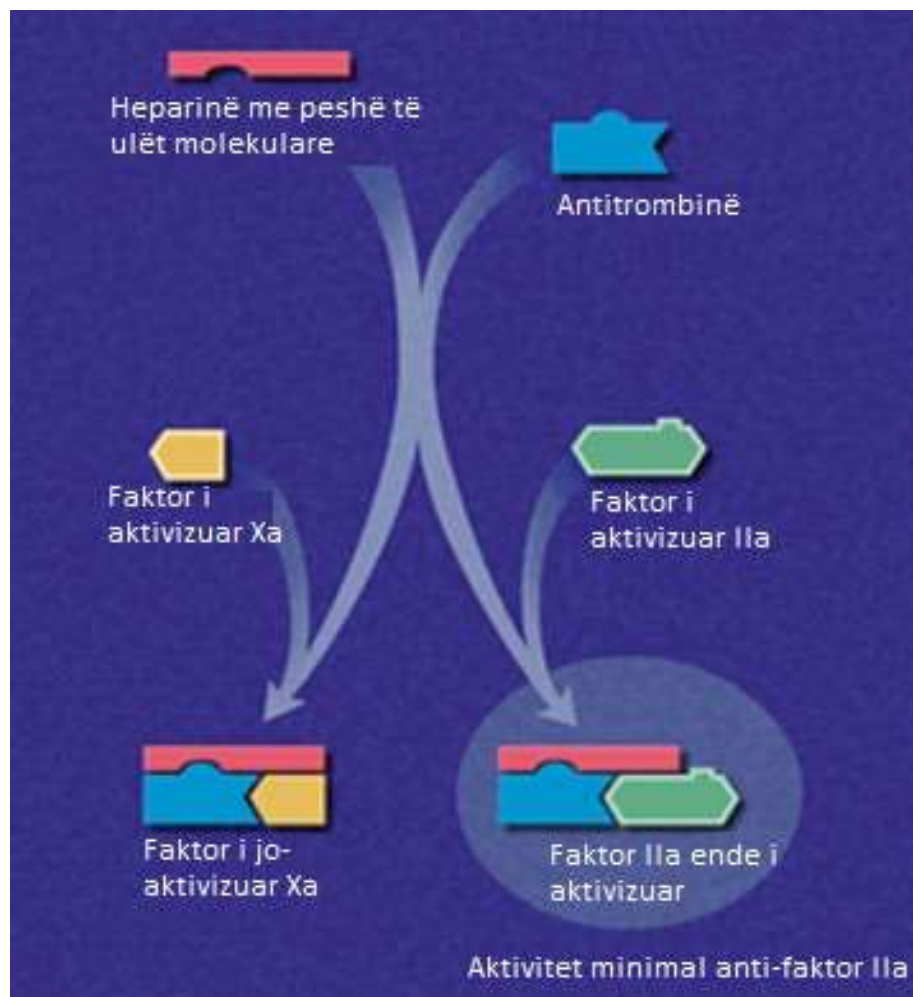


Figura 3. Skema e aktivitetit të heparinës me peshë të vogël molekulare

#### 1.7.4. Farmakokinetika e heparinës me masë molekulare të ulët

Heparina me masë molekulare të ulët shfaq me pak lidhshmëri me proteinat e plazmës, qelizat endoeliale dhe makrofagët, prandaj posedon biodisponibilitet më të lartë se heparina e pafractionuar. Lidhshmëria më e dobët me makrofagët rezulton me zvogëlim të klirensit hepatic dhe kjo është arsyeja përse mekanizmat e klirensit renal janë determinant në gjysmë jetën e heparinës me masë molekulare të ulët në plazmë.

Farmakokinetika e heparinës me masë molekulare të ulët dallon nga ajo e heparinës së pafractionuar dallon edhe nga ajo se në çfarë mënyre janë administruar, qoftë ai IV (aplikim në venë) ose SC (nën lëkurë). Aktiviteti i antifaktorit Xa të plazmës është përafërsisht dy deri më katër here më i lartë se ai i heparinës së pafractionuar, dhe kjo varet nga injektimi i dozës në forma të ndryshme farmaceutike të heparinës me masë molekulare të ulët. Kjo zakonisht lëviz nga 2-4 orë pas aplikimit IV, dhe 4-6 orë pas aplikimit SC. Kohëzgjatja e aktivitetit të anti faktorit IIa është më e gjatë se ajo e heparinës së pafractionuar<sup>58</sup>.

Për shkak se rruga e eliminimit është nëpërmjet sistemit renal, gjysmë jeta e heparinës me masë molekulare të ulët rritet te pacientët me dëmtim të punës së veshkëve. Te pacientët me klirens të kreatininës <30 ml/min, doza e heparinës me masë molekulare të ulët duhet të reduktohet në 50%<sup>59</sup>.

### 1.7.5. Përdorimi i heparinës me masë molekulare të ulët gjatë shtatzënisë

Tromboembolia venoze është shkaktari më i rrallë, mirëpo njëkohësisht më i madh i sëmundjeve dhe vdekshmërisë gjatë periudhës së shtatzënisë. Dekadave të fundit, është shënuar zhvillim në menaxhimin e tromboembolisë venoze te pacientët jo shtatzëna. Edhe pse janë shënuar rritje të njohurive të sistemit të koagullimit të gjakut tek shtatzënat, sërish përdorimi i antikoagulesve shihet me dyshim. A duhet të përdoren dhe kur?

## 1.8. Tromboembolia e venëve të thella

Gjatë shtatzënisë, tromboza më së shpeshti fillon në pjesën e pasme të regjionit të nëngjurit ose në pjesën iliofemorale, zakonisht të këmbës së majtë<sup>60,61,62</sup>. Aftësia e mjekëve për të diagnostikuar trombozën e venëve të thella është e vogël dhe zakonisht tek shtatzënat vërehet pasi që të ju jetë ënjtur këmba dhe janë paraqitur çrregullime në të ecur. Studimet jo invazive, siç janë: pletysmografia rezistente, ultrasonografia në kohë reale, Doppler ultrasonografia, kanë zëvendësuar venografinë te pacientët jo shtatzënë<sup>63</sup>. Në qoftë se vetëm njëra nga këto metoda tregon prani të trombozës, kjo konsiderohet e mjaftueshme për të justifikuar trajtimin: terapia mund të jetë e sigurtë edhe pse disa studime të kryera mund të jenë të jenë negative (shenja të fshehura të sëmundjes)<sup>64,65</sup>. Studimet preliminare të këtyre metodave të gratë shtatzëna, premtojnë shumë<sup>66</sup>. Në fillim të tremujorit të tretë të shtatzënisë, këto procedura duhet të kryhen ashtu që shtatzëna të qëndrojë shtrirë anash, sepse shtypja që shkakton mitra mbi venën iliace dhe venën e zbrazur, mund të na japin rezultate të rejshe pozitive<sup>67</sup>. Pamjet e rezonancës magnetike gjithashtu mund të jenë të vlefshme në detektimin e trombozës në venët femorale, iliace dhe uterine gjatë shtatzënisë<sup>68</sup>. Si analizë më standarde për verifikimin e diagnozës tromboze e venëve të thella ngelet venografia<sup>63</sup>. Autoritetet e disa vendeve, propozojnë që edhe pas kryerjes së metodave jo invazive, shtatzëna duhet të nënshtrohet procedurës së venografisë, para se të pranojë terapi të zgjatur me antikoagules; rreziku nga rrezatimi i përdorur gjatë venografisë është i papërfillshëm dhe nuk duhet të merret parasysh<sup>69</sup>.

Venografia duhet të kryhet në rastet kur studimet jo invazive janë të dyshimta ose në rastet kur ato nuk mund të kryhen. Sipas Marc R. Toglija dhe John G. Weg<sup>39</sup>, pletysmografia ose ultrasonografia, duhet të jenë metodat bazë diagnostikuese gjatë shtatzënisë.

### 1.8.1. Embolia pulmonare

Shenjat dhe simptomat e embolisë pulmonare gjatë shtatzënisë, duhet të interpretohen me kujdes, sepse dyspnea, tachypnea ose shqetësimet në këmbë janë mjaft të shpeshta, veçanërisht në javët e fundit të shtatzënisë. Elektrokardiogrami, radiografia e krahërorit si dhe matja e furnizimit me gjak i arterieve, mund ta vërtetojnë diagnozën ose të propozojnë diagnozë tjetër. Gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë, shtypja arteriale është për 15 mm Hg më e ulët në pozicionin e

shtrirë. Tek gratë e trajtuara me heparinë gjatë gjithë shtatzënisë, duhet të jepet terapi profilaktike me heparinë gjatë shtatzënieve të ardhëshme, si dhe duhet të kemi shqetësime në lidhje me përdorimin e terapisë kontraceptive dhe terapisë me zëvendësues hormonal – estrogen. Për shkak të këtyre çështjeve dhe peshës së diagnostikimit, autorët rekomandojnë hulumtime mjaft të thella me rezultate të definuara, kur bëhet fjalë për paciente shtatzëna.

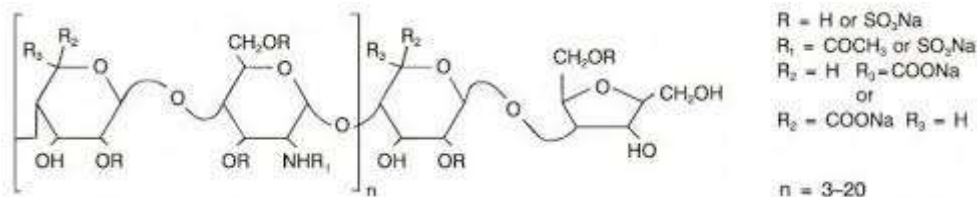
### 1.8.2. Tromboembolia gjatë shtatzënisë

Gratë e diagnostikuara me tromboemboli gjatë shtatzënisë, nevojitet të pranojnë heparinë në formë intravenoze nga 5 - 10 ditë. Më pas duhet të vazhdohet me heparinë me masë molekulare të ulët, në formë subkutane (nën lëkurë).

Në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, pranë Spitalit Klinik të Tetovës, vitete të fundit është shënuar rritje e përdorimit të heparinave me masë molekulare të ulët. Janë të lehta për administrim, nuk nevojitet monitorim 24 orësh, mund të jepen për trajtim jashtë spitalor dhe më kryesorja, janë të sigurt për përdorim në shtatzënat sepse nuk e kalojnë barrierën placentare.

## 1.9. Spektri i heparinave me masë molekulare të ulët

### 1.9.1. Dalteparinë sodike



**Injeksion:** Dalteparinë sodike, në trajtë tretësire ujore për injeksion, në ampula shiringë:

- \*/0.2 ml = 2,500 Nj.N.;
- 0.3 ml = 7,500 NJ.N.;
- 0.4 ml = 10,000 NJ.N.;
- 0.5 ml = 12,500 NJ.N.;
- 0.6 ml = 15,000 NJ.N.;
- 0.72 ml = 18,000 NJ.N.

**Indikimet:** për të parandaluar koagulimin e gjakut, në rastet kur kryhet një ndërhyrje kirurgjike; për të trajtuar koagulat e gjakut që tashmë ekzistojnë në venat e thella dhe për të parandaluar koagulimin në të sëmurët e dializuar gjatë hemodializës ose filtrimit, për shkak të insuficiencës renale ose insuficiencës renale kronike, si dhe për të trajtuar sëmundjen e artereve koronare të paqëndrueshme (angina e paqëndrueshme).

**Kundërindikimet:** mbinjdedshmëri ndaj dalteparinës sodike dhe produkteve të ngjashme, të dhëna të mëparshme për trombocitopeni, ulçerë të stomakut; të dhëna të mëparshme për hemorragji cerebrale; çfarëdo gjendje që mund ta shtojë rrezikun për hemorragji; infeksion

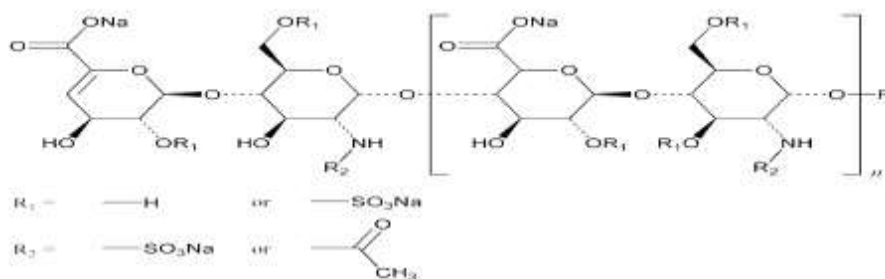
bakteroro i zemrës (endokardit septik); plagë në trup ose kur i sëmuri është duke u përgaditur për ndonjë operacion në sistemin nervor qendror, sy ose veshë; anestezia spinale duhet mënjanuar kur përdoren doza të larta të dalteparinës sodike në rastet e trajtimit të trombozave të venave të thella akute dhe anginës së paqëndrueshme.

**Përkujdesjet:** Mjeku duhet informuar nëse më parë ose aktualisht i sëmuri vuan nga çrregullimet e mëposhtme: trombocitopeni dhe/ose defekte të trombociteve: çrregullim i rëndë i funksionit të mëlçisë; presion i lartë i pakontrolluar i gjakut; çrregullimeve të retinës së syrit për shkak të diabetit ose presionit të lartë të gjakut; infartki i miokardit.

**Efektet e padëshirueshme:** nxirja e mishërave në vendin e mjekimit, hemorragji; në raste të rralla mund të shfaqe ulje e numrit të trombociteve, reaksione alergjike, nekrozë e lëkurës. Është konstatuar edhe rritje e përkohshme e transaminazave, por kjo nuk shkakton asnjë dëm. Në raste të rralla mund të shfaqen reaksione alergjike, kurse në raste tepër të rralla këto reaksione mund të jenë të rënda.

**Dozimi:** Në trombozën akute të venave të thella dhe embolizmin pulmonar injektohet nën lëkurë (zakonisht në bar) një dozë prej 200 NJ.N./kg peshë, një herë në ditë ose 100 NJ.N./kg peshë, 2 herë në ditë. Në ndërhyrjet kirurgjike: kirurgjia e përgjithshme, injektohet nën lëkurë një dozë prej 2,500 NJ.N., 1-2 orë para operacionit, kurse pas operacionit mund të injektohen 2,500 NJ.N. çdo mëngjes deri sa i sëmuri të jetë në gjendje të lëvizë, në përgjithësi 5-7 ditë ose edhe më gjatë. Kirurgjia e përgjithshme e shoqëruar me faktorë shtesë rreziku dhe ndërhyrjet kirurgjike ortopedike: në fillim injektohen nën lëkurë në darkë, para operacionit një dozë prej 5,000 NJ.N., e pastaj mund të bëhet një injektim me dozë prej 5,000 NJ.N. çdo darkë tjetër derisa i sëmuri të jetë në gjendje të lëvizë, në përgjithësi 5-7 ditë ose edhe më gjatë. Pas një operacioni në regjionin e kyçit të kockës së legenit, mjekimi me dalteparinë sodike vazhdohet për 5 javë, duke injektuar nën lëkurë një dozë prej 5,000 NJ.N. një herë në ditë. Sëmundja e paqëndrueshme e artereve koronare (anginë e paqëndrueshme): Injektohet nën lëkurë një dozë prej 12 NJ.N./kg peshë, 2 herë në ditë; mjekimi vazhdon të paktën 6 ditë ose edhe më gjatë, nëqoftëse mjeku e gjykon të arsyeshme. Nëqoftëse është planifikuar një zgjerim me balonë ose një ndërhyrje kirurgjike për by-pass, atëherë rekomandohet përdorimi i dalteparinës sodike prej 6 ditësh, pas mjekimi fillestar prej 6 ditësh injektimet duhet vazhduar me doza fikse. Grave që peshojnë 80 kg ose edhe më shumë dhe burrave që peshojnë 70 kg ose edhe më shumë u injektohen 7,500 NJ.N., 2 herë në ditë. Periudha e përgjithshme e mjekimit nuk duhet të kalojë 40 ditë.

### 1.9.2. Enoksiparinë sodike



R =	X = 1.5 - 2.5%		n = 0 to 20
	100-X	II	n = 1 to 21

**Injeksion:** Enoksiparinë në trajtë tretësire për injeksion, në ampula shiringë:

- 2,000 NJ.N., A-Xa/0.2 ml;
- 4,000 NJ.N. A-Xa/0.4 ml.

**Indikimet:** Trajtimi i anginës së paqëndrueshme dhe infarkti i miokardit jo i segmentit O, kombinuar me acid acetilsalicilik; profilaksi i trombozave të venave të thella; trajtim i trombozave të venave të thella me ose pa emboli pulmonare; parandalim i koagulimit gjatë hemodializës.

**Kundërindikimet:** Mbindjeshmëri ndaj enoksiparinës dhe heparinave në përgjithësi, anamnezë pozitive për trombocitopeni me enoksiparinë; manifestime ose prirje hemorragjike që lidhen me çrregullimet e hemostazës; dëmtime organike me rrezik për hemorragji, endokardit infektiv akut (me përjashtim të atyre që lidhen me proteza mekatnike); aksidente cerebrovaskulare hemorragjike; kombinim me tiklopidinën, salicilatet, me antiinflamatorët josteroidikë dhe antitrombocitarët në përgjithësi (dipiridamol etj); periudhë e ushqyerjes së fëmijëve me gji.

**Përkujdesjet:** Kujdes duhet treguar në personat me peshë trupore të ulët (shtim i rrezikut për hemorragji).

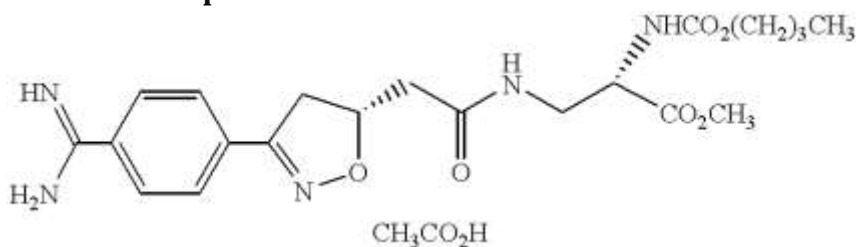
Përkujdesjet të heparinës: për shkak të rritjes së prirjes për hemorragji, gjatë dhe pas ndërhyrjes kirurgjike, i sëmurit duhet të ndërpres përdorimin e antikoagulesve që merren nga goja dhe të frenuesve të proceseve të agregimit të trombociteve 5 ditë para ndërhyrjes kirurgjike. Heparina duhet përdorur me kujdes dhe i sëmurit duhet mbikëqyrur nga afër në endokarditin bakteror subakut, në hemofili, leziona ulcerative të aparatit tretës dhe në gjendjet pas ndërhyrjeve kirurgjike ose punkcioneve që kanë të bëjnë me mëlçinë, tëmthin, veshkat ose prostatën, në anestezinë spinale, pas trombozës cerebrale dhe pas injektimit të barnave në muskul. Mjekimi me heparinë mund të shkaktojë trombocitopeni, prandaj rekomandohet që analiza e trombociteve të bëhet para dhe çdo 2 ose 3 ditë gjatë mjekimit. Nëqoftëse numri i trombociteve është më i ulët se  $10 \times 10^9/l$  atëherë mjekimi duhet ndërprerë menjëherë. Heparina mund të shkaktojë reaksione mbindjeshmërie, prandaj të sëmurit i duhet përdorur një sasi e vogël e saj menjëherë para

injeksionit të parë. Duhet treguar kujdesi me mbindjeshmëri të njohur ndaj derrit ose viçit. Nëqoftëse shfaqen eraksione mbindjeshmërie, atëherë rekomandohet përdorimi i një antiokoaguluesi tjetër. Ndonëse heparina nuk e kalon placentën, dhe nuk jashtëqitet me qumështin e gjirit, ajo duhet përdorur me kujdes të posaçëm gjatë periudhës së shtatzënisë ose të ushqyerjes së fëmijëve me gji. Megjithatë heparina është një antikoagulus përzgjedhës në shtatzëni.

**Efektet e padëshirueshme:** Sikurse edhe me antikoagulesit e tjerë gjatë mjekimit me enoksiparinë sodike mund të shfaqen manifestime hemorragjike në prani të faktorëve të rrezikut, siç janë lezionet organike me diateza hemorragjike, procedurat invazive apo si rezultat i përdorimit të barnave që ndërhyjnë në hemostazë. Janë konstatuar raste të rënda të hemorragjisë, përfshirë ato retroperitoneale dhe intrakraniale, disa prej të cilave me përfundim fata. Më rrallë janë konstatuar raste të hematomeve spinale ose peridurale. Hematomat mund të shkaktojnë shkallë të ndryshme të përndryshimeve neurologjike, përfshirë paraliza të zgjatura ose të përhershme. Janë raportuar raste të trombocitopenisë së lehtë kalimtare ose asimptomatike, gjatë ditëve të para të mjekimit. Po ashtu janë konstatuar raste të rralla të trombocitopenisë imuno-alergjike me tromboza. Injektimi nën lëkurë i enoksipariëns sodike mund të shkaktojë dhembje, hematoma dhe iritim të lehtë lokal. Në raste të rralla në vendin e injektimit janë konstatuar nyje të forta inflamatore; në raste tepër të rralla mund të shfaqen nekrozë e lëkurës, përgjithësisht e lokalizuar në vendin e injektimit. Në raste të rralla mund të shfaqen manifestime alergjike në lëkurë ose alergji sistematike, përfshirë reaksione të tipit anafilaktoid; në disa raste lind nevoja e ndërprerjes së mjekimit.

**Dozimi:** profilaksi e trombozave të venave të thella, sidomos në të sëmurët që i nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjike, me injektim nën lëkurë, rrezik mesatar 20 mg (2,000 NJ.N.) afërsisht 2 orë para ndërhyrjes kirurgjike e pastaj 20 mg (2000 NJ.N.), çdo 24 orë për 7-10 ditë; rrezik i theksuar (psh. në ndërhyrjet kirurgjike ortopedike), 40 mg (400 NJ.N.), 12 orë para ndërhyrjes kirurgjike e pastaj 40 mg (4,000 NJ.N.) çdo 24 orë për 7-10 ditë. *Profilaksi e trombozave të venave të thella në të sëmurët që mjekohet, me injektim nën lëkurë, 40 mg (4,000 NJ.N.), çdo 24 orë për të paktën 6 ditë dhe vazhdohet derisa i sëmuri të kthehet në ambulator (maksimumi 14 ditë).* Trajtimi i venave të thella ose i embolisë pulmonare, me injektim nën lëkurë: 1.5 mg/kg (150 NJ.N./kg) çdo 24 orë, zakonisht për të paktën 5 ditë (dhe derisa mjekimi i përshtatshëm antikoagulus nga goja të stabilizohet). Anginë e paqëndrueshme dhe infarkt i miokardit të segmentit Q, me injektim nën lëkurë: 1mg/kg (100 NJ.N./kg) çdo 12 orë, zakonisht për 2-8 ditë (minimumi 2 ditë).

### 1.9.3. Nadroparinë



*Injeksion:* Nadroparinëkalcike, në trajtë terëtsirë për ineksion me ampula shirinë:

- 1,900 NJ.N., A-Xa/0.2 ml;
- 2,850 NJ.N., A-Xa/0.3 ml;
- 3,800 NJ.N., A-Xa/0.4 ml;
- 5,700 NJ.N., A-Xa/0.6 ml;
- 7,600 NJ.N., A-Xa/0.8 ml;
- 9,500 NJ.N., A-Xa/1 ml.

**Indikimet:** parandalim i trombozave venoze, që mund të shfaqen pas disa ndërhyrjes kirurgjike; parandalim i koagulimit gjatë heomodializës (pastrim jashtë veshkor i gjakut në insuficiencë renale); mjekim i trombozave venoze (flebit).

**Kundërrindikimet:** mbindjeshmëri e njohur ndaj heparinës; çrregullime të theksuara të koagulimit të gjakut; raste në të kaluarën të shoqëruara me ulje serioze, për shkak të heparinës, të trombociteve; ulcera gastrike e duodenale ose dëmtime që mund të shkaktojnë hemorragji; endokardit infektiv akut, përveç rastit kur ai shfaqet nga proteza mekanike.

**Përkujdesjet:** Nadroparina duhet përdorur me kujdes dhe nën mbikëqyrje mjekësore, në rastet e mëposhtme: insuficiençë e rëndë renale, aksident cerebrovaskular hemorragjik; hipertension arteror jo nën kontroll; mjekim në të njëjtën kohë me barna antitrombocitare (acid acetilsalicilik, tiklopidinë), antiinflamatorë josteroidikë ose destran. Gjatë mjekimit duhen ndjekur me kujdes të dhënat laboratorike, sidomos numri i trombociteve; nëqoftëse shfaqet ulje e theksuar e trombociteve duhet njoftuar menjëherë mjeku. Kujdes i posaçëm duhet treguar për të sëmuret që kanë vuajtur ose vuajnë nga një sëmundje veshkash ose mëlçie, nga ulcera ose ndonjë tip lezioni që mund të shkaktojë hemorragji. Përgjithësisht nadroparina nuk këshillohet gjatë periudhës së shtatzanisë; megjithatë mjekimi nuk është i kundërrindikuar gjatë periudhës së ushqyerjes së fëmijëve me gji.

**Efektet e padëshirueshme:** Nga përdorimi i nadroparinës, mund të shfaqen efektet e mëposhtme: hemorragji (mund të shfaqen pas çdo mjekimi antikoagulues); njolla me ngjyra të kuqe të thellë (gati si vjollcë) në vendin e injektimi; çrregullime alergjike lokale ose të përgjithshme; trombocitopeni. Në raste të rralla në vendin e injektimit është konstatuar alergji serioze e lëkurës, rritje e nivelit në gjak të disa enzimave (transaminaza). Gjatë mjekimit afatgjatë ekziston rreziku i osteoporozës.

**Dozimi:** Nadroparina injektohet nën lëkurë, për qëllime profilaktike ose mjekimi ose me rrugë intravaskular në hemodializë. Dozimi varet nga indikimet dhe nga i sëmurit. Për qëllime profilaktike: ndërhyrje kirurgjike me rrezik mesatar 2,850 NJ.N., 1 herë në ditë (0.3ml); ndërhyrje kirurgjike me rrezik të lartë, ndërhyrje kirurgjike në regjionin e kyçit të kockës së legenit dhe në gju: 38 NJ.N./kg peshë, 1 herë në ditë dhe pastaj vazhdohet me 57 NJ.N./kg peshë, 1 herë në ditë, duke filluar nga dita e 4-të e operacionit dhe në vazhdim. Për mjekimin e trombozave venoze: doza është 85 NJ.N./kg peshë. Në hemodializë: një dozë e vetme afërsisht 85 NJ.N./kg peshë.

## 1.10. Krahasimi i farmakologjisë së llojeve të heparinave me masë molekulare të ulët

Njohuritë fundamentale për karakteristikat farmakologjike të heparinave me masë molekulare të ulët duhet të sigurojnë bazë teorike për hipotezat, të cilat më pas do të analizohen me eksperimente klinike, në kërkim të evidencave më të mira, duke siguruar kështu arsyeshmërinë për të individualizuar këto terapeutikë<sup>72</sup>. Deri tani janë theksuar disa përparësi teorike të farmakologjisë së heparinave me masë molekulare të ulët, në krahasim me heparinën e pafraksionuar. Një pjesë e efektit të heparinave me masë molekulare të ulët është aktivizimi i antitrombinës (më parë i njohur si antitrombina III), i cili është edhe mekanizmi kryesor i veprimit të heparinës së pafraksionuar<sup>73</sup>. Mirëpo, ndryshe nga heparina konvencionale, heparinat me masë molekulare të ulët, kanë aktivitete më të lartë kundër faktorit Xa, i cili pengon konvertimin e protrombinës në trombinë, duke rezultuar kështu me rritje të nivelit Xa/IIa<sup>74</sup>. Për këtë arsye, mekanizmi kryesor i veprimit të heparinës me masë molekulare të ulët, është që ti paraprijë fazës së trombinës, duke pamundësuar krijimin e tij.

Përveç këtij mekanizmi kryesor të veprimit, mekanizmat tjerë mund të kontribuojnë në efektin antitrombotik, siç janë lirmi i faktorit inhibues nga indet, rregullimin e endotelit vaskular si dhe stimulimin e fibrinolizës. Veç kësaj, studimet in vitro kanë sugjeruar se këto barna kanë veprim antitrombocitar duke inhibuar faktorin von Willebrand dhe pasqyrimin e selektinës – P<sup>75,76-77</sup>.

Heparinat me masë molekulare të ulët kanë dallime për sa i përket strukturës dhe farmakologjisë së tyre. Ato përftohen nga heparina pasi ju nënshtrohen disa proceseve fizike dhe/ose kimike. Nadroparina dhe dalteparina përftohen nga dezaminimi me oksid azoti, kurse enoksaparina përftohet nga trajtimi me alkaline.

Farmakokinetika e këtyre tre substancave, është e ndryshme (tabela e mëposhtme).

*Tabela 3. Masa molekulare dhe vetitë farmakologjike të heparinave me masë molekulare të ulët<sup>78</sup>*

Masa molekulare dhe karakteristikat farmakologjike të heparinës me masë molekulare të ulët në organizmin e njeriut				
Lloji i heparinës	Masa molekulare	Biodisponibiliteti	Gjysmëjeta	Aktiviteti Xa/IIa
Enoksaparinë	3000	91%	4.5 h	3.9
Nadroparinë	3000	67%	3 h	3.5
Dalteparinë	5400	83%	2.3 h	2.2

Absorbimi i nadroparinës është më i ngadalshëm në krahasim me atë të dalteparinës, kurse ai i dalteparinës më i ngadalshëm se i enoksaparinës. Dalteparina ka gjysëmjetë më të shkurtër, kurse enoksaparina më të gjatë. Niveli i antifaktorit Xa/IIa, i cili është shumë i rëndësishëm për karakteristikat farmakodinamike të kësaj klase të antikoagulesve, është më i lartë për enoksaparinën, vlera e të cilit është dy ose më shumë here më e lartë se ajo e dalteparinës, kurse e ngjashme me atë të nadroparinës.



Një parameter tjetër biologjik i cili kohëve të fundit ka qenë cak i studimeve klinike, është efekti që kanë heparinat me masë molekulare të ulët mbi faktorin von Willebrand. Rritja e nivelit të këtij faktori, qysh në fazë të hershme, shoqërohet me incidence më të lartë të sëmundjeve kardiovaskulare dhe me sa duket, enoxaparina mund ta bllokojë këtë mekanizëm<sup>79</sup>, gjë që heparina e pafractionuar nuk mund ta bëjë. Farmakokinetika dhe farmakodinamika e enoxaparinës janë më të favorshme, sepse ky bar absorbohet më shpejtë, ka kohë më të gjatë veprimi dhe aefekt më të lartë ndaj antifaktorit Xa/IIa, në krahasim me nadroparinën dhe dalteparinën. Ky profil mund të sqarojë efikasitetin më të lartë të enoksaparinës, krahasuar me atë të heparinës së pafractionuar.

## **1.11. Efektet anësore nga përdorimi i heparinave me masë molekulare të ulët**

### **1.11.1. Efektet të cilët ndikojnë në sigurinë e nënës**

Efektet më të shpeshta të cilët shfaqen si pasojë e trajtimit me heparinë janë:

- Gjakderdhja;
- Reaksionet imunologjike heparin-varëse;
- Osteoporoza dhe
- Reaksionet e varura nga doza.

#### **1.11.1.1. Gjakderdhja**

Përdorimi i gjatë i heparinës me masë molekulare të ulët shoqërohet me rrezik për gjakderdhje gjatë shtatzënisë, lindjes dhe periudhës së pas lindjes. Numri i pacientëve të cilët kanë kaluar gjakderdhje të madhe gjatë shtatzënisë është i vogël, rreth 2%.

Parandalimi i gjakderdhjes pas lindjes, paraqet shqetësim të madh, kryesisht për pacientët të cilët pranojnë terapi antikoaguluese. Procesi i lindjes duhet të planifikohet dhe trajtimi me heparinë me masë molekulare të ulët duhet të ndalojë me qëllim që të pengohet gjakderdhja gjatë lindjes ose kur nevojitet aplikimi i anestezionit lokal. Gjatë shtatzënisë, veçanërisht tek ato me rrezik të lartë, mund të ndodhin gjëra të paplanifikuara, siç janë hemoragjitë. Edhe pse numri i këtyre rasteve është i vogël, mjekët duhet të kenë parasysh se heparinat me masë molekulare të ulët mund të shkaktojnë rritje të gjakderdhjes, në varësi të gjendjes obstetrike të pacientit<sup>1</sup>.

#### **1.11.1.2. Reaksionet imunologjike heparin-varëse**

Reaksionet imunologjike heparin-varëse përfshijnë trombocitopenitë e shkaktuara nga heparina dhe reaksione alergjike të lëkurës. Trombocitopenia e shkaktuar nga heparina është efekt anësor i rrallë por serioz. Studimet e fundit kanë treguar qartë se së rreziku nga trombocitopenia është më i ulët nqoftëse aplikohet heparinë me masë molekulare të ulët, në krahasim me heparinën e pafractionuar<sup>80</sup>. Përveç kësaj, trombocitopenitë e shkaktuara nga heparina janë më të rralla gjatë periudhës së shtatzënisë<sup>81</sup>. Menaxhimi i grave shtatzëna, tek të cilët zhvillohet trombocitopenia e shkaktuar nga heparina është shumë i rëndë dhe nevojitet të përdoret terapi antikoaguluese alternative.

Rreaksionet alergjike të lëkurës mund të shfaqen në vendin e aplikimit të injeksionit. Incidenca e reaksioneve të lëkurës është rreth 2 %<sup>82</sup>, kurse mbi 30% e pacientëve ankohen për maviosje, djegie të lëkurës, ose me forminim e cistave nën lëkurë<sup>83</sup>.

#### **1.11.1.3. Osteoporoza**

Osteoporoza e shkaktuar nga heparina është komplikim i njohur mire, i cili shkaktohet nga përdorimi afatgjatë i heparinës së pafractionuar ose heparinave më masë molekulare të ulët. Kur themi periudhë afatgjate, duhet të definojmë së bëhet fjalë për përdorim më të gjatë se 3 muaj. Edhe pse mekanizmi i saktë i osteoporozës së shkaktuar nga heparina nuk është i njohur tërësisht, analizat in –vivo dhe in – vitro indikojnë në atë se heparina çrregullon formën e eshtrave si dhe shpejtojnë resorbimin e tyre<sup>84</sup>.

#### **1.11.1.4. Reaksionet e varura nga doza**

Ndikimi i dozës në sigurinë e përdorimit nga heparina me masë molekulare të ulët nuk është analizuar plotësisht.

### **1.12. Efektet të cilët ndikojnë në sigurinë e fetusit**

Siguria e fetusit është një çështje shumë e rëndësishme kur kemi në konsideratë trajtimin e nënës. Dy komplikime të cilët mund të shfaqen si pasojë e terapisë me antikoagulantë janë: efektet teratogjene dhe gjakderdhjet tek të posalindurit.

#### **1.12.1. Efektet teratogjenike**

Studime të shumta në kafshë dhe në njerëz, kanë vërtetuar se përdorimi i heparinave me masë molekulare të ulët gjatë periudhës së shtatzënisë nuk e kalon barrierën placentare, prandaj rreziku për efekte teratogjene është i ulët.

#### **1.12.2. Gjakderdhjet te të posalindurit**

Nuk ekziston një raport për gjakderdhje tek të posalindurit, si pasojë e përdorimit të antikoagulluesve nga nëna. Mostra e gjakut e marrë nga kordoni umbelikal qoftë gjatë periudhës së shtatzënisë, ose pas lindjes, vërtetojnë se heparinat me masë molekulare të ulët nuk e çrregullojnë sistemin e koagullimit fetal ose neonatal<sup>85</sup>.

### **1.13. Analiza e D-Dimerëve**

D-Dimerët paraqesin produkt të degradimit të fibrinës, një fragment të vogël të proteinës, i cili paraqitet në gjak pas degradimit të koagullimit të shkaktuar nga fibrinoliza. Emërohet ashtu pasi që përmban dy fragmente të kryqëzuara të fibrinës<sup>86</sup>. Përqëndrimi i D-Dimerëve përcaktohet nga gjaku, me qëllim diagnostikimin e trombozës. Nga viti 1990 e këndeje, testi për përcaktimin e vlerave të D Dimerëve është bërë shumë i rëndësishëm për të vërtetuar çrregullimet trombotike. Përderisa rezultati negative i testit përjashton trombozën, testi pozitiv indikon në trombozë por nuk përjashton edhe shkaktarë tjerë.

Testi i D-Dimerëve është me rëndësi të madhe klinike, në rastet kur ekziston dyshim për trombozë të venëve të thella, emboli pulmonare ose kur kemi të bëjmë me analizë të koagullimit të gjakut në diagnostikimin e çarjes së aortës<sup>87,88</sup>.

Gjatë periudhës së shtatzënisë kemi rritje të rrezikut nga gjakderdhja ose tromboza. Përderisa gjakderdhja dhe komplikimet të tjera mund të ndodhin pas lindjes, rreziku nga tromboza është më i lartë gjatë periudhës së shtatzënisë dhe veçanërisht i lartë pas lindjes. Reologjia e ndryshuar e gjakut, dëmtimet e enëve të gjakut, fibrinoliza e dobët si dhe gjendja hyperkoagulabile, kontribuojnë në rritjen e rrezikut nga tromboza venoze. Kjo gjithashtu reflekton edhe disa ndryshime të sistemit të hemostazës të cilat ndodhin gjatë shtatzënisë normale, siç janë niveli i rritur i faktorëve VII, VIII, X dhe antogjenit von Willebrand<sup>89</sup>.

Veç kësaj, është vërtetuar se edhe shtatzënitë normale (shtatzënitë pa komplikime) shoqërohen me aktivizim të konsiderueshëm të sistemit hemostatik, gjë që duket nga niveli i rritur i fragmentit të protrombinës F1+2 dhe D-Dimerëve në plazmë<sup>90</sup>.

Niveli i rritur i D-Dimerëve gjatë shtatzënisë mund të shkaktohen nga:

- Rritja e aktivitetit koagulues dhe prodhimi i trombinës;
- Fibrinoliza e rritur dhe
- Kombinimi i dy të parëve.

Për këtë arsye, testimi i D-Dimerëve gjatë shtatzënisë është i dobishëm për diagnostikimin dhe parashikimin e tromboembolisë venoze si dhe komplikimet e tjera gjatë periudhës së shtatzënisë.

Tromboembolia venoze, tek gratë shtatzëna ende nuk është studiuar në mënyrë adekuate. Kjo qasje është kryesisht e penguar nga fakti se gjatë shtatzënisë normale (pa komplikime), gjatë kalimit të javëve të shtatzënisë kemi rritje të nivelit të D-Dimerëve<sup>91</sup>.

Prandaj, para futjes në përdorim klinik, duhet të përcaktohen vlerat referente për D-Dimerët në varësi të moshës gestacionale.

Këto vlera referente duhet të kalkuloohen në një numër adekuat të grave shtatzëna të shëndosha (shtatzëni normale) në javë të ndryshme gestacionale<sup>92</sup>.

Në vazhdim, duhet të testohen nivelet e ndryshme të D-Dimerëve për specificitetet dhe senzitivitetet, për diagnozën e tromboembolisë venoze gjatë shtatzënisë. Përderisa nuk i kemi këto të dhëna, vlera e nivelit të D-Dimerëve për diagnostikimin e tromboembolisë venoze gjatë shtatzënisë është mjaft i kufizuar.

Në tabelën e mëposhtme, jepen të dhëna për nivelin e vlerës së D-Dimerëve gjatë tre tremujorëve të shtatzënisë:

Tabela 4. Vlerat referente të nivelit të D-Dimerëve gjatë tremujorëve të shtatzënisë

Njësia	Personi jo shtatzënë	Tremujori i parë	Tremujori i dytë	Tremujori i tretë
mg/L ose µg/mL	< 0.5	0.05 - 0.95	0.32 - 1.29	0.13 - 1.7
µg/L ose ng/mL	< 500	50 - 950	320 - 1290	130 - 1700
nmol/L	< 2.7	0.3 - 5.2	1.8 - 7.1	0.7 - 9.3

Përafërsisht, në fillim të tremujorit të dytë, më shumë se gjysma e grave kanë përqëndrim të lartë të D-Dimerëve i cili kalon vlerën 0.50mg/L dhe deri në tremujorin e tretë më shumë se 90% e shtatzënave do të kenë përqëndrim më të lartë se >0.50 mg/L të D-Dimerëve.

Autorë të analizave sistematike të D-Dimerëve si mjet diagnostik për tromboembolinë venoze dhe ekspertë të ndryshëm mendojnë se në të gjithë pacientët me koncentrim të D-Dimerëve >0.50 mg/L duhet bërë imazheri formale<sup>94</sup>. Kështu që, në rastet kur dyshohet për emboli pulmonare, nëse një grua shtatzënë simptomatike testohet për D-Dimerë, dhe përdoret shablloni i 0.50mg/L si dhe ndjekën udhëzimet e publikuara, shumica e grave shtatzëne që do të testohen do të jenë subjekt i rrezatimit jonik me një formë të ventilimi-perfusioni scintilic të skenimit të mushkërive ose angiografisë tomografike të kompjuterizuar. Testimi i D-Dimerëve i ka të njëjtat limite për sa i përket evaluimit të pacientëve shtatzënë për trombozë të mundëshme të thellë venoze. Ultrazëri me kompresion të venave ofron sensitivitet dhe specifikacitet të shkëlqyeshëm diagnostik në trombozën e thellë venoze, pa përdorur rrezatimin jonik. Sidoqoftë, në shumë klinika dhe spitale të vogla, ultrasonografia venoze nuk është ende metodë në përdorim, ndërsa testi kuantitativ i D-Dimerëve mund të jetë thuajse më i disponueshëm çdokund<sup>95</sup>. Prandaj, çështja e rregullimit të përqëndrimit të D-Dimerëve ka rëndësi në evaluimin e shtatzënave të cilat dyshohet për trombozë të thellë venoze<sup>96</sup>.

## **2. Qëllimi i studimit**

Qëllimi i këtij studimi është: analizimi dhe vlerësimi i përshkrimit racional dhe irracional i antikoagulesve, respektivisht heparinës me masë molekulare të ulët në gratë shtatzëna në Tetovë, si dhe qyteteve dhe fshatave të cilët gravitojnë në Spitalin Klinik të Tetovës dhe krahasimi i kostos së trajtimit spitalor dhe atij ambulator gjatë katër viteve; dy vite trajtim spitalor dhe dy të tjera trajtim ambulator. Informacioni i grumbulluar dhe analizuar do të duhej t'ju shërbejë personave të autorizuar (përfshirë këtu Byronë e barnave, Fondin e Sigurimit Shëndetësor të Republikës së Maqedonisë), mjekve, infermierëve, gjinisë femërore dhe në veçanti grave shtatzëna.

### Objektivat e Studimit

#### Objektivi i përgjithshëm I

- Detektimi dhe definimi i përshkrimit dhe përdorimit irracional të heparinës me masë molekulare të ulët, të përshkruar në ambulancën e Repartit të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës nga viti 2012 deri në vitin 2015.

#### Objektivat specifike të objektivit të përgjithshëm I

- Identifikimi i spektrit të diagnozave për të cilat janë përshkruar antikoagules, respektivisht heparinë me masë molekulare të ulët.
- Krahasimi të përshkrimeve heparinës me masë molekulare të ulët me udhëzuesit nacional.
- Përcaktimi i përqindjes së përfaqësimit të secilit lloj të heparinave me masë molekulare të ulët, si dhe përdorimin irracional të tyre.
- Identifikimi i antikoagulesve të përshkruar më shpesh.
- Përcaktimi i muajve/tremestrave të shtatzënisë, gjatë së cilëve janë përshkruar më së tepërmi antikoagules.
- Përcaktimi i kostos për secilën diagnozë.
- Përcaktimi i kostos së terapisë së përshkruar gjatë viteve 2012-2013, dhe viteve 2014-2015 (pas ndryshimit të rregullores për mënyrën e përshkrimit të heparinës gjatë shtatzënisë).

#### Objektivi i përgjithshëm II

- Përcaktimi dhe krahasimi i kostos së terapisë së përshkruar, sipas udhëzuesit nacional në fuqi dhe përdorimit irracional të tyre.
- Krahasimi i kostos së trajtimit spitalor dhe atij ambulator gjatë katër viteve; dy vite trajtim spitalor dhe dy të tjera trajtim ambulator.

#### Objektivat specifike të objektivit të përgjithshëm II

- Krahasimi i përshkrimit dhe përdorimit të antikoagulesve në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës në Spitalin klinik të Tetovës, në vitet 2012 dhe 2013 dhe njëherësh,

krahasimi i të dhënave për vitet 2012-2013 me vitet 2014-2015, pas ligjit për ndryshim të mënyrës së përshkrimit të antikoaguluesve.

- Identifikimi faktorëve të cilët kanë të bëjnë me përshkrimin irracional të antikoaguluesve në repartin e Repartit të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, në Spitalin Klinik në Tetovë.

Objektivi i përgjithshëm III

- Përftimi të dhënave reale, pas analizimit të rezultateve.

Objektivi i përgjithshëm IV

- Formulimi i një udhëzuesi për përshkrimin e këtyre barnave, me qëllim senzibilizimin e personave të autorizuar në lidhje me këtë problematike, sepse është në pyetje një shkallë mjaft e ndjeshme e popullsisë– shtatëzënat.

**HIPOTEZA**

- Në Spitalin Klinik të Qytetit të Tetovës, respektivisht Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, antikoaguluesit (heparina me masë molekulare të ulët), viteve të fundit përdoren në masë të madhe, pa arsye të mjaftueshme dhe nuk respektohen rregullat në lidhje me përshkrimin e tyre.
- Trajnimi i mjekëve, si faktorë kryesorë të përshkrimit të këtyre barnave dhe përpilimi i një udhëzuesi do të ndikonte në uljen e përshkrimit të antikoaguluesve. Sado që të jenë të evituara efektet anësore nga përdorimi i tyre gjatë shtatzënisë, ato sërish ekzistojnë.
- Gjithashtu, zvoglimi i përshkrimit të tyre do të rezultonte me ulje të harxhimeve te Fondit për Sigurim Shëndetësor të Republikës së Maqedonisë.

### **3. Përshkrimi irracional i heparinës me masë të ulët molekulare tek pacientët e hospitalizuar (2012-2013)**

#### **3.1. Materiali dhe metodat**

Studimi ynë është i tipit transversal, sasior dhe deskriptiv (përshkrues), gjë që e justifikon analizimin e prevalencës për përshkrimin e këtyre barnave.

Sudimet retrospektive hulumtojnë një fenomen ose çështje që ka zënë vend në të kaluarën. Në këto studime duhet të përfshinë edhe të dhëna sekondare të mara nga studimet e mëparshme ose të mbledhura nga ndonjë bazë e të dhënave.

Kur formulohet metodologjia e caktuar për një kërkim shkencor, duhet të merren në konsideratë të gjithë llojet e metodave të cilat mund të japin përgjigje për objektivin e studimit<sup>98</sup>.

Studimet deskriptive janë ato studime për të cilat informacioni është grumbulluar pa bërë ndryshime në ambient (asgjë nuk është e manipuluar). Në disa raste këtyre mund të ju referohemi si studime të “korrelacionit” ose studime “observatore”. Zyra për mbrojtje të studimeve humane, definojnë studimet deskriptive si:” cdo studim i cili nuk është studim eksperimental i vërtetë”. Gjatë kërkimeve humane, studimi deskriptiv mund të gjenerojë informata lidhur me gjendjen shëndetësore, sjelljen, vetitë si dhe të dhëna tjera karakteristike për një grup të caktuar. Studimet deskriptive gjithashtu realizohen me qëllim që të demonstronjë lidhshmëri ose korrelacion ndërmjet gjësëndeve në botën përreth nesh.

Studimet deskriptive mund të përfshinë grupe interaksioni (cross-sectional study) ose mund të bëjnë ndjekjen e individëve për të kohë (longitudinal study). Studimet descriptive, në rastet kur studiuesi është në kontakt të drejtëpërdrejtë me pjesëmarrësin, mund të përfshijë sondazhin ose intervistën për të siguruar informacionin e nevojshëm. Në rastet kur studiuesi nuk është në kontakt të drejtëpërdrejtë me pjesëmarrësin, në studim përfshihen të dhëna të grumbulluara nga të dhëna egzistuese psh. Historitë mjekësore të pacientëve, material ky i përfshirë në këtë studim.

Studimi i këtij lloji ishte i përshtatshëm, sepse ka informata të pakta në lidhje me përdorimin e heparinës me peshë të vogël molekulare gjatë shtatzënisë dhe me njohuritë tona, ky është punimi i parë i këtij lloji në Republikën e Maqedonisë.

Analiza e prevalencës është bërë në bazë të grumbullimit të të dhënave për periudhën kohore nga janari i vitit 2012 deri në dhjetorin e vitit 2013.

Deri në dhjetor të vitit 2013, skema e përshkrimit të terapisë antikoaguluese ishte kjo:

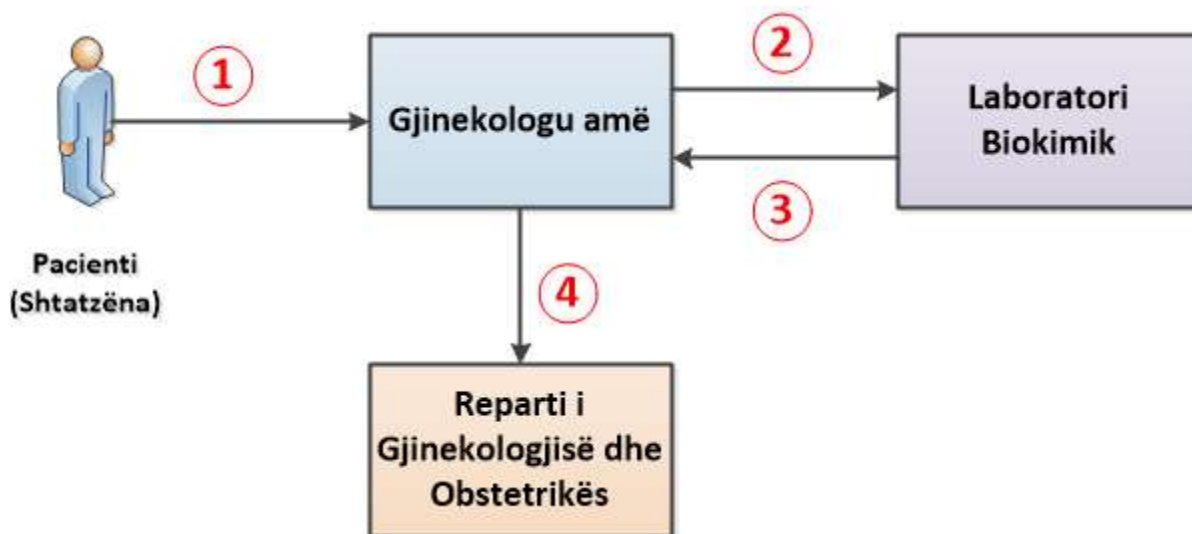


Figura 4. Skema e përshkrimit të antikoaguluesve për pacientet e hospitalizuara

Deri në muajin dhjetor të vitit 2013, pacienti gjegjësisht shtatzëna në fillim duhej të paraqitej te gjinekologu amë nga ku merrte udhëzim për në laboratorin biokimik, për analizë të D-Dimerëve. Pas marrjes së rezulteteve, shtatzëna kthehej sërish tek gjinekologu amë, dhe në varësi nga rezultatet, udhëzohej për në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës. Specialisti gjinekolog, kishte për detyrë të vendos për terapinë e pacientes. Për çdo paciente, hapej dosje e veçantë. Shtatzënat, antikoaguluesit i merrnin nga spitali, gjegjësisht në repart. Fondi shendetësor i RM-së, duhej ti paguante spitalit një vlerë prej 380 den, për hapjen e dosjes së secilës paciente, dhe nga 130 den për aplikim të çdo ampule. Duke parë se numri i pacienteve shënon rritje të madhe, nga dhjetori i vitit 2013, ndryshoj mënyra e përshkrimit të antikoaguluesve për shtatzënat.

### 3.1.1. Konsiderata etike

Kërkesa për të shfrytëzuar të dhënat e pacientëve nga Reparti i Gjinekologjisë dhe Obstetrikës pranë Spitalit Klinik të Tetovës, rezultoi me përgjigje pozitive nga ana e Komisionit të Drejtorisë së spitalit. (Vërtetimi – Shtojca 1).

Pacintët janë shënuar me emra, mirëpo emrat e tyre nuk do të përmenden në studim. Kjo është bërë me qëllim që të kemi një pasqyre më të saktë për numrin e përgjithshëm të pacientëve, edhe pse disa paciente mjekohen me antikoagulues gjatë gjithë periudhës së shtatzënisë dhe për ato disa herë është hapur dosje mjekësore.

### 3.1.2. Metoda kërkimore

#### 3.1.2.1. Vendndodhja e studimit

Ky studim u realizua në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, në Spitalin Klinik të Tetovës. Në këtë spital gravitojnë pacientë nga qyteti i Tetovës me rrethinë, mirëpo nuk mungojnë as pacientët e qytetit të Gostivarit, Kerçovës dhe fshatrat përreth.



Stafi i repartit: 11 mjekë – specialist gjinekolog, 6 mjekë pediatër, 44 infermiere dhe punëtorë tjerë.

Reparti është i ndarë në dy kate. Në kat të tretë pranohen rastet e ndryshme gjinekologjike, kurse në kat të katërt gjenden pacientet e posalindura (lindje normale dhe ato me prerje cezariane).

Pacientet për tu lajmëruar në ambulancën e repartit, duhet të kenë udhezim nga mjeku amë (me përjashtim të rasteve urgjente).

### **3.1.2.2 Popullata në studim**

Në studim janë përfshirë të gjithë shtatzënat të cilat janë hospitalizuar në repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës në Tetovë për periudhën kohore nga janari i viti 2012 deri në dhjetor të vitit 2013. Për shkak të senzitivitetit të analizës, në studim është marrë numri i përgjithshëm i shtatzënave të hospitalizuara, të cilat janë mjekuar me antikoagulues.

Kriteret për përfshirje në studim:

- Shtatzënat të cilat janë hospitalizuar, nga periudha 1 janar 2012 deri më 31 dhjetor 2013;
- Shtatzënave të cilave ju është përshkruar terapi antikoaguluese;
- Shtatzënat nga mosha 16 deri 55 vjeç.

### **3.1.3. Materiali**

Të dhënat e pacientëve janë marrë nga arkivi i repartit, gjegjësisht nga historitë e pacientëve të hospitalizuar gjatë viteve 2012 dhe 2013. Janë hapur mbi 9000 dosje mjekësore, me qëllim që të bëhet seleksionimi i shtatzënave të cilat janë mjekuar me heparinë me masë molekulare të ulët.

Meqenëse sipas OBSH-së rekomandohet që duhet 600 ose me shumë subjekte të kyqen në një studim transversal, që rezultatet të jenë sa më valide dhe më të besueshme, në studimin tonë janë analizuar të gjithë shtatzënat për të cilat është përshkruar terapi antikoaguluese.

Numri i shtatzënave të përfshira në studim për vitin 2012 është 298, kurse për vitin 2013 është 643 (totali për të dy vitet është 941).

### **3.1.4. Evidentimi i të dhënave**

Për qëllimin e studimit është shfrytëzuar një formular, në formë tabele ku janë shënuar të dhëna veçmas për çdo paciente nga dosjet përkatëse (**Shtojca 1**).

Ky formular përfshin këto të dhëna:

1. Të dhëna demografike:
  - 1.1. Emri dhe mbiemri i pacientes;
  - 1.2. Ditelindja;
  - 1.3. Mosha
  - 1.4. Vendbanimi.

2. Të dhëna rreth shtatzënisë:
  - 2.1. Muaji i shtatzënisë;
  - 2.2. Java e shtatzënisë.
  
3. Analizat laboratorike:
  - 3.1. Vlera e D-Dimerëve;
  - 3.2. Pasyra e gjakut (eritrocite, leukocite, trombocite);
  - 3.3. Proteinat
  - 3.4. Albuminat.
  
4. Terapia
  - 4.1. Emri i barit (ampulave);
  - 4.2. Numri i ampulave;
  - 4.3. Cmimi i një ampule.
  
5. Kohëzgjatja e hospitalizimit.
  
6. Cmimi i përgjithshëm i mjekimit.

### **3.1.5. Përkufizimi i variablave në studim**

1. Gjinia, Variabël nominal (Femër).
2. Mosha, Variabël i vazhduar.
3. Vendbanimi, Variabël dikotomik (Qytet/fshat)
4. Muaji i shtatzënisë. Variabël dikotomik
5. Java e shtatzënisë. Variabël dikotomik
6. Tremestri i shtatzënisë. Variabël dikotomik
7. Diagnoza. Variabël nominal
8. Diagnoza shoqëruese, Variabël nominal.
9. Vjetërsia e tromboembolisë, Variabël i vazhduar. Sa vite ka që është zbuluar sëmundja.
10. Terapia, Variabël nominal. U shënuan të dhëna për terapinë që merr lidhur me trombozën
11. D- Dimerët. Variabël i vazhduar
12. Hospitalizimi. Variabël i vazhduar

### 3.1.6. Analiza e të dhënave

Për analizën e të dhënave është shfrytëzuar EXCEL 2010 dhe më vonë kalimi i ndryshoreve në programin statistikor SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versioni 21.0. Rezultatet në këtë studim janë shprehur me numra dhe përqindje. Forma e paraqitjes së tyre është tabelare dhe grafike. Intervali i besueshmërisë 95% është llogaritur për një numër të konsiderueshëm lidhjesh midis ndryshoreve të pavarura dhe të varura. Vlera e  $P < 0.05$  është vlerësuar si pragu i përfillshmërisë së rëndësishme statistikore.

1. Testi Chi-square u përdor për të parë nëqoftëse ka lidhje midis muajve të shtatzënisë, llojeve të heparinës së përdorur
2. Testi F u përdor për të parë lidhjen e vlerës së D-Dimerëve me terapinë e përdorur si dhe lidhjen në mes muajit të shtatzënisë dhe kohëzgjatjes së hospitalizimit,

Për vlerësimin e kostos së trajtimit spitalor, u përdorën të dhënat e marra nga dosjet e pacientëve, pasi që cdo dosje përmbante në vete faturën e trajtimit. Në faturë përfshihen: çmimi prej 380 denarë për hapje të historisë, numri dhe çmimi i ampulave si dhe shuma prej 130 denarë për çdo ampulë të injektuar nga ana e personelit mjekësor (kursi 1 euro=61.5 denarë).

## 3.2. Rezultatet

Në këtë kapitull përfshihen rezultatet rreth përdorimit të terapisë antikoaguluese në shtatzënat e hospitalizuara në repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës në Tetovë. Jepen të dhëna demografike të shtatzënave në studim, analizohet prevalenca e sëmundjeve për të cilat është përkrahur terapi antikoaguluese, përcaktohet cili është antikoaguluesi më i përdorur, analizohet përdorimi racional i tyre si dhe bëhet vlerësim i kostos së secilës diagnozë, caktohet kostoja e përgjithshme e trajtimit spitalor dhe llogariten përfitimet e mundshme të cilat do të ishin kursyer nga trajtimi jashtëspitalor, më saktësisht jepet një pasqyrim më i saktë rreth harxhimeve të Fondit të sigurimit shëndetësor gjatë këtyre dy viteve të studimit.

### 3.2.1. Numri i përgjithshëm i pacientëve dhe numri i shtatzënave të mjekuara me terapi antikoaguluese

Gjatë vitit kalendarik 2012 në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës janë hospitalizuar gjithsej 4636 pacientë. Numri më i madh i pacientëve 2324 janë pranuar për lindje, 534 paciente janë të diagnostikuara me probleme të natyrave të ndryshme gjinekologjike dhe janë kryer 331 aborte (aborte artificiale dhe spontane). Numri i përgjithshëm i shtatzënave të pranuar është 1149, prej të cilave 298 janë mjekuar me terapi antikoaguluese.

Numri i total i pacienteve të kyçura në studim në vitin 2013 është 4433. Prej tyre: 2131 paciente janë pranuar për lindje, 796 janë raste me sëmundje të ndryshme gjinekologjike, 312 aborte (artificiale dhe spontane). Numri i përgjithshëm i shtatzënave të pranuar është 1837, prej të cilave 643 (35%) kanë pranuar terapi antikoaguluese.

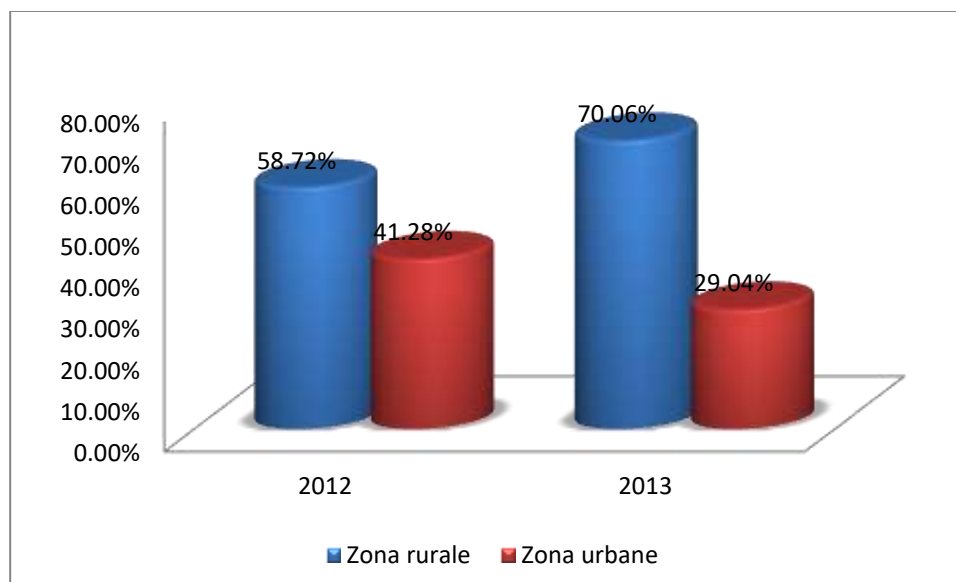
### 3.2.2. Karakteristikat socio-demografike shtatzënave të trajtuara me terapi antikoaguluese

Në Tabelën 4 jepen të dhëna të detajuara për karakteristikat e pacientve të hospitalizuara gjatë viteve 2012 dhe 2013.

*Tabela 5. Karakteristikat socio-demografike te pacienteve*

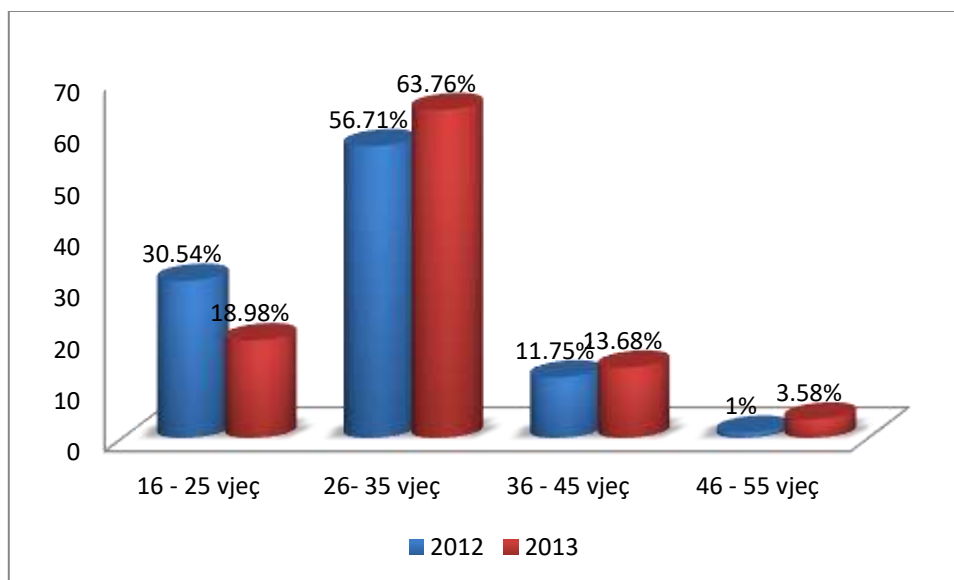
Të dhenat	Viti 2012		Viti 2013	
	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja
<b>Grup-mosha</b>				
<b>16 - 25 vjeç</b>	91	30.54	122	18.98
<b>26- 35 vjeç</b>	169	56.71	410	63.76
<b>36 - 45 vjeç</b>	35	11.75	88	13.68
<b>46 - 55 vjeç</b>	3	1.00	23	3.58
<b>Vendbanimi</b>				
<b>Zona rurale</b>	175	58.72	454	70.6
<b>Zona urbane</b>	123	41.28	189	29.4

Gjatë dy viteve, vihet re që numri më i madh i pacienteve gravitojnë nga zonat rurale, 175 (58.2%) në vitin 2012 dhe 454 (70.06%) në vitin 2013.



*Grafiku 1. Shpërndarja e pacienteve sipas vendbanimit*

Në të dy vitet e studimit vihet re që grupmosha me përqindje më të madhe të përshkrimit të antikoaguluesve është 26-35 vjeç (56.71% për vitin 2012 dhe 63.76% për vitin 2013). Grupmosha e përfshirë më së paku në studim është 46-55 vjeç ( 1% për vitin 2012 dhe 3.58% për vitin 2013).



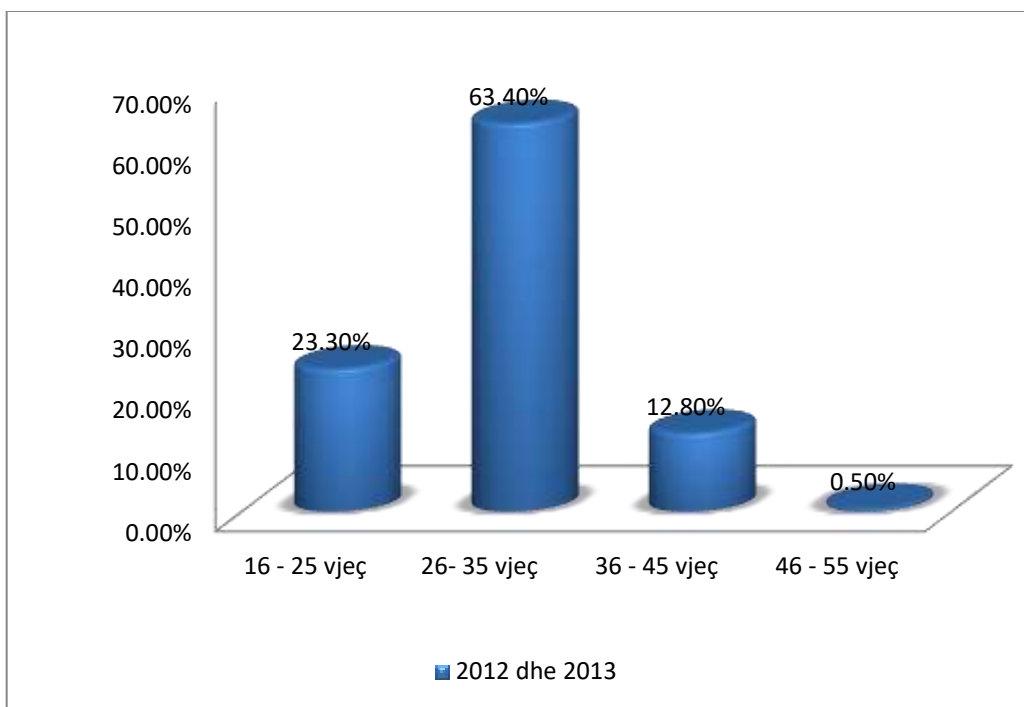
Grafiku 2. Shpërndarja e pacienteve sipas grupmoshës

Në tabelën e mëposhtme janë paraqitur të dhënat demografike të pacienteve për vitet 2012 dhe 2013.

Tabela 6. Të dhënat demografike të pacienteve për vitet 2012 dhe 2013

	Numri i pacienteve	Përqindja (%)
<b>Vendbanimi</b>		
Qytet	311	33.0
Fshat	630	67.0
<b>Total</b>	941	100.0
<b>Grupmosha</b>		
16-25	219	23.3
26-35	597	63.4
36-45	120	12.8
46-55	5	0.5
<b>Total</b>	941	100.0

Në Grafikon 3 është paraqitur shpërndarja e pacienteve sipas grupmoshës gjatë dy viteve në studim.



Grafiku 3. Përqindja e pacientëve gjatë viteve 2012 dhe 2013

Numri më i madh 586 (62.3%) i shtatzënave të regjistruara me terapi antikoaguluese janë gra shtatzëna për herë të parë, me shtatzani për herë të dytë janë 184 (19.6%), kurse 171 (18.2%) prej tyre e kanë shtatzëni të tretë, të katërt ose më tepër.

290 (30.82%) paciente, që është një përqindje mjaft e lartë, janë në muajin e nëntë të shtatzënisë, kurse 204 (21.67%) në muajin e dhjetë. Muaji më i hershëm i regjistruar në të cilin është filluar trajtimi me këtë terapi është muaji i dytë me vetëm 15 (1.6%) paciente.

Nëse bëjmë një analizë të tre tremestrave të periudhës së shtatzënisë mund të konkludojmë se gratë shtatzëna në tremestrin e tretë, gjegjësisht në periudhën e fundit të shtatzënisë janë më të prekura nga gjendja hiperkoagulabile. Në tabelën 6, jepen të dhëna më të hollësishme për numrin rendor, muajin dhe tremestrin e shtatzënisë.

Tabela 7. Lidhja moshë- muaji i shtatzënisë

Muaji i shtatzënisë	Mosha 16-25	Mosha 26-35	Mosha 36-45	Mosha 46-55	Total	Chi square	P value
Gr. Ml. I	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	64.1	0.001
Gr. Ml. II	0 (0.0)	6 (46.2)	6 (46.2)	1 (7.7)	13 (1.4)		
Gr. Ml. III	0 (0.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	8 (0.9)		
Gr. Ml. IV	2 (11.8)	10 (58.8)	5 (29.4)	0 (0.0)	17 (1.8)		
Gr. Ml. V	4 (13.3)	22 (73.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	30 (3.2)		
Gr. Ml. VI	7 (12.7)	38 (69.1)	8 (14.5)	2 (3.6)	55 (5.8)		
Gr. Ml. VII	32 (23.7)	84 (62.2)	19 (14.1)	0 (0.0)	135 (14.3)		
Gr. Ml. VIII	45 (23.3)	124 (64.2)	23 (11.9)	1 (0.5)	193 (20.5)		
Gr. Ml. IX	66 (23.0)	188 (65.5)	32 (11.1)	1 (0.3)	287 (30.5)		
Gr. Ml. X	63 (32.1)	119 (58.9)	20 (9.9)	0 (0.0)	202 (21.5)		
<b>Total</b>	219 (23.3)	597 (63.4)	120 (12.8)	5 (0.5)	941 (100.0)		

Vlerat e Chi square = 64.1 dhe P = 0.001, tregojnë për lidhshmëri sinjifikante ndërmjet grupmoshës dhe muajit të shtatzënisë

Numri rendor, muaji dhe tremestri i shtatzënisë janë paraqitur në formë tabelare (Tabela 8).

**Tabela 8.** Numri rendor, muaji dhe tremestri i shtatzënisë

Numri rendor i shtatzënisë	Numri i pacientëve (%) (2012,2013)	Numri i pacientëve (%) 2012	Numri i pacientëve (%) 2013
<b>Shtatzëni e parë</b>	586 (62.3)	195 (65.44)	391 (60.08)
<b>Shtatzëni e dytë</b>	184 (19.6)	55 (18.46)	129 (20.06)
<b>Shtatzëni 3+</b>	171 (18.2)	48 (16.10)	123 (19.13)
<b>Total</b>	941 (100.0)	298 (100.0)	643 (100.0)
<b>Muaji i shtatzënisë</b>			
<b>Muaji I</b>			
<b>Muaji II</b>	15 (1.6)	4 (1.34)	11 (1.71)
<b>Muaji III</b>	8 (0.85)	5 (1.68)	3 (0.47)
<b>Muaji IV</b>	16 (1.7)	10 (3.36)	6 (0.93)
<b>Muaji V</b>	29 (3.09)	13 (4.36)	16 (2.49)
<b>Muaji VI</b>	50 (5.31)	20 (6.71)	30 (4.67)
<b>Muaji VII</b>	140 (14.88)	70 (23.49)	70 (10.89)
<b>Muaji VIII</b>	189 (20.08)	54 (18.12)	135 (21.0)
<b>Muaji IX</b>	290 (30.82)	68 (22.81)	222 (34.52)
<b>Muaji X</b>	204 (21.67)	54 (18.12)	150 (23.32)
<b>Total</b>	941 (100.0)	298 (100.0)	643 (100.0)
<b>Tremujori</b>			
<b>I</b>	25 (2.7)	19 (6.38)	20 (3.11)
<b>II</b>	119 (12.6)	103 (34.57)	116 (18.05)
<b>III</b>	797 (84.6)	176 (59.05)	507 (78.84)
<b>Total</b>	941 (100.0)	298 (100.0)	643 (100.0)

### 3.3. Prevalenca e muajve gjatë të cilëve është përshkruar heparina (vitet 2012-2013)

Për numrin më të madh të shtatzënave 586 (62.3 %) kjo është shtatzëni e parë, 287 (30.5 %) e tyre janë në muajin e nëntë lunar të shtatzënisë, në muajin e dhjetë janë (21.5%) ndërsa në muajin e tetë (20.5 %) e tyre (Tabela 9).

*Tabela 9. Prevalenca e muajve të shtatzënisë sipas numrit rendor të së njejtës*

Muaji i shtatzënisë	Shtatzënia e parë	Shtatzënia e dyë	Shtatzënia e tretë ose më shumë	Total
<b>Gr. Ml. I</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (0.1)
<b>Gr. Ml. II</b>	1 (7.7)	1 (7.7)	11 (84.6)	13 (1.4)
<b>Gr. Ml. III</b>	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	8 (0.9)
<b>Gr. Ml. IV</b>	5 (29.4)	4 (23.5)	8 (47.1)	17 (1.8)



## Përdorimi racional i heparinës me peshë molekulare të ulët gjatë shtatzënisë

<b>Gr. Ml. V</b>	15 (50.0)	5 (16.7)	10 (33.3)	30 (3.2)
<b>Gr. Ml. VI</b>	85 (63.0)	22 (16.3)	28 (20.7)	55 (5.8)
<b>Gr. Ml. VII</b>	85 (63.0)	22 (16.3)	28 (20.7)	135 (14.3)
<b>Gr. Ml. VIII</b>	125 (64.8)	43 (22.3)	25 (13.0)	193 (20.5)
<b>Gr. Ml. IX</b>	197 (68.6)	53 (18.5)	37 (12.9)	287(30.5)
<b>Gr. Ml. X</b>	125 (61.9)	42 (20.8)	35 (17.3)	202 (21.5)
<b>Total</b>	586 (62.3)	184 (19.6)	171 (18.2)	941 (100.0)

Grupmosha më e rrezikuar nga paraqitja e gjendjes hiperkoaguluese rezultoi të jetë ajo 26 – 35 vjeç. Nga numri i përgjithshëm i pacientëve, 597 (63.4%) prej tyre i takojnë kësaj grupmoshe. Mosha më pak e rrezikuar ishte ajo 46 – 55 vjeç, e përfaqësuar me vetëm 5 (0.5 %) shtatzëna.

Tabela 10. Prevalenca e grupmoshave gjatë muajve të shtatzënisë

Muaji i shtatzënisë	16-25	26-35	36-45	46-55	Total
<b>Gr. Ml. I</b>	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
<b>Gr. Ml. II</b>	0 (0.0)	6 (46.2)	6 (46.2)	1 (7.7)	13 (1.4)
<b>Gr. Ml. III</b>	0 (0.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	8 (0.9)
<b>Gr. Ml. IV</b>	2 (11.8)	10 (58.8)	5 (29.4)	0 (0.0)	17 (1.8)
<b>Gr. Ml. V</b>	4 (13.3)	22 (73.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	30 (3.2)
<b>Gr. Ml. VI</b>	7 (12.7)	38 (69.1)	8 (14.5)	2 (3.6)	55 (5.8)
<b>Gr. Ml. VII</b>	32 (23.7)	84 (62.2)	19 (14.1)	0 (0.0)	135 (14.3)
<b>Gr. Ml. VIII</b>	45 (23.3)	124 (64.2)	23 (11.9)	1 (0.5)	193 (20.5)
<b>Gr. Ml. IX</b>	66 (23.0)	188 (65.5)	32 (11.1)	1 (0.3)	287 (30.5)
<b>Gr. Ml. X</b>	63 (32.1)	119 (58.9)	20 (9.9)	0 (0.0)	202 (21.5)
<b>Total</b>	219 (23.3)	597 (63.4)	120 (12.8)	5 (0.5)	941 (100.0)

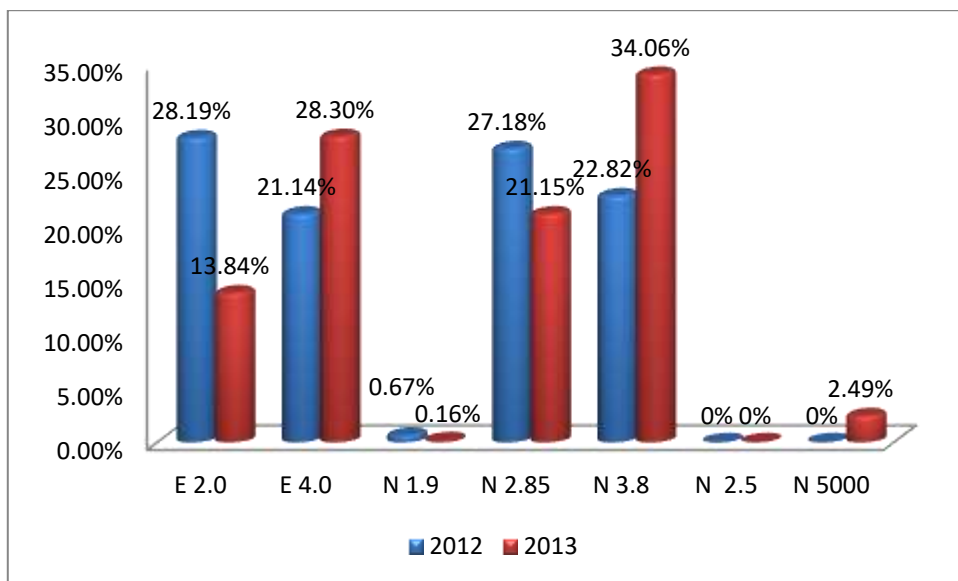
Në Tabelën 10 mund të vërehet se nga numri i përgjithshëm i shtatzënave, vetëm 1(100%) prej tyre është në muajin e parë të shtatzënisë (më saktësisht, te kjo shtatzënë kishte filluar dhënia e terapisë menjëherë pas fekondimit In Vitro. Shtatzëna në fjalë kishte tetë aborte të evidentuara, ndaj terapia profilaktike më heparinë me masë molekulare të ulët kishte filluar menjëherë). Numri më i madh i pacienteve 278 (96.9 %) rezulton të jenë në muajin e nëntë të shtatzënisë.

### 3.4. Llojet e heparinës së përkruar

Në repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës në Spitalin Klinik të Tetovës përkruhen këto klasa të heparinës me masë molekulare të ulët:

- Enoxaparin 2000 IU anti-Xa in 0.2mL (E 2,0),
- Enoxaparin 4000 IU anti-Xa in 0.4mL (E 4,0),
- Nadroparin calcium 1900 IU anti-Xa in 0.2mL (N 1.9),
- Nadroparin calcium 2850 IU anti-Xa in 0.3mL (N 2.85),
- Nadroparin calcium 3800 IU anti-Xa in 0.4mL ( N 3.8),
- Dalteparin sodium 2500 IU anti-Xa in 0.2mL (D 2.5) dhe
- Dalteparin sodium 5000 IU anti-Xa in 0.2 mL (D 5.0).

Në qoftë se bejmë një analizë të përgjithshme për numrin e pacienteve të trajtuara me llojet e heparinave përkatëse, do të fitojmë këtë grafikun:



Grafiku 4. Shpërndarja e llojeve të ndryshme të heparinës me masë molekulare të ulët

Gjatë vitit 2012 numri më i madh i shtatzënave 84 (28.19%) janë trajtuar me E 2.0, pasuar nga 81 (27.18%) shtatzëna të trajtuara me N 3.8.

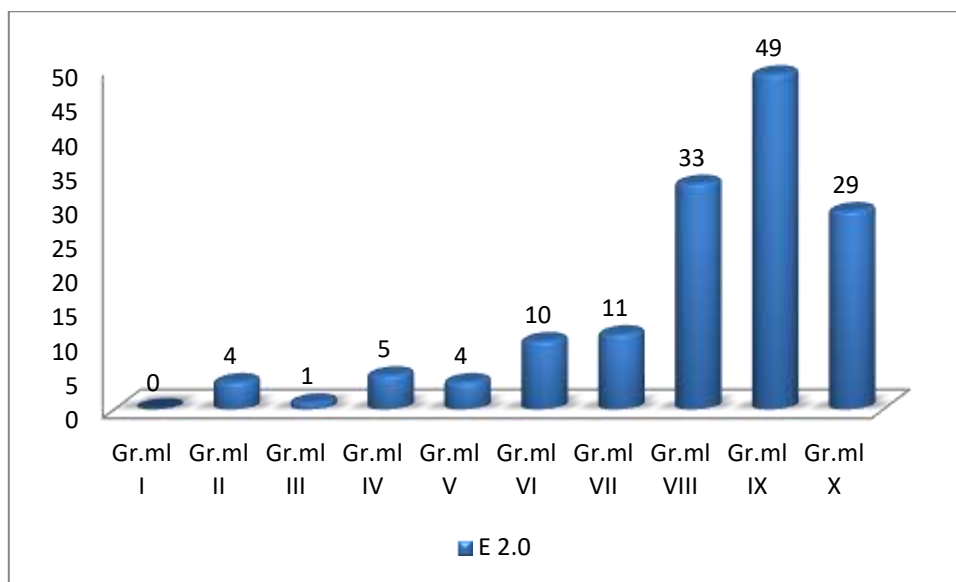
Në vitin 2013, numri i shtatzënave të mjekuara me N 3.8 është 219 (34.06%), me E 2.0 janë trajtuar 182 (28.30%) dhe 136 (21.15%) shtatzëna kanë pranuar ampula të N 2.85.

Antikoaguluesi më pak i përdorur është N 1.9, në vetëm 2 (0.67%) raste në vitin 2012 dhe vetëm 1 (0.16%) në vitin 2013.

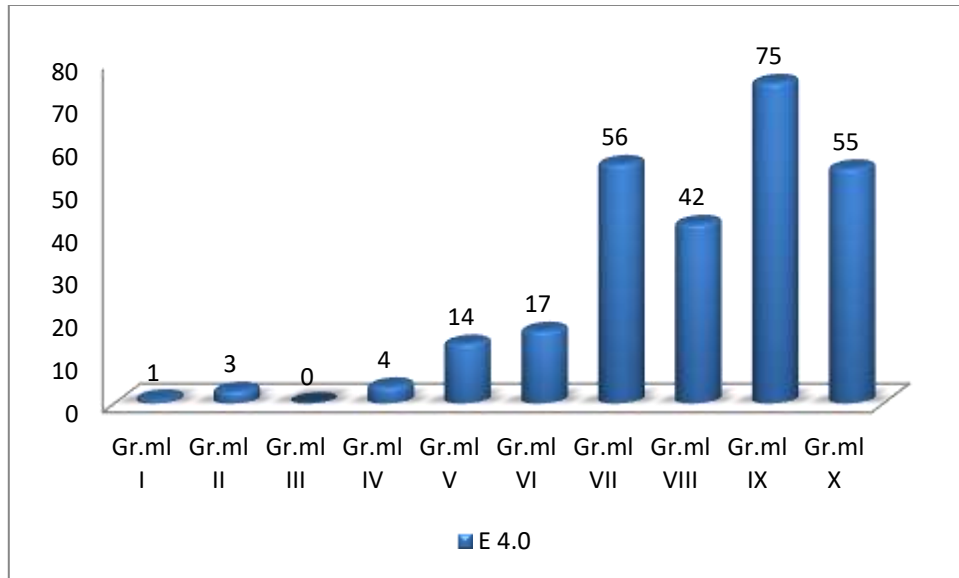
Përshkrimi në përqindje më të lartë i enoksiparinës në studimin tonë, arsyetohet edhe duke u bazuar në të dhënat rreth biodisponibilitetit dhe gjysmëjetës së heparinave me peshë molekulare të ulët. Përthithja e nadroparinës është më e ngadalshme krahasuar me dalteparinën, kurse dalteparina përthithet më ngadalë se enoksaparina. Dalteparina ka gjysmëjetë më të shkurtër, kurse enoksaparina më të gjatë. Niveli i antifaktorit Xa/IIa, i cili është shumë i rëndësishëm për karakteristikat farmakodinamike të kësaj klase të antikoagulesve, është më i lartë për enoksiparinën, vlera e të cilit është dy ose shumë herë më e lartë se ajo e dalteparinës, kurse e ngjashme me atë të nadroparinës<sup>78</sup>.

### 3.4.1. Përshkrimi i antikoagulesve në bazë të muajve të shtatzënisë

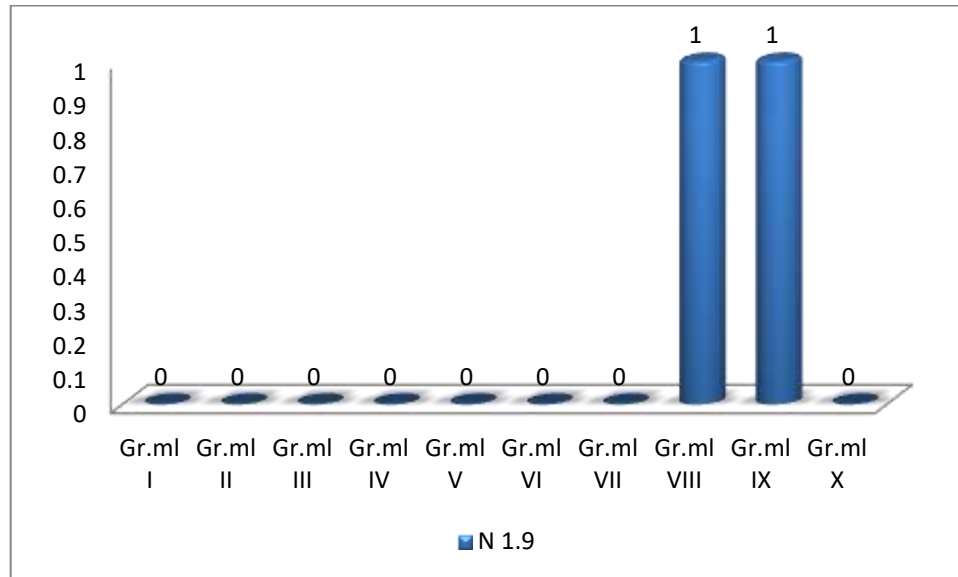
Në grafikët e mëposhtëm gjejmë shpërndarjen e shtatzënave gjatë muajve të shtatzënisë, të mjekuara me antikoagulesit përkatës. Për çdo antikoagules është paraqitur detajisht numri i shtatzënave dhe muaji i shtatzënisë.



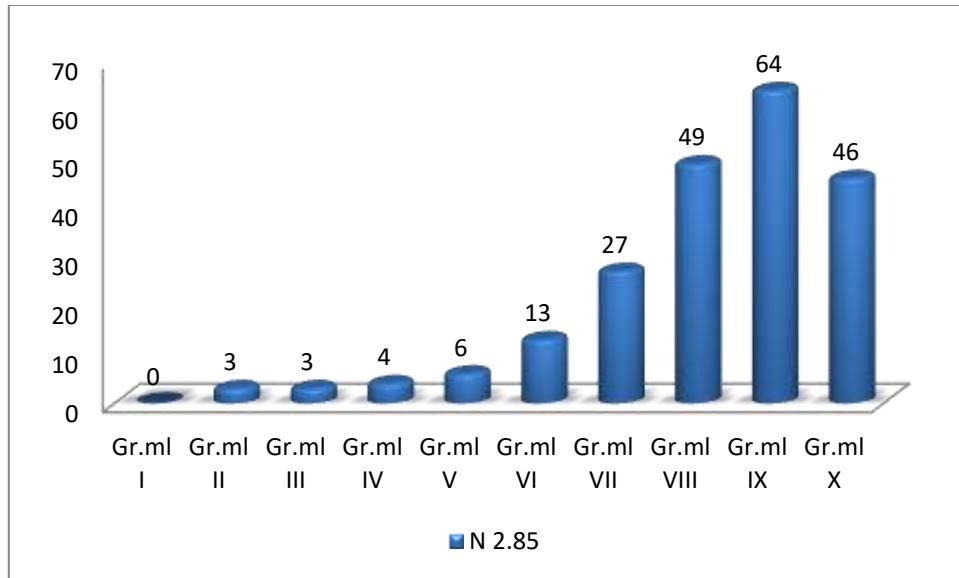
Grafiku 5. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Enoksiparinë 2000 IU anti-Xa in 0.2mL



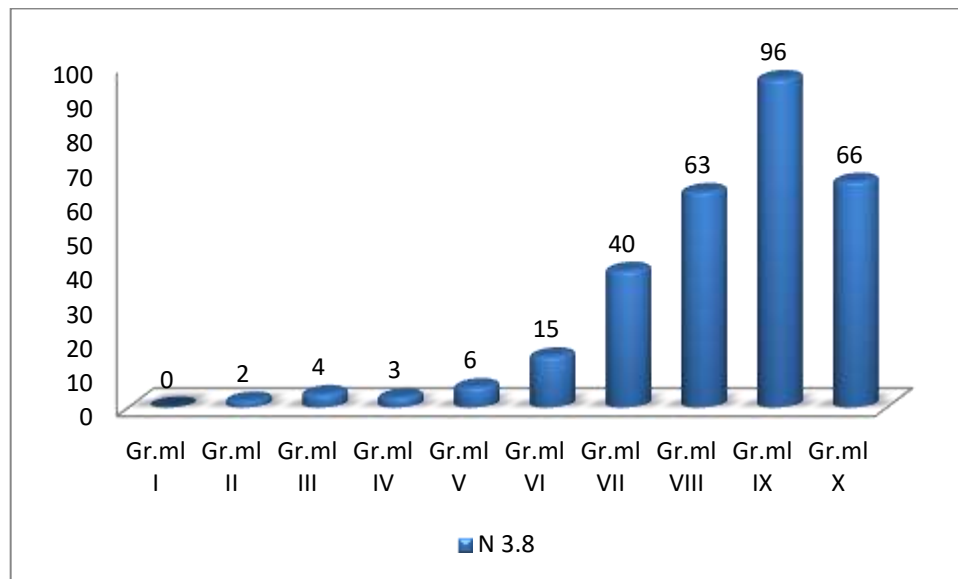
*Grafiku 6. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Enoksaparinë 4000 IU anti-Xa in 0.4mL*



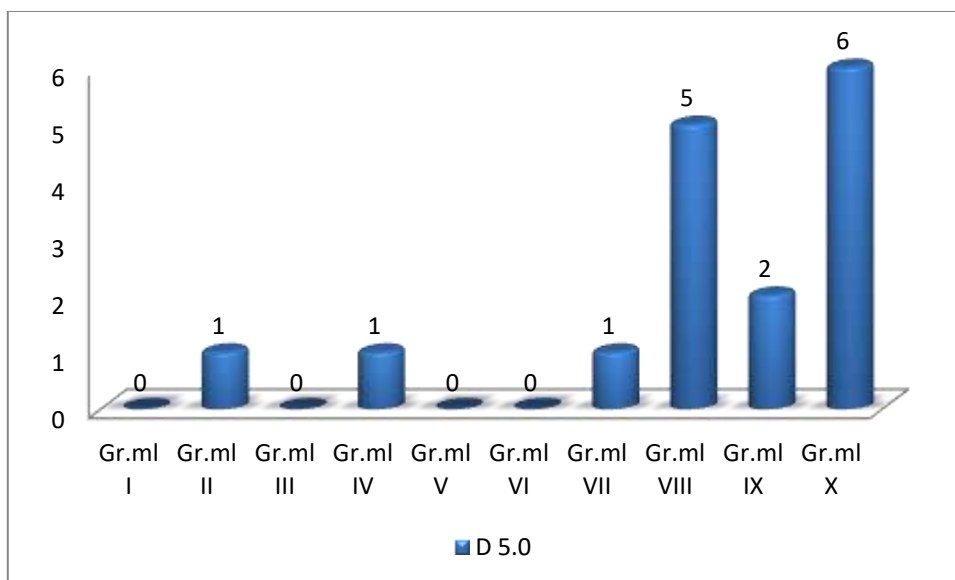
*Grafiku 7. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Nadroparin calcium 1900 IU anti-Xa in 0.2mL,*



Grafiku 8. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Nadroparin calcium 2850 IU anti-Xa in 0.3mL

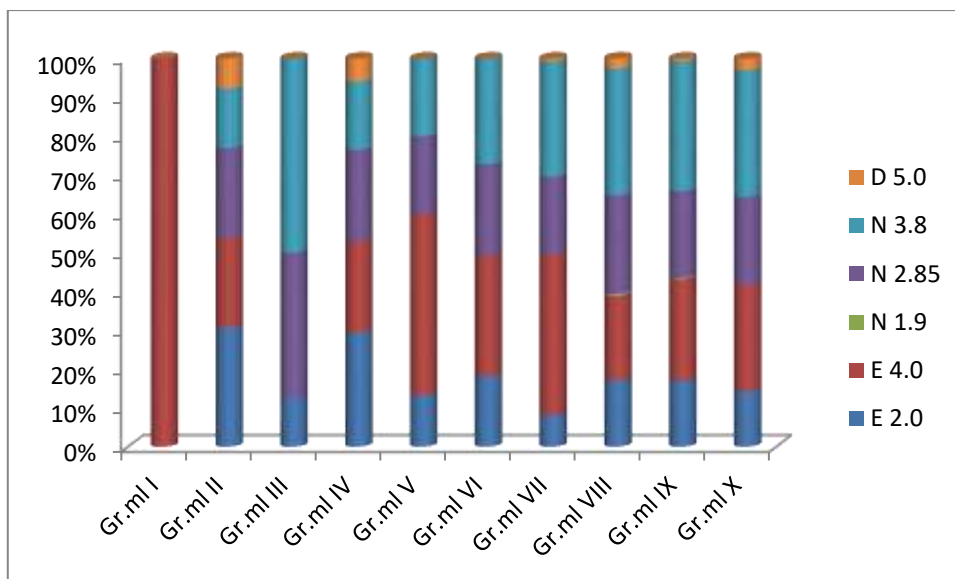


Grafiku 9. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Nadroparin calcium 3800 IU anti-Xa in 0.4mL



Grafiku 10. Shpërndarja e shtatzënave të mjekuara me Dalteparin sodium 5000 IU anti-Xa in 0.2 mL.

Të gjitha shtatzënat në muajin e parë të shtatzënisë, janë mjekuar me E 2,0, ndërsa në muajt e tjerë të shtatzënisë, vërehet përdorim i të gjithë llojeve të antikoagulesve (Grafiku 11).



Grafiku 11. Antikoagulesit e përshkruaj gjatë dhjetë muajve lunarë të shtatzënisë

Në Tabelën 11 jepen të dhëna rreth lidhjes në mes të muajve të shtatzënisë dhe llojeve të heparinave të përdorura. Nga rezultatet vihet re që nuk ka lidhje sinjifikante midis muajit të shtatzënisë dhe llojit të heparinës së përkthuar (Chi square 51.2 dhe P value 0.24).

Numri më i madh i shtatzënave 295 (31.3 %) janë trajtuar me N 3.8, prej të cilave 96 (33.4 %) në muajin e nëntë të shtatzënisë. Lloji i heparinës më pak i përkthuar është N 1.9, edhe atë në vetëm dy (0.2%) shtatzëna.

*Tabela 11. Lidhja në mes muajit të shtatzënisë dhe heparinës së përkthuar*

Sëmundjet	E 2.0	E 4.0	N 1.9	N 2.85	N 3.8	D 5.0	Total
Gr. Ml. I	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gr. Ml. II	4 (30.8)	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	13 (1.4)
Gr. Ml. III	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	8 (0.9)
Gr. Ml. IV	5 (29.4)	4 (23.5)	0 (0.0)	4 (23.5)	3 (17.6)	1 (5.9)	17 (1.8)
Gr. Ml. V	4 (13.3)	14 (46.7)	0 (0.0)	6 (20.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	30 (3.2)
Gr. Ml. VI	10 (18.2)	17 (30.9)	0 (0.0)	13 (23.6)	15 (27.3)	0 (0.0)	55 (5.8)
Gr. Ml. VII	11 (8.1)	56 (41.5)	0 (0.0)	27 (20.0)	40 (29.6)	1 (0.7)	135 (14.3)
Gr. Ml. VIII	33 (17.1)	42 (21.8)	1 (0.5)	49 (25.4)	63 (32.6)	5 (2.6)	193 (20.5)
Gr. Ml. IX	49 (17.1)	75 (26.1)	1 (0.3)	64 (22.3)	96 (33.4)	2 (0.7)	287 (30.5)
Gr. Ml. X	29 (14.4)	55 (27.2)	0 (0.0)	46 (22.8)	66 (32.7)	6 (3.0)	202 (21.5)
<b>Total</b>	146 (15.5)	267 (28.4)	2 (0.2)	215 (22.8)	295 (31.3)	16 (1.7)	941 (100.0)

Në tabelën e mëposhtme jepet lidhshmëria midis tremestrit dhe heparinës së përkthuar.

*Tabela 12. Terapia e përshkruar gjatë tre semestrave të shtatzënisë*

Tremestri	I	II	III	Total
E 2.0	7 (4.8)	19 (13.0)	120 (82.2)	146 (15.5)
E 4.0	4 (1.5)	39 (14.6)	224 (83.9)	224 (23.8)
N 1.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (0.2)
N 2.85	7 (3.3)	28 (13.1)	179 (83.6)	214 (22.7)
N 3.8	6 (2.0)	32 (10.8)	257 (87.1)	295 (31.3)
D 5.0	1 (6.2)	1 (6.2)	14 (87.4)	16 (1.7)
<b>Total</b>	25 (2.7)	119 (12.7)	796 (84.7)	941 (100.0)

N 3.8 është antikoaguluesi më i përdorur në këto dy vite. Nga numri i përgjithshëm i shtatzënave 295 (31.3 %) prej tyre kanë pranuar nadroparinë të këtij lloji. Gjithashtu, N 3.8 është përshkruar më së tepërmi në shtatzënat në tremestrin e tretë të shtatzënisë. Nga 796 shtatzëna në këtë tremestër, 257 (87.1%) janë trajtuar me N 3.8. Shtatzënave në tremestrin e dytë më së shumti ju është përshkruar E 4.0, gjegjësisht 39 paciente nga 119 kanë pranuar këtë terapi. Në tremestrin e parë, antikoaguluesi më i përdorur është N 3.8.

#### **3.4.2. Lloji i sëmundjeve për të cilët është përshkruar terapi antikoaguluese**

Gjatë dy viteve, u evidentuan pacientë me diagnoza nga më te ndryshmet. Gjithsej kemi të regjistruara 38 diagnoza: shtatzëni të shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese (27.95%), shtatzëni normale mirëpo të shoqëruar me vlera të larta të D-Dimerëve (30.4%), shtatzëni e rrezikuar (24.34%), shtatzëni e rrezikuar e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese dhe shtatzëni me binjakë + gjendje hiperkoaguluese (1.6%), shtatzëni pas fekondimit *In Vitro* dhe shtatzëni pas disa aborteve (1.49%), shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hypoalbuminemi (1.27%) dhe të tjera.



Tabela 13. Lloji i sëmundjes për të cilën është përshkruar terapi antikoaguluese

Diagnoza	Viti 2012		Viti 2013		Gjithsej 2012-2013	
	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja
D1	119	39.93	144	22.39	263	27.95
D2	67	22.48	219	34.05	286	30.4
D3	48	16.10	181	28.14	229	24.34
D4	12	4.02	3	0.47	15	1.6
D5	7	2.34	2	0.31	9	0.96
D6	6	2.01	8	1.24	14	1.49
D7	6	2.01	0	0	6	0.63
D8	6	2.01	2	0.31	8	0.85
D9	4	1.34	11	1.71	15	1.6
D10	3	1.00	0	0	3	0.31
D11	2	0.67	0	0	2	0.21
D12	2	0.67	1	0.16	3	0.31
D13	2	0.67	0	0	2	0.21
D14	2	0.67	0	0	2	0.21
D15	1	0.34	0	0	1	0.11
D16	1	0.34	0	0	1	0.11
D17	1	0.34	13	2.02	14	1.49
D18	1	0.34	1	0.16	2	0.21
D19	1	0.34	4	0.62	5	0.53
D20	1	0.34	0	0	1	0.11
D21	1	0.34	11	1.71	12	1.27
D22	1	0.34	2	0.31	3	0.31
D23	1	0.34	0	0	1	0.11
D24	1	0.34	3	0.47	4	0.42
D25	1	0.34	2	0.31	3	0.31
D26	1	0.34	0	0	1	0.11
D27	0	0	9	1.4	9	0.96
D28	0	0	9	1.4	9	0.96
D29	0	0	5	0.77	5	0.53
D30	0	0	3	0.47	3	0.31
D31	0	0	2	0.31	2	0.21
D32	0	0	2	0.31	2	0.21
D33	0	0	1	0.16	1	0.11
D34	0	0	1	0.16	1	0.11
D35	0	0	1	0.16	1	0.11
D36	0	0	1	0.16	1	0.11
D37	0	0	1	0.16	1	0.11
D38	0	0	1	0.16	1	0.11

Legjenda e tabelës:

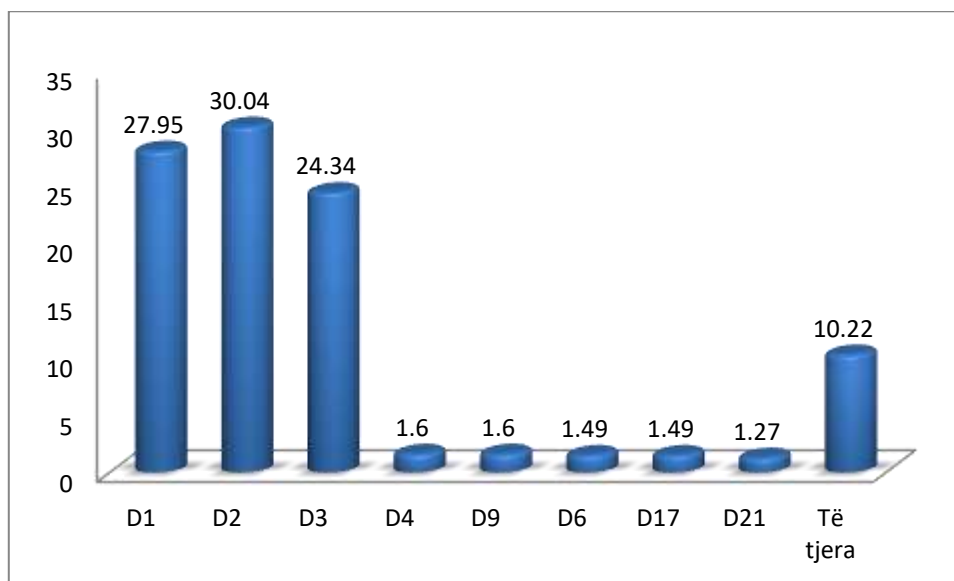
- D1 – shtatzëni e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese
- D2 – shtatzëni normale
- D3 – shtatzëni e rrezikuar
- D4 – shtatzëni e rrezikuar e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese
- D5 – shtatzëni pas inseminimit
- D6 – shtatzëni pas fekondimit In Vitro
- D7 – shtatzëni e rrezikuar + EPH Gestosis
- D8 – shtatzëni e rrezikuar + E Gestosis
- D9 – shtatzëni me binjakë + gjendje hiperkoaguluese
- D10 - shtatzëni me varices cruris bill e shoqëruar me Diabetes Mellitus
- D11 – shtatzëni e shoqëruar me diabet
- D12 – shtatzëni SGA + gjendje hiperkoaguluese
- D13 –shtatzëni e shoqëruar me dhimbje
- D14 –shtatzëni e rrezikuar pas qepjes së qafës së mitrës
- D15 – shtatzëni me trinjakë + E gestosis
- D16 – shtatzëni e rrezikuar + thrombophlebitis regio femoris lat.sinister
- D17 – shtatzëni pas disa aborteve
- D18 – shtatzëni e shoqëruar me olygohiramnion
- D19 – shtatzëni me varices cruris ext.inferior
- D20 – shtatzëni e rrezikuar + E gestosis dhe e shoqëruar me dhimbje
- D21 –shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hypoalbuminemi
- D22 – shtatzëni me AB IMMINES
- D23 –shtatzëni e rrezikuar gjendje pas Eklampisë
- D24 – shtatzëni me trombophlebitis cruris bilateralis
- D25 –shtatzëni me H gestosis + gjendje hypertrombotike
- D26 – shtatzëni e rrezikuar + varices cruris lat.sin
- D27 – shtatzëni e shoqëruar me E gestosis
- D28 – shtatzëni e shoqëruar me EPH gestosis
- D29 – shtatzëni me hypoalbuminemi
- D30 – shtatzëni e rrezikuar e shoqëruar me diabet
- D31 –shtatzëni EPH e shoqëruar me hypoalbuminemi
- D32 – shtatzëni hypertrombotike + E gestosis
- D33 – shtatzëni e rrezikuar e shoqëruar me polyhidraminon
- D34 – shtatzëni e rrezikuar + Nodulus Myomatus
- D35 – shtatzëni me varices valvulae
- D36 – shtatzëni hypertrombotike + hypotensio
- D37 – gjendja pas abruption placentae
- D38 – shtatzëni pas fractura tibiae

### 3.4.3. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat heprinat me masë molekulare të ulët janë përshkruar te shtatzënat e hospitalizuara

Në të dy vitet e studimit, sëmundjamë e zakonshme e diagnostikuar në gratë shtatzëna është shtatzënia normale por me vlera të larta të D-Dimerëve, pasuar nga shtatzënia hiperkoaguluese për vitin 2012 dhe shtatzënia normale (me nivel të lartë të D-Dimerëve) në vitin 2013 (Tabela 14).

Tabela 14. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat janë përshkruar heparinat me masë molekulare të ulët.

Sëmundjet	Viti 2012		Viti 2013		Vitet 2012 dhe 2013	
	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja
D1	119	39.93	144	22.39	263	27.95
D2	67	22.48	219	34.05	286	30.04
D3	48	16.10	181	28.14	229	24.34
D4	12	4.02	3	0.47	15	1.6
D9	4	1.34	11	1.71	15	1.6
D6	6	2.01	8	1.24	14	1.49
D17	1	0.34	13	2.02	14	1.49
D21	1	0.34	11	1.71	12	1.27
Të tjera	40	13.44	53	8.27	93	10.22
<b>Totali</b>	<b>298</b>	<b>100</b>	<b>643</b>	<b>100</b>	<b>941</b>	<b>100</b>



Grafiku 12. Shpërndarja e diagnozave për pacientet e hospitalizuara

### 3.5. Pershkrimi racional i heparinës me masë molekulare të ulët

Në Tabelën 14 është elaboruar përdorimi racional i heparinës duke u bazuar në tre tremestrat e shtatzënisë. Sipas udhëzuesit ndërkombëtar, vlera e D-Dimerëve gjatë tretremestrave duhet të jetë si më poshtë:

Tremestri i parë: 50 – 950  $\mu\text{g/L}$

Tremestri i dytë: 320 – 1290  $\mu\text{g/L}$  dhe

Tremestri i tretë: 130 – 1700  $\mu\text{g/L}$ .

Jashtë këtyre vlerave, duhet të ordinohet terapi me antikoagulues.

Për cdo sëmundje të diagnostikuar është dhënë lloji dhe numri i antikoaguluesve të përshkruar, pajtueshmëria ose jo konform udhëzuesit ndërkombëtar në fuqi.

Një numër prej 8 sëmundjeve më të shpeshta që janë trajtuar me terapi antikoaguluese janë: shtazëni të shoqëruar e gjendje hiperkoaguluese, shtazëni normale mirëpo të shoqëruar me vlera të larta të D-Dimerëve, shtazëni e rrezikuar, shtazëni errezikuar e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese dhe shtazëni me binjakë + gjendje hiperkoaguluese, shtazëni pas fekondimit In Vitro dhe shtazëni pas disa aborteve, shtazëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hipoalbuminemi.

Gjatë vitit 2012, përqindja më e madhe e përshkrimeve të antikoaguluesve 72.15% janë në pajtueshmëri me udhëzuesin nacional, edhe pse një përqindje relativisht e lartë 27.85% rezultoi të jenë përdorur në kundërshtim me këtë udhëzues. Gjendje e njejtë paraqitet edhe në vitin 2013, ku në pajtueshmëri me udhëzuesin janë përshkruar 73.42%, kurse 26.58% në kundërshtim me të.

*Tabela 15. Përshkrimi i terapisë antikoaguluese sipas udhëzuesit ndërkombëtar*

Sëmundjet	2012			2013		
	Përshkrueshmëri sipas udhëzuesit	Përshkrueshmëri në kundërshtim me udhëzuesit	Totali	Përshkrueshmëri sipas udhëzuesit	Përshkrueshmëri në kundërshtim me udhëzuesit	Totali
	%	%	%	%	%	
Shtatzëni normale	13.42	9.07	22.49	24.42	9.63	34.05
Shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese	30.20	9.73	39.93	14.46	7.93	22.39
Shtatzëni e rrezikuar	12.08	4.02	16.1	21	7.15	28.15
Shtatzëni e rrezikuar me gjendje hiperkoaguluese	2.68	1.34	4.02	0.46	0.00	0.46
Shtatzëna me binjakë	1.35	0.00	1.35	1.71	0.00	1.71
Shtatzëni pas fekondimit in vitro	2.01	0.00	2.01	1.24	0.00	1.24
Shtatzëni pas disa aborteve	0.34	0.00	0.34	2.02	0.00	2.02
Shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hypoalbuminemi	0.34	0.00	0.34	1.71	0.00	1.71
Të tjera	9.73	3.69	13.42	6.4	1.87	8.27

### 3.5.1. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni normale mirëpo me vlera të larta të D - Dimerëve

Rreth 9.07% në vitin 2012 dhe 9.63% në vitin 2013 e grave shtatzëna kanë pranuar terapi antikoaguluese vetëm pse niveli i D Dimerve ka qënë në kufirin e sipërm, gjë që është e zakonshme gjatë periudhës së shtatzënisë. Kjo përqindje konfirmon përdorimin irracional të antikoaguluesve në këto raste dhe paraqet një shkak shqetësimi nga fakti se antikoaguluesit nuk rekomandohen edhe si preventive në rastet ku nuk ka të dhëna tjera (psh shtatzëni pas disa aborteve, ose shtatzëni të rrezikuar me gjendje hiperkoaguluese).

### 3.5.2. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me gjendje hiperkoaguluese

Shtatzënia normale shoqërohet me ndryshime të mëdha në më shumë aspekte të hemostazës, ku të gjithë këto ndryshime kontribuojnë në mirëmbajtjen e funksionit të placentës gjatë periudhës së shtatzënisë si dhe parandalojnë gjakderdhjen masive gjatë aktit të lindjes. Këto ndryshime në qarkullimin e gjakut dhe fibrinolizes krijojnë të ashtuqujturën gjendje hiperkoaguluese<sup>99-100</sup>. Në analizën tone, kjo ishte diagnoza më dominante Gjatë dy viteve. 30.20% të shtatzënave janë trajtuar në mënyre adekuate gjatë vitit 2012 dhe 14.46% gjatë vitit 2013. Tek 9.73% gjatë vitit

2012, respektivisht 7.93% gjatë vitit 2013 kjo terapi nuk është ordinuar konform udhëzuesit. Kjo përbën një shqetësim të madh sepse përdorimi irracional i këtyre barnave mund të kushtojë jetë. Përdorimi i terapisë antikoaguluese në këto raste do të duhej të jetë më i arsyeshëm, sepse përdorimi ipanevojshëm i kësaj terapie mund të dergojë në lindje të parakohshme, gjakderdhje të madhe gjatë aktit të lindjes dhe në disa raste rezulton fatale për shtatzënë.

### **3.5.3. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni të rrezikuar**

Përdorimi i heparinës me masë molekulare të ulët gjatë shtatzënieve me rrezik të lartë është bërë përditshmëri. Në këtë rast, ordinimi i terapisë antikoaguluese më së shumti bëhet për qëllime profilaktike. Nga analiza jone, rezulton se në këtë diagnozë përdorimi i antikoaguluesve ka qenë i arsyeshëm. 12.08% të shtatzënave në vitin 2012, respektivisht 21% në vitin 2013 ju është ordinuar kjo terapi. Gjatë vitit 2013 vërejmë përqindje më të madhe të përdorimit irracional të tyre në raport me vitin 2012 (7.15 % në vitin 2013 ndaj 4.02% në vitin 2012.)

### **3.5.4. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni të rrezikuar të shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese**

Shtatzënat me shtatzëni të rrezikuara të shoqëruara me gjendje hiperkoaguluese janë një kategori mjaft e rrezikuar, pranadaj duhet të kihet kujdes i veçantë gjatë ordimit të këtyre barnave. Duhet të behet analizë e veçantë dhe më pas të vendoset për arsyeshmerinë e përdorimit të tyre. Antikoaguluesit ulin rrezikun nga lindja e parakohshme dhe tromboza, mirëpo shtojnë rrezikun e hemorragjivës gjatë lindjes. Kur dihet natyra e komplikimeve që shoqërojnë shtatzënitë e rrezikuara, përdorimi i paarsyeshëm i antikoaguluesve rezulton fatal për nënën e në raste të shpeshta edhe për foshnjën.

Nga dosjet e pacienteve më këtë diagnozë, u vërejt se në 1.34% të rasteve në vitin 2012, kjo terpai është përshkruar në mënyrë të panevjshme, duke mos u respektuar protokollin për përshkrim. Terapia ishte ordinuar vetëm në bazë të vlerës së D-Dimerëve, pa u bërë analiza shtesë për shkallën e pjekurisë së placentes.

### **3.5.5. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni të dyfishtë (binjakë) e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese**

Si faktor i rëndësishëm për paraqitjen e gjendjes hiperkoaguluese gjatë shtatzënisë me binjakë, përfshihet edhe rritja e mitrës, duke bërë obstrukcion në kthimin e gjakut venoz. Gjatë shtatzënisë së dyfishtë, paraqitet rritje më e madhe e mitrës gjë që rezulton me pengesa në qarkullimin e gjakut duke bërë shtypje të madhe në vena. Kjo gjendje më së shpeshti vërehet në tremestrin e tretë, gjegjësisht në atë të fundit. Gjatë të dy viteve 2012 dhe 2013 nuk është vërejtur përdorim irracional. 1.35% e shtatzënave në vitin 2012 dhe 1.71% në vitin 2013 kanë pranuar terapi antikoaguluese në muajin e fundit të shtatzënisë. Në tremestrin e tretë shtypja në vena është më e madhe dhe si pasojë kemi ngecje në shpejtësinë e qarkullimit të gjakut.

### **3.5.6. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni pasuar pas fekondimit in Vitro**

Roli i heparinës më masë molekulare të ulët si faktor potencial për përmirësimin e implantimit është temë e cila ende debatohet. Patologjia e cila shkakton përsëritje të “hudhjes së implantit” ende nuk është e qartë, ndaj edhe tretmanet e propozuara në përgjithësi nuk janë të bazuara në evidencë. Heparina mund të ndryshojë përgjigjen hemostatikë të ovariumeve duke bërë kontrollin e stimulimit të tyre dhe në këtë mënyrë modifikon riskun nga tromboza. Pavarësisht nga të dhënat in vivo dhe in vitro të cilat janë në favor të efekteve benefciale<sup>101</sup> adaptimi i tërësishëm i kësaj strategjie nuk do të futet në praktikën e përditshme rutinore dhe nuk mund të bëhet standart i artë, derisa një studim të prezentojë saktësisht këto efekte dhe të zbulojë ekzakhtësisht mekanizmin e veprimit<sup>102</sup>. Sipas të dhënave të studimit tonë, 2.01% shtatzëna në vitin 2012 dhe 1.24% e shtatzënave në 2013, kanë filluar me pranimin e terpaisë me antikoagulues që nga momenti i implantimit dhe kanë vazhduar deri pas lindjes.

### **3.5.7. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni pas disa aborteve**

Rreth 15% nga të gjitha shtatzënitë përfundojnë me aborte spontane. Gjendje pas disave aborteve të përseritura, është gjendja e definuar pas tre aborteve dhe prek 1%-2% të të gjitha grave në moshë reproduktive. Deri në 5% të grave kanë  $\geq 2$  shtatzëni të humbura. Abortet spontane zakonisht ndodhin në tremestrin e parë të shtatzënisë. Gjatë evidentimit të të dhënave, hasëm në një rast me shtatzëni pas 9 aborteve.

Në rastet e shtatzënive pas disa aborteve, me terapi profilaktike fillohet që nga momenti i konstatimit të shtatzënisë. Studimet kanë vërtetuar se përdorimi profilaktik i heparinës më peshë molekulare të ulët në këto raste, ul ndjeshëm numrin e aborteve. Në dosjet e hapura, vërejtëm që në këto raste, në Spitalin e Tetovës, fillohet me terapi profilaktike që në muajin e dytë të shtatzënisë, e në disa raste vazhdohet deri në lindje.

### **3.5.8. Antikoaguluesit e përshkruar në shtatzënat e hospitalizuara me shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hipoalbuminemi**

Hipoalbuminemia është gjendje e cila prek numër të madh të shtatzënave. Predispozitat për gjendje hiperkoaguluese në këto raste rezultojnë nga humbja me anë të urinës e inhibitorëve siç janë antitrombië III dhe plasminogjen. Te pacientët me gjendje hiperkoaguluese dhe hipoalbuminemi mund të paraqiten komplikime të ndryshme përfshi këtu embolinë pulmonare, trombozën e venëve renale dhe humbje të fetusit.

Në këto raste, përdorimi profilaktik i antikoaguluesve është i arsyeshëm.

### 3.6. Vlera e D-Dimerëve tek pacientët e hospitalizuar

Bazë për përshkrimin e terapisë me antikoagulantë merret vlera e nivelit të D Dimerve. Në Tabelën 15 jepen vlerat normale të D-Dimerëve për tre trimestrat e shtatzënisë. Për një analizë më të lartë të kësaj vlere, në disa raste edhe për preventivë është përshkruar terapi antikoaguluese.

Tabela 16. Lidhja e vlerës së D-Dimerëve me terapinë

Lloji i heparinës	D-Dimerët	F test	P value
<b>E 2.0</b>	2408±889	0.3	0.91
<b>E 4.0</b>	2486±901		
<b>N 1.9</b>	2583±19		
<b>N 2.85</b>	2407±1051		
<b>N 3.8</b>	2437±1848		
<b>D 5.0</b>	2131±963		
<b>Total</b>	2434±1299		

Sipas kriterëve konvencionale ( $P < 0.05$ ) kjo diferencë është konsideruar si statistikisht jo sinjifikante, që do të thotë se nuk ka lidhshmëri në mes të vlerës së D-Dimerëve dhe llojit të heparinës së përshkruar.

### 3.7. Kostoja e mjekimit për vitet 2012 - 2013

Në tabelën e mëposhtme janë paraqitur të dhënat që kanë të bëjnë me të dhënat rreth numrit të ampulave të harxhuara gjatë dy viteve si dhe cmimet e tyre.

Nga të dhënat e shenuara në dosjet e pacientëve, çmimi i ampulave ishte i ndryshueshëm.

- Çmimet për E 2,0 ishin: 129.00 den, 131.00 den, 133.00 den, 130.00 den, 127.00 den, 121.00 den
- Çmimet për E 4,0 ishin: 216.00 den, 127.00 den
- Çmimi për N 1.9 ishte: 112.00 den
- Çmimet për N 2.85 ishin: 138.00 den, 97.00 den, 130.00 den, 114.00 den, 122.00 den, 122.00 den, 92.00 den, 127.00 den, 127.00 den, 108.00 den, 100.00 den
- Çmimet për N 3.8 ml ishin: 160.00 den, 191.00 den, 142.00 den, 140.00 den dhe
- Çmimi për D 5.0 ishte: 129.00 den
- (Çmimet i referohen një ampule)



Tabela 17. Numri i ampulave dhe çmimi i mjekimit për vitet 2012 - 2013

2012				2013			
Terapia	Numri/ përqindja		Çmimi i ampulave	Terapia	Numri/ përqindja		Çmimi i ampulave
	No.	%			No.	%	
E 2,0	2.118	38,12	262.608,00	E 2,0	2.670	22.8	344.430,00
E 4,0	1.021	17,79	211.632,00	E 4,0	3.256	27.81	703.296,00
N 1.9	32	0,56	3.584,00	N 1.9	20	0.17	2.240,00
N 2.85	1.402	24,43	156.082,00	N 2.85	1.883	16.08	259.853,00
N 3.8	1.097	19,11	170.539,00	N 3.8	3.560	30.40	569.600,00
D 5.0	0.00	0.00	0.00	D 5.0	321	2.74	73.830,00
Kostoja e përgjithshme (Ampulat + Aplikimi + Hospitalizimi) 1.354.948,00 MKD/22.031,67 Euro				Kostoja e përgjithshme (Ampulat + Aplikimi + Hospitalizimi) 3.542.613,00 MKD/57.603,46 Euro			
Kostoja e përgjithshme 2012 & 2013 (Ampulat + Aplikimi + Hospitalizimi) 4.897.561,00 MKD (79.635,00 Euro)							

**Gjatë vitit 2012**, gjithësej janë harxhuar 5740 ampula. Prej tyre: 2118 amp. E 2,0, 1021 amp. E 4,0, 32 amp. N 1.9, 1402 amp. N 2.85 dhe 1097 amp. N 3.8. Për cdo pacient të regjistruar, Fondi i Shëndësisë së Republikës së Maqedonisë, ka paguar nga 380 den (6.17 euro) për hapje të dosjes, nga 130 den (2.11 euro) për aplikim të cdo ampule si dhe shumën e të gjitha ampulave. Numri maksimal për aplikim ampulash ishte 30, kështu që në qoftë se shtazënës i jepeshin 40 ampula, fondi paguante vetëm për aplikimin e 30 prej tyre.

Kur nga shuma e përgjithshme 1.354.948.00 den (22.031,67 Euro), minusojmë shumën prej 437.263,00 den, shumë kjo e paguar për aplikimin e ampulave, fitojmë një shifër e cila jep të dhëna për cmimin e ampulave dhe pagesën e kryer nga fondi me 380 den për cdo paciente të hospitalizuar.

Meqenëse numri i përgjithsëm i shtatazënave për viti 2012 ishte 298, llogarisim shumën e paguar nga fondi për hapje të historive:  $298 \times 380 \text{ den} = 113.240,00 \text{ den}$ .

Hapja e historive: 113.240,00 den

Aplikimi për cdo ampulë: 437.263,00 den

Çmimi i të gjitha ampulave: 804.445,00 den

Tabela 18. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2012 (R- përdorim racional, i përdorim irracional)

Diagnoza	E 2.0		E 4.0		N 1.9		N 2.85		N 3.8	
	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
D1	247	126	118	47	0.00	0.00	129	52	106	69
D2	850	384	294	120	0.00	0.00	399	188	296	154
D3	138	74	95	71	0.00	0.00	181	84	121	99
D4	45	29	59	16	0.00	0.00	91	49	79	42
D9	30	0.00	25	0.00	32	0.00	45	38	15	0.00
D6	162	0.00	74	0.00	0.00	0.00	62	0.00	17	0.00
D17	0.00	0.00	1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
D21	0.00	0.00	1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Të tjera	65	38	59	41	0.00	0.00	49	35	72	27
<b>Totali</b>	<b>1537</b>	<b>651</b>	<b>726</b>	<b>295</b>	<b>32</b>	<b>0.00</b>	<b>956</b>	<b>446</b>	<b>706</b>	<b>391</b>

**Gjatë vitit 2013**, gjithësej janë harxhuar 11.710,00 ampula. Prej tyre: 2670 amp. E 2,0, 3256 amp. E 4.0, 20 amp. N 1.9, 1883 amp. N 2.85, 3560 amp. N 3.8 dhe 321 amp. D 5.0. Për cdo pacient të regjistruar, Fondi i Shëndetësisë së Republikës së Maqedonisë, ka paguar nga 380 den (6.17 euro) për hapje të dosjes, nga 130 den (2.11 euro) për aplikim të cdo ampule si dhe çmimin e të gjitha ampulave. Numri maksimal për aplikim ampulash ishte 30, kështu që në qoftë se shtazënës i jepeshin 40 ampula, fondi paguante vetëm për aplikimin e 30 prej tyre.

Kur nga shuma e përgjithshme 3.542.613,00 den (57.603,46 Euro), minusojmë shumën prej 1.345.024,00 den, shumë kjo e paguar për aplikimin e ampulave, fitojmë një shifër cila na jep të dhëna për cmimin e ampulave dhe pagesën e kryer nga fondi me 380 den për cdo pacient të hospitalizuar.

Meqenëse numri i përgjithshëm i shtatzënave për viti 2013 ishte 643, llogarisim shumën e paguar nga fondi për hapje të historive:  $643 \times 380 \text{ den} = 244.340,00 \text{ den}$ .

Hapja e historive: 244.340,00 den

Aplikimi për cdo ampulë: 1.345.024,00 den

Çmimi i të gjitha ampulave: 1.953.249,00 den

Tabela 19. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2013 (R- përdorim racional, I- përdorim irracional)

Diagnoza	E 2,0		E 4,0		N 1.9		N 2.85		N 3.8		D 5.0	
	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
D1	840	235	925	347	0.00	0.00	172	197	1104	425	121	45
D2	205	94	294	182	0.00	0.00	381	132	301	174	30	21
D3	283	176	391	207	20	0.00	195	176	209	387	25	0.00
D4	201	0.00	382	0.00	0.00	0.00	73	0.00	421	0.00	15	0.00
D9	132	0.00	70	0.00	0.00	0.00	183	0.00	95	0.00	22	0.00
D6	102	0.00	68	0.00	0.00	0.00	83	0.00	55	0.00	30	0.00
D17	169	0.00	82	0.00	0.00	0.00	92	0.00	68	0.00	12	0.00
D21	117	0.00	64	0.00	0.00	0.00	66	0.00	40	0.00	0.00	0.00
Të tjera	94	22	155	89	0.00	0.00	74	59	179	102	0.00	0.00
<b>Totali</b>	2143	527	2431	825	20	0.00	1319	564	2472	1088	255	66

Në tabelën e mëposhtme, vërejmë se kosto më të madhe për trajtim kanë pasuar D1 dhe D2 (D1 – shtatzëni e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese dhe D2 – shtatzëni normale). Duke u bazuar në udhëzuesin nacional për përshkrim të këtyre barnave, gjithashtu vërehet se pikërisht për këto diagnoza përshkrimi ka qenë në kundërshtim me udhëzuesin.

### 3.7.1. Kostoja e trajtimit për secilën diagnozë 2012 dhe 2013

Tabela 20. Kostoja e trajtimit për secilën diagnozë

Diagnoza	Kostoja e ampulave (denarë/euro)	Hapja e dosjes (denarë/euro)	Aplikimi (denarë/euro)	Totali (denarë/euro)
D1	787.717,00 / 12.808,40	99.940,00 / 1.625,04	493.450,00 / 8.023,57	1.381.107,00 / 22.457,02
D2	628.535,00 / 10.220,08	108.680,00 / 1.767,15	582.890,00 / 9.477,88	1.320.105,00 / 21.465,12
D3	427.245,00 / 6.947,07	87.020,00 / 1.414,95	383.865,00 / 6.241,70	898.130,00 / 14.603,00
D4	226.478,00 / 3.682,56	5.700,00 / 92,68	198.160,00 / 3.222,11	430.338,00 / 6.997,36
D9	92.703,00 / 1.507,36	5.700,00 / 92,68	89.310,00 / 1.452,19	187.713,00 / 3.052,24
D6	90.720,00 / 1.475,12	5.320,00 / 86,50	86.890,00 / 1.412,84	182.930,00 / 2.974,47
D17	59.193,00 / 962,48	5.320,00 / 86,50	55.120,00 / 896,26	119.633,00 / 1.945,25
D21	40.321,00 / 655,62	4.560,00 / 74,14	39.440,00 / 641,30	84.321,00 / 1.371,07
Të tjera	160.136,00 / 2.603,83	35.340,00 / 574,63	97.808,00 / 1.590,37	293.284,00 / 4.768,00

Shtatzënia me gjendje hipërkoaguluese dhe shtatzënia normale mirëpo me vlera të larta të D-Dimerëve, janë diagnozat për të cilat kostoja e trajtimit ka qenë me lartë, 1.381.107 denarë, respektivisht 1.320.105 denarë. Më pak i kushtueshëm ka qenë trajtimi i shtatzënisë me gjendje hipërkoaguluese dhe hipoalbuminemi, 84.321 denarë.

Tabela 21. Krahasimi i kostos së përshkrimit racional dhe irracional të heparinës me peshë molekulare të ulët

Diagnoza	2012			2013		
	Kostoja totale e përshkrimit racional (denarë/euro)	Kostoja totale e përshkrimeve (denarë/euro)	Diferenca	Kostoja totale e përshkrimit racional (denarë/euro)	Kostoja totale e përshkrimeve (denarë/euro)	Diferenca
D1	139.600,00 / 2.269,91	210.134,00 / 3.416,81	70.534,00 / 1.146,00	837.930,00 / 13.624,87	1.273.915,00 / 20.714,06	435.985,00 /
D2	395.948,00 / 6.438,17	613.314,00 / 10.021,47	217.366,00 / 3.534,00	330.915,00 / 5.380,73	585.710,00 / 9.523,73	254.795,00 / 4.143,00
D3	117.960,00 / 1.918,04	197.538,00 / 3.212,00	79.578,00 / 1.293,00	297.595,00 / 4.838,94	643.285,00 / 10.459,91	345.690,00 / 5.620,97
D4	72.884,00 / 1.185,10	109.060,00 / 1.773,33	36.176,00 / 588,22	289.380,00 / 4.705,36	289.380,00 / 4.705,36	0.0
D9	39.102,00 / 635,80	49.210,00 / 800,16	10.108,00 / 164,35	153.030,00 / 2.488,29	153.030,00 / 2.488,29	0.0
D6	83.790,00 / 1.362,00	83.790,00 / 1.362,43	0.0	89.570,00 / 1.456,42	89.570,00 / 1.456,42	0.0
D17	1.680,00 / 27,31	1.680,00 / 27,31	0.0	132.095,00 / 2.147,88	132.095,00 / 2.147,88	0.0
D21	1.850,00 / 30,08	1.850,00 / 30,08	0.0	96.055,00 / 1.561,86	96.055,00 / 1.561,86	0.0
Të tjera	65.170,00 / 1.059,67	88.354,00 / 1.436,65	23.184,00 / 376,97	151.639,00 / 2.465,67	279.573,00 / 4.545,90	127.934,00 / 2.080,22

### 3.7.2. Kostoja e përshkrimit racional dhe irracional të antikoaguluesve

Nga të dhënat në tabelën X, verëjmë se kostoja e përdorimit irracional të antikoaguluesve gjatë vitit 2012 është **436.964.00** denarë / 7105.10 euro, kurse gjatë vitit 2013 kostoja është shumë më e madhe, **1.164.404,00** denarë/ 18.933,00 euro

Kostoja e trajtimit irracional gjatë dy vitetve të studimit tonë është në total **1.601.368,00** denarë / **26.038,00** euro.

Tabela 22. Analiza e kostove për trajtimin racional dhe irracional

	Kostoja e trajtimit, viti 2012 (denarë/euro)		Kostoja e trajtimit, viti 2013 (denarë/euro)		Kostoja e trajtimit, vitet 2012 & 2013 (denarë/euro)	
	Përdorim racional	Përdorim irracional	Përdorim racional	Përdorim irracional	Përdorim racional	Përdorim irracional
<b>Kostoja e përgjithshme e ampulave</b>	544.775,00/8.858,13	259.670,00/4.222,27	1.302.166,00/21.173,43	651.083,00/10.586,71	1.846.941,00/30.031,56	910.753,00/14.808,99
<b>Kostoja e përgjithshme për hapje të dosjeve</b>	81.700,00/1.328,45	31.540,00/512,84	179.360,00/2.916,42	64.980,00/1.056,00	261.060,00/4.244,00	96.520,00/1.569,43
<b>Kostoja e përgjithshme për aplikim të ampulave</b>	291.509,00/4.739,98	145.754,00/2.369,00	896.683,00/14.580,21	448.341,00/7.290,09	1.188.192,00/19.320,15	594.095,00/9.660,08
<b>Gjithsej</b>	917.984,00/14.926,56	436.946,00/7.104,81	2.378.209,00/38.670,06	1.164.404,00/18.933,39	3.296.193,00/53.596,63	1.601.368,00/26.038,00

### 3.7.3. Krahasimi i kostos së trajtimit spitalor dhe jashtëspitalor

Krahasimi i kostos spitalore si dhe përfitimet e mundshme janë të shprehura në terma monetare. Të dhënat për këtë analizë janë të marra nga secila dosja e pacientit. Analiza është kryer për dy vite 2012-2013.

Ndryshime të rregullores për përshkrimin e antikoaguluesve pati në dhjetor të vitit 2013, si masë alarmi për përdorim irracional të tyre. Me ndryshimin e rregullores së vitit 2013, Fondi i Shëndetësisë së RM, bën vetëm rifundimin e 80 % të çmimit të ampulave me të cilët furnizohet individualisht patienti. Paga prej 380 denarëve dhe 130 denarë për aplikim të ampulave nuk kanë mbulesë me të holla.

Trajtimi jashtë spitalor me terapi antikoaguluese, do të kursente Fondit të Shëndetësisë një shumë mjaft të madhe të të hollave. Në atë rast, nuk do të duhej të paguanin të holla për hapjen e dosjeve, si dhe për aplikim të tyre, por vetëm do të paguanin koston e ampulave:

Kostoja e ampulave: **2.757.694,00 denarë/ 44.840,55 euro**

Kostoja e përgjithshme e mjekimit: **4.897.561,00 denarë/ 79.635,13 euro**

Diferenca: **2.139.847,00 denarë/ 34.794,26 euro**

Ndryshimet në ligjin për përshkrimin e këtyre barnave, gjatë këtyre viteve, do të rezultojnë me një fitim mjaft të madh për Fondin e Shëndetësisë së RM, 34.794.26 euro. Aplikimi subkutan, efektet anësore të ulura në minimum si dhe mos pasja e nevojës për monitorim të vazhdueshëm të pacientit, i bëjnë këto barna mjaft të përshtatshme për aplikim personal, pa pasur nevojë për personel mjekësor adekuat për aplikim të tyre.

### 3.8. Diskutimi

Përshkrimi i terapisë antikoaguluese në shtatzëni është çështje mjaft diskutabile për arsye të mugesës së të dhënave të nevojshme si dhe nga mungesa e një udhëzuesi nacional, i cili do të na jepte të dhëna për më shumë indikime rreth përdorimit të tyre. Rezultatet e analizës tonë japin të dhëna përshkruese për përdorimin e heparinës me masë molekulare të ulët për ato raste për të cilat ishin më shpesh të ordinuara. Në qoftë se bëjmë një krahasim me një studim të kryer në Universitetin Erciyes, në Kayseri – Turqi, i viteve 2011-2013, mund të konkludojmë se numri i shtatzënave të mjekuara me antikoagues në qytetin tonë është shumë i madh. Nga 3210 shtatzëna në Kayseri, vetëm 147 prej tyre kanë pranuar terapi antikoaguluese, kurse në vendin tonë nga 2340 shtatzëna, 941 prej tyre janë mjekuar me antikoagulues. Grupmosha me përqindje më të madhe ishte ajo 26-35 vjeç, numër ky që përkon edhe me studimin tonë (56.71% e shtatzënave në vitin 2012 dhe 63.76% e tyre në vitin 2013 i përkasin grupmoshës 26-35 vjeç). Në një studim prospektiv të kryer në Rumani, u raportua se 36.56% nga numri i përgjithshëm i shtazënave janë trajtuar me terapi antikoaguluese<sup>104</sup>. Ky numër korespondon me të dhënat tona. Gjithashtu, ky studim korrelon mjaft me të dhënat tona për sa i përket grupmoshës si dhe tremestrit të shtazënisë. Grupmosha më e rrezikuar edhe sipas studimit në Rumani, ishte ajo 35-39 vjeç e përfaqësuar me 23.47% dhe numri më i madh i pacientëve ishin në tremestri e tretë të shtazënisë, respektivish javët 32-40. Studime të ndryshme kanë treguar gjendje të ndryshme të përshkrimit të antikoaguluesve. Në një studim nga Roeters Van Lennep dhe bashkëautori kryer në Holandë, vërejmë se numri i shtazënave që janë trajtuar me terapi antikoaguluese është i ngjashëm me gjendjen në vendin tonë. Nga 316 shtatzëna, 91 prej tyre kanë pranuar terapi antikoaguluese. 31.9% të shtazënave i takonin grupmoshës 25-35 vjeç. Në qoftë se krahasojmë përshkrimin e antikoaguluesve me keto vende, mund të konkludojmë se përshkrimi i antikoaguluesve në Spitalin e Tetovës, është i ngjashëm me Holandën dhe Rumaninë, kurse dukshëm më i lartë se ai i Turqisë.

Sipas Anna Sandstrom me bashkëautorë<sup>106</sup>, pas një studimi të kryer në Suedi me 3146 shtatzëna, 76.86% prej tyre ishin në tremestrin e tretë, kurse 23.14% në tremestrin e parë dhe të dytë të shtazënisë. Në krahasim me analizat tona, shohim se ky numër është gati se i njëjtë. Në vendin tonë, 78.84% e shtazënave ishin në tremestrin e tretë, 18.05% në tremestrin e dytë, kurse një përqindje më e vogël e tyre, 3.11% rezultonin të jenë në tremestrin e parë të shtazënisë. Diferencë vërehet në grupmoshën e shtazënave. Në këtë studim, numri më i madh i shtazënave ishin mbi 40 vjeç.

Heparinat me masë molekulare të vogël përdoren në masë të madhe për qëllime profilaktike si dhe qëllime terapeutike gjatë shtazënisë. Në Spitalin Klinik të Tetovës, viteve të fundit është rritur ndjeshëm përdorimi profilaktik i këtyre antikoaguluesve. Vetëm me një analizë të thjeshtë të D Dimereve përshkruhet kjo terapi. Heparina nuk e kalon barrieren placentare, veti kjo që e bën mjaft të përshtatshëm për përdorim gjatë shtazënisë. Megjithatë, përdorim profilaktik i tyre gjatë gjithë periudhës së shtazënisë, në disa raste ka rezultuar me hemoragji dhe vdekje të shtazënave. Megjithatë, në një raport enkurajues nga Hunt me bashkëautorë<sup>107</sup>, rezultoi se dalteparina është përdorur për qëllime profilaktike te 47 shtatzëna gjatë gjithë periudhës së shtazënisë. Doza e rekomanduar profilaktike ishte 5000 U, një ose dy herë në ditë. Për asnjë nga këta shtatzëna nuk u raportua për efekte anesore dhe të padëshirueshme. Në studimin tonë, heparina për qëllime profilaktike përdoret për diagnoza të ndryshme psh pas fekondimi In Vitro ose në shtatzëni pas disa aborteve. Në këto raste arsyetohet plotësisht përdorimi i tyre për qëllime profilaktike.

Shtatzënat me shtatzëni normale, mirëpo me vlera të larta të D-Dimerëve përbënin numrin më të madh të pacienteve. Gjatë dy viteve numri i shtatzëneve me shtatzëni normale ishte 276. Bazuar në udhëzuesin nacional për përshkrim të antikoagulesve (konform nivelit të D-Dimerëve), u vërejt se 197 shtatzëna kishin pranuar terapi profilaktike, ngaqë niveli i D Dimereve të tyre tejkalonte vlerën e lejuar gjatë shtatzënisë. Meqenëse këto paciente, nuk kishin diagnoza tjera shoqëruese, konkludojmë se në këto raste antikoagulesit janë përdorur vetëm për qëllime profilaktike. 89 shtatzëneve ju ishin përshkruar antikoagules, edhe pse vlera e tyre nuk tejkalonte nivelin maksimal të lejuar të D-Dimereve. Një numër i madh i studimeve<sup>108, 109, 110</sup> konkludojnë se rreziku i paraqitjes së tromboembolisë venoze në raste kur jepen doza profilaktike të heparinës është i vogël, sërish evidentohen shtatzëna të cilat kanë vuajtur nga tromboembolia venoze megjithë tretmanit profilaktik me antikoagules. Incidenca e paraqitjes së tromboembolisë venoze gjatë periudhës së shtatzënisë, tek gratë me histori paraprake të saj është llogaritur të jetë 4-15%<sup>111, 112</sup>. Studimet më të fundit indikojnë se këto gra mund të kenë rrezik të lartë nga paraqitja e trombozës, sepse duke u bazuar në analizat biokimike, ata kanë nivel më të lartë të faktorëve të koagulimit të gjakut në çdo shtatzëni të ardhëshme<sup>113</sup>.

Sipas Hellgren me bashkëautorë<sup>114</sup>, grave të diagnostikuara me gjendje hiperkoaguluese ose me histori të tromboembolisë venoze (edhe në gjendje para shtatzënisë) ju kanoset rrezik i lartë për paraqitjen e tromboembolisë gjatë shtatzënisë dhe duhet të pranojnë terapi profilaktike me antikoagules. Gratë me deficit të antitrombinës III kanë 70% incidence për paraqitjen e trombozës gjatë shtatzënisë<sup>115</sup> prandaj indikohet përdorimi i terapisë antikoaguluese gjatë periudhës së shtatzënisë. Nga të dhënat tona, 263 shtatzëna ishin të regjistruara me gjendje hiperkoaguluese. 183 prej tyre kishin vlera shumë të larta të D-Dimerëve, që do të thotë se trajtimi ka qenë terapeutik, kurse tek 80 prej tyre terapia ka qenë për qëllime profilaktike. Shtatzënat me këtë diagnozë, duhet të pranojnë terapi për 5 deri më 10 ditë, dhe më pas të bëhet matja e nivelit të heparinës në gjak. Edhe pse udhëzuesit në fuqi rekomandojnë përdorimin profilaktik të antikoagulesve, kjo dozë në disa raste mund të mos jetë e mjaftueshme. Nevojten studime më të thella rreth kësaj çështjeje, me qëllim që të kemi informata më të detajuara. Heparinat me masë molekulare të ulët janë klasë relativisht e re e barnave, mirëpo edhe pse përdoren gjërësisht tek shtatzënat, nuk ka të dhëna të mjaftueshme për to. Ekzistojnë disa udhëzues për përdorimin e tyre, udhëzues të përbashkët për të dy gjinitë, për të gjitha moshat, mirëpo të dhënat për përdorimin e tyre në shtatzëni lënë mjaft për të dëshiruar. Përdorimi irracional i tyre mund të shkaktojë dëmtim ireversibil në masën e eshtrave, ndaj fundmi Casele me bashkëautorë<sup>116</sup>, zbuluan se kur përdoren suplemente të kalciumit në raste të përdorimit të gjatë profilaktik të heparinës së pafractionuar ose të heparinës me masë molekulare të ulët, nuk shkaktohen ndryshime sinjifikante në dendësinë e mineraleve të eshtrave, gjegjësisht të femurit (matjen janë kryer duke bërë matjen e dendësisë së femurit). Këto të dhëna, rekomandojnë përdorimin e suplementeve të kalciumit tek gratë të cilat përdorin terapi profilaktike për një periudhë më të gjatë.

Shtatzënitë e rrezikuara, (229 në numër) gjithashtu përfaqësojnë një numër të madh shtatzënash. Bazuar në analizat tona, 171 kanë pranuar terapi antikoaguluese sipas udhëzuesit, kurse 58 prej tyre nuk ju është përshkruar terapi sipas udhëzimeve për përdorim të antikoaguluesve. Në këto raste nuk kemi të thëna të tjera se përse këto shtatzëni llogariten si shtatzëni të rrezikuara, prandaj nuk mund të justifikohet përdorimi i tyre. Niveli i D-Dimerëve tek 58 shtatzëna ishte brenda kufijve të lejuar prandaj këto pacientë janë llogaritur në grupin e pacientëve të cilët kanë pranuar terapi antikoaguluese – irracionale. Një grupë tjetër shtatzënash, me diagnozën shtatzëni e rrezikuar e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese, përbëjnë një grup të veçantë të shtatzënave. Numri i përgjithshëm i tyre ishte 15, nga të cilët 11 kanë pranuar terapi konform udhëzuesit, kurse 4 prej tyre në kundërshtim me udhëzuesin. Shapiro me bashkëautorë<sup>117</sup>, pas kryerjes së analizës prospective me 49 shtatzëni me shtatzëni të rrezikuar, konkluduan se përdorimi i heparinave me masë molekulare të ulët gjatë periudhës së shtatzënisë është shëndëruar në rrutinë duke u bërë kështu përditshmëri. Ata janë të mendimit se pas zbulimit së tyre, duhet të kryhet monitorimi dhe përshtatja e dozës së heparinës për trajtimet profilaktike dhe ato terapeutike.

Monitorimi i anti-Faktorit Xa në shtatzëni nuk është përshkruar hollësisht, prandaj nuk ekzistojnë të dhëna të vërtetuara. Duhet të gjenerohen të dhëna për nevojën e monitorimit të anti Faktorit Xa<sup>118,119,120</sup>. Rezultatet nga ky studim kanë demonstruar se duhet të përdoret një doze më e lartë, mesatarisht 0.6 mg/kg në cdo tremestër, për t'ju përmbajtur rekomandimeve për përdorim të terapisë antikoaguluese tek shtatzënitë e rrezikuara. Regjimi i zbuluar për profilaktikë nga autorët e sipërpërmendur, është publikuar para konferencës së organizuar nga American College of Chest Physicians të vitit 2008 dhe përshtatet me rekomandimet të cilët dolën të definuara nga kjo Konferencë. Shtatzënat të cilat bartnin binjakë, ishin në numër më të vogël. 15 prej numrit të përgjithshëm përfaqësonin këtë grup. Të gjitha këta, kishin pranuar antikoagulues në tremestrin e tretë të shtatzënisë, sepse vlera e D-Dimerëve kalonte mbi 3000. 14 shtatzëna kishin filluar me terapi antikoaguluese që nga momenti i fekondimit In Vitro dhe 8 prej tyre janë mjekuar deri në fund të shtatzënisë. Kohëve të fundit, është analizuar mjaft trombofilia dhe ndikimi i saj në dështimin e procedurës së fekondimit In vitro. Objektivi i studimit nga Qublan me bashkëautorë<sup>121</sup> ishte determinimi i efektit dhe sigurisë nga përdorimi profilaktik i heparinës me masë molekulare të ulët në rastet e fertilizimit in vitro, transportit të embrionit si dhe në rastet me trombofili. Në studim u përfshinë 83 gra të cilët kishin një ose më shumë dështime të fertilizimit in vitro. Pacientët u grupuan në dy grupe: Grupi A ( $n = 41$ ) të cilat u trajtuan me enoxaparinë 40 mg/ditë, dhe Grupi B ( $n = 42$ ) të cilët u trajtuan me placebo (NaCl 0.9 %). Me të dy trajtimet u fillua që nga dita e implantimit të embrionit dhe u vazhdua deri në momentin e lindjes, kurse rastet e jokusës të implantimit ose të moszhvillimit të shtatzënisë ndërpritej që në momentin e lartgimit të fetusit. Pacientët që u trajtuan me heparinë më masë molekulare të vogël, kishin një ngritje të rëndësishme në suksesin e implantimit dhe shtatzënisë në raport me pacientet të cilat u trajtuan me placebo (20.9 vs. 6.1 % and 31 vs. 9.6 %, respektivisht;  $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ ). Gjithashtu u vërejtën ngritje të rëndësishme në numrin e shtatzënave të cilat përfunduan shtatzëninë (nuk pësuan dështim, ose humbje të fetusit) me fetus të gjallë, në krahasim me grupin e trajtuar me placebo (23.8 vs. 2.8, respektivisht;  $p < 0.05$ ). Shkalla e aborteve ishte më e lartë në grupin e trajtuar me



placebo, në krahasim me grupin tjetër. Kjo praktikë zbatohet edhe në shtetin tonë. Mënjëherë pas procesit së fertilizimit fillohet me trajtimin e pacientes me terapi antikoaguluese. Numri i shtatzënave pas disa aborteve ishte 14. Tek shtatzënat me histori paraprake të aborteve, fillohet me terapi antikoaguluese që nga momenti i zbulimit të shtatzënisë. Gjasat më të mëdha për aborte spontane vërehen në tremestrin e parë të shtatzënisë, kurse në tremestrin e dytë dhe të tretë mundësitë për humbje të frutit janë më të vogla. Në një studim të kryer nga Younis me bashkëautorë<sup>122</sup>, u analizua shtatzënia e 7 grave të cilat kishin kaluar disa herë aborte spontane. Që në fillimin e hershëm të tremestrit të parë, gjegjësisht që në muajin e parë u fillua me terapi profilaktike. Të gjitha shtatzënave ju administrua Enoxaparin, 40 mg/ditë në mënyrë subkutane dhe aspirinë 100 mg/ ditë në formë orale. 5 nga 7 shtatzënat, kaluan shtatzëni normale, pa komplikime deri në momentin e lindjes, kurse 2 prej tyre pësuan abort që në fillim të shtatzënisë. Femrat që kanë pësuar disa aborte spontane, edhe në periudhën kur nuk janë shtatzënë janë në gjendje hiperkoaguluese<sup>123,124</sup>. Femrat që kanë pësuar abort në tremestrin e dytë dhe të tretë, kanë nivel më të lartë të kompleksit trombin-antitrombin në krahasim me femrat tjera. Gjithashtu u raportua se femrat me histori të aborteve spontane janë në gjendje kronike të stimulimit endotelial shoqëruar me aktivizim të sistemit të koagulimit. Te femrat me histori të aborteve vërehet shtim i prodhimit të tromboksanit në javet 4-7 të shtatzënisë dhe ndërmjet javëve 8-11. Gjithashtu, në këto javë vërehet deficit i prostaciklinës në krahasim me femrat të cilat nuk kanë pasur abort spontan<sup>125</sup>. Ndryshimi në përqëndrimet e tromboksanit/prostaciklinës, në favor të agjentit protrombik tromboxan, mund të shkaktojë spazmë të enëve të gjakut, agregim të trombociteve, duke shkaktuar kështu zhvillimin e mikrotrombit si dhe nekrozën e placentës. Duke qenë se jemi vend në zhvillim, analiza të kësaj natyre është e pamundur. Mirepo duke konsultuar literature më të fundit, praktikat më të reja të trajtimit profilaktik kanë filluar të zbatohen edhe tek ne. Përdorimi profilaktik, tek femrat me histori të aborteve, kryhet pa përjashtime. Fatkeqësisht, natyra retrospektive e punimit tonë, nuk na mundëson ndjekjen e shtatzënave gjatë gjithë periudhës së shtatzënisë për të krahasuar të dhënat tona me vendet tjera. Sipas studimit të Lennep me bashkëautorë, antikoaguluesi më i përdorur në Hollandë është N 2.85 (96.7 %), kurse më pak i përhshkruar E 2.0 (1.1 %). Në vendin tonë antikoaguluesi më i përhshkruar është E 2.0, kurse më pak i përhshkruar D 5.0. Një studim i kryer në Suedi, na jep të dhëna të ngjashme për sa i përket përdorimit të E 2.0 (23.8 %). Përhshkrimi i dalteparinës edhe këtu është relativisht i lartë (20.4 %), kurse në vendin tonë përhshkruhet shumë pak.

Siç shihet nga numri i ampulave të harxhuara (5031 amp. Në vitin 2012 dhe 11710 në vitin 2013), konkludojmë se përdorimi i këtyre barnave është shumë i madh. Në vitin 2012, 1738 ampula janë përdorur në mënyrë irracionale, kurse në vitin 2013 ky numër është gati dy herë më i lartë, 3070. Meqenëse nuk ka të dhëna epidemiologjike për prevalencën e përdorimit të heparinave gjatë shtatzënisë, është rëndë të bëhen krahasime në trendet ndërkombëtare. Shtatzënia llogaritet si gjendje e biomedikalizuar dhe është e ndikuar me pyetjet se nga mund të vije rreziku dhe si të menaxhohet. Megjithatë, sic shihet nga ky punim, ky mendim mund të dërgojë në përdorim joadekuat të disa llojeve të ndryshme të barnave, të cilat nuk janë të dëshmuara shkencërisht, siç është shembulli i përdorimit të heparinës me masë molekulare të ulët. Këto barna kanë kosto të

lartë, ndaj përdorimi profilaktik i tyre kushton mjaft. Nga analiza jonë, konstatuam se 1.601.368,00 denarë (26.038,00 euro) janë harxhuar në mënyrë irracionale. Kjo tregon se fondi i shëndetësisë së RM, ka harxhuar më shumë më tepër seç ka qenë e nevojshme dhe se nevojiten ndryshime në përshkrimin e këtyre barnave. Ndryshimet nga trajtimi spitalor në atë jashtëspitalor do ti kursente fondit 2.139.847,00 denarë/ 34.794,26 euro.

### **3.9. Përfundime**

Edhe pse është vërtetuar efikasiteti i heparinës për qëllime profilaktike ndaj tromboembolive, në raste mjaft të shpeshta ato përdoren në mënyrë irracionale. Heparina më së shpeshti është përshkruar irracionalisht në rastet e shtatzënieve normale, ku nuk ka pasur as nivel të lartë të D-Dimerëve, e as predispozita për paraqitje të trombozës. Ky përdorim irracional, mund të shkaktojë efekte mjaft serioze anësore, siç është psh. gjakderdhja masive gjatë aktit të lindjes, e cila ndonjëherë mund të jetë edhe fatale. Gjithashtu, duke qenë se këto barna nuk janë me çmime të ulëta, përshkrimi i tyre ndikon në rritjen e kostos së shërbime shëndetësore, sepse deri në dhjetor të vitit 2013 fondi përveç ampulave, paguante edhe për aplikimin e tyre. Përdorimi irracional i tyre shtrton nevojën për gjetjen e faktorëve të cilët ndikojnë në këtë përshkrim të tepruar. Sipas literatures së konsultuar, mund të konkludojmë se faktori më i rëndësishëm për përshkrim irracional të kësaj klase barnash është ai psiko-social, duke numëruar këtu nivelin e arsimimit të shtatzënes dhe mungesën e njohurive shëndetësore. Duke qenë se bisedohet për një qendje, siç është shtatzënia mund të themi se çfarëdo rekomandimi i ardhur nga mjeku, do të jetë pranueshëm nga shtazëna.

Studimet e reja kanë dëshmuar sigurinë e aplikimit të tyre gjatë shtatzënisë, ndaj nga viti në vit, kemi rritje të numrit të shtatzënave të cilave ju përshkruhet kjo terapi. Pasi që ky lloj heparine nuk e kalon barrierën placentare, është dëshmuar se ato nuk e ekspozojnë fetusin në rrezik të drejtëpërdrejtë. Mirëpo, megjithatë nevojitet menaxhim i kujdesshëm për trajtimin e shtatzënave më këtë terapi. Përderisa përdorimi i tyre në këto raste llogaritet si irracional, trajtimi i femrave pas implantimit të embrionit (fertilizim in vitro) ose trajtimi i atyre që kanë kaluar dy e më tepër aborte, është mjaft i arsyeshëm ngaqë, studime të shumta kanë vërtetuar efektin e këtyre barnave për suksesshmëritë e procedurës së in vitros.

Mirëpo, sërish numri i pacienteve të trajtuara irracionalisht ngelet mjaft i madh. Prandaj, edukimi i vazhdueshëm i personit mjekësor, përfshi këtu gjinekologët dhe transfuziologët, si dhe përpilimi i një protokollit ose udhëzuesit me informata të detajuara, do të ulte përshkrimin irracional të këtyre barnave. Udhëzuesit nacional, përveç vlerës së D-dimerëve rekomandojnë edhe kryerjen e një sere analizash tjera, para përshkrimit të antikoagulesve. Gjithashtu, duhet të jepen të dhëna të sakta për sa i përket lloit të terapisë, dozimit (dozimi kryhet në bazë të peshës trupore), intervalit të dozimit etj. Gjithashtu përpilimi i një udhëzuesi (në formë broshure), që mund ti jepet shtatzënes së bashku me udhëzimin e kryerjes së analizës së D-Dimerëve, do të ishte i mirëseardhur. Udhëzues ky që do të përmbajë të dhëna jo shumë të detajuara, me qëllim që të jetë i kuptueshëm për të gjithë shtatzënat, pa marrë paarsaysh nivelin e arsimimit të tyre. Gjithashtu, vlen të përmendet vlerësimi farmakoekonomik, siç është analiza kosto-fitim, e cila luan rol të rëndësishëm në ndryshimin e mënyrës së përshkrimit të këtyre barnave. Në këtë rast, nga mënyra racinale e këtyre barnave, fitim të drejtëpërdrejtë do të ketë fondi, ndërsa jo të drejtëpërdrejtë shtatzënat.

### 3.10. Rekomandime

#### 3.10.1. Rekomandime të përgjithshme

- Personeli mjekësor duhet të ndjekë edukim të vazhdueshëm (përfshi këtu pjesëmarrjen në Konferenca, Kongrese) me qëllim të të qenur in në hap me zbulimet më të reja në fushën përkatëse.
- Fondi i sigurimit të shëndësisë së RM, duhet të angazhohet më shumë në grumbullimin e të dhënave për përorimin racional/irracional të tyre dhe më pas të njoftohen Spitalet përkatëse, me qëllim të ndyshit të praktikës së përshkrimit të këtyre barnave.
- Përpilimi dhe furnizimi i reparteve spitalore me udhëzues përkatës, të kompletuar nga të gjitha aspektet, duke siguruar kështu informata preçize në lidhje me përshkrimin e këtyre barnave. Gjithashtu, duke qenë se dozimi i tyre përbën një faktor mjaft të rëndësishëm, prezenca e farmacistit klinik është e domosdoshme.
- Angazhimi i Ministrisë së Shëndetësisë në edukimin e shtatzënave, me qëllim të informimit të tyre në lidhje me ndryshimet që ndodhin në organizëm, e veçanërisht me ndryshimet që pëson hemostaza. (Broshura përkatëse, punëtori në shtatzënat qysh në fillim të shtatzënisë me qëllim të edukimit të tyre shëndetësor)

#### 3.10.2. Rekomandime për hulumtime në të ardhmen

- Është ose jo i nevojshëm përdorimi profilaktik i heparinës masë molekulare të ulët?
- Sa te sigurta janë ato?
- Sa kohë para lindjes duhet të ndërpritet përdorimi i tyre me qëllim që të mos kemi hemorragji gjatë aktit të lindjes?
- Te pacientet të cilat janë trajtuar me terapi antikoaguluese gjatë shtatzënisë, si do të jetë dozimi në peridhën e lehonisë?

## 4. Përshkrimi irracional i heparinës me masë të ulët molekulare në pacientët ambulatorë (2014-2015)

### 4.1. METODA KËRKIMORE

Metodologjia kërkimore e analizimit në pacientët ambulatorë, ndryshon nga ajo e pacientëve të hospitalizuar. Të dhënat për këtë pjesë studimi janë marrë me qëllim që të krahasohet numri i pacientëve, përshkrimi racional dhe irracional dhe krahasimi i kostos së trajtimit të pacientëve spitalor, me ata jashtëspitalor. Tipi i studimit në këtë rast është retrospektiv kohort, që gjithashtu njihet edhe si studim kohort historik<sup>126</sup>.

Në rastet e studimeve retrospektive, hulumtuesi shkencor grumbullon të dhëna nga historitë mjekësore, dhe nuk bën ndjekjen e gjendjes së pacientëve sic është rasti me studimet prospektive. Objektiv i parë i këtij studimi është të bëjë krasim për dy grupe të veçanta, për një periudhë të caktuar kohore, ndaj u përzgjodh si metodologji më e përshtashme për këtë pjesë të studimit tone.

Nga janari i vitit 2014, pacienti gjegjësisht shtatzëna në fillim duhet të paraqitet te gjinekologu amë nga ku merr udhëzim për në laboratorin biokimik, për analizë të D-Dimerëve. Pas marrjes së rezulteteve, shtatzëna kthehet sërish tek gjinekologu amë, dhe në varësi nga rezultatet, udhëzohet për në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës. Specialisti gjinekolog, ka për detyrë të vendos për terapinë e pacientes. Pas përshkrimit të terapisë nga specialisti gjinekolog, shtatzëna sërish duhet të kthehet tek gjinekologu amë, që të përshkruajë reçetë për terapinë. Ampulat tani, merren nëpër farmacitë e qytetit dhe meqenëse çmimi për këto ampula është relativisht i lartë, fondi rimburohet vetëm 80% të çmimit të paguar nga ana e pacientit. Për këtë arsye, pacienti duhet që nga farmacia të merr kuponin fiskal dhe këtë ta dorëzojë në zyrat për sigurim shëndetësor.

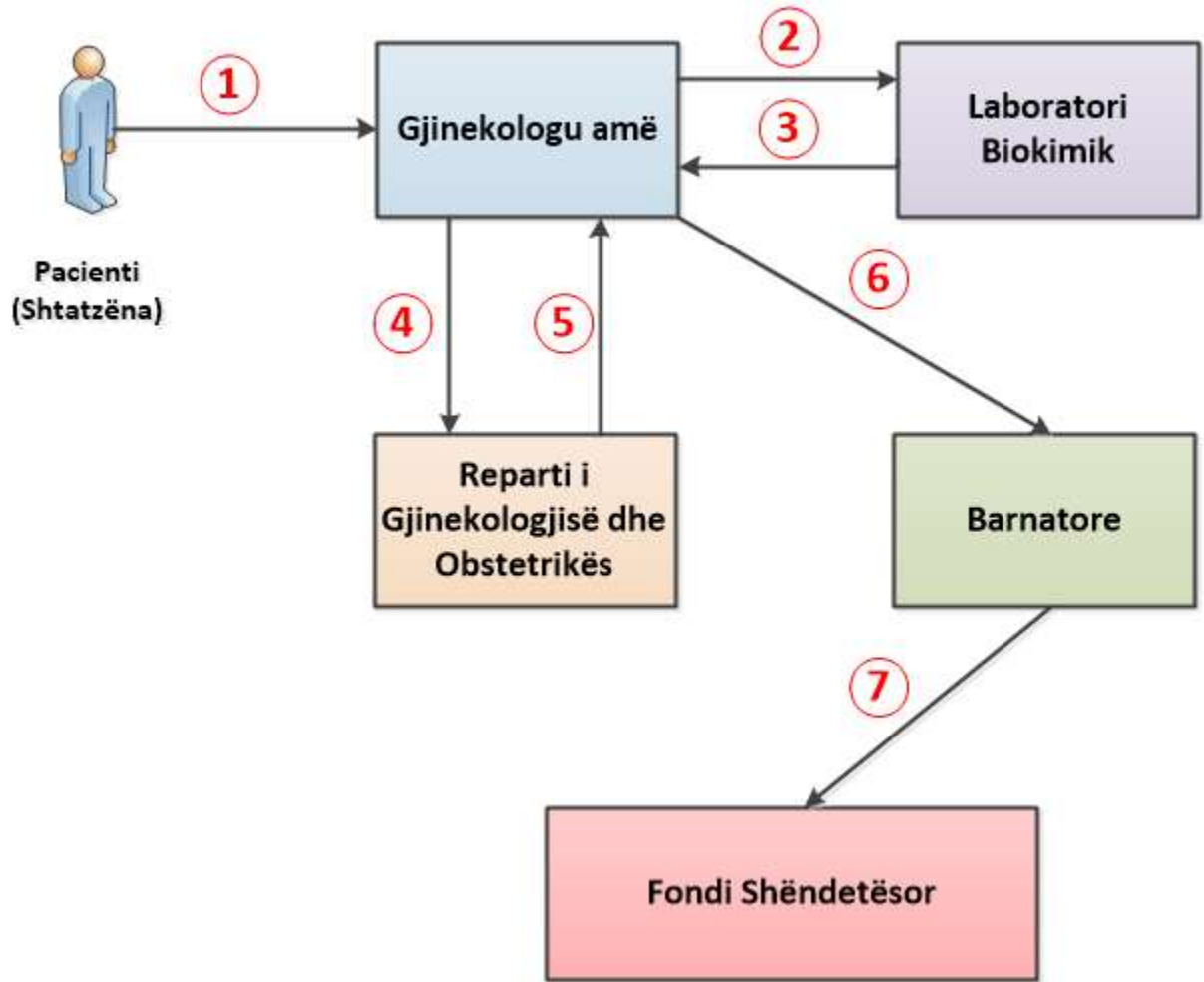


Figura 5. Skema e përshkrimit të antikoaguluesve për pacientët ambulatorë

#### 4.1.1. Konsiderata etika

Të dhënat e marra nga historitë e pacientëve të hospitalizuar janë shfrytëzuar vetëm për qëllime akademike. Kërkësa e shfrytëzimi të të dhënave i është adresuar Drejtorit të Spitalit Klinike në Tetovë dhe është miratuar nga po i njëjti. **(Shtojca 2)**

#### 4.1.2. Vendndodhja e studimit

Ky studim u realizua në Repartin e Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, në Spitalin Klinik të Tetovës. Në këtë spital gravitojnë pacientë nga qyteti i Tetovës me rrethinë, mirëpo nuk mungojnë as pacientët e qytetit të Gostivarit, Kërçovës dhe fshatrat perreth.

#### 4.1.3. Popullata në studim

Në studim janë përfshirë shtatzënat të cilat janë paraqitur në ambulancën e repartit të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës për periudhën kohore nga janari i viti 2014 deri në dhjetor të vitit 2015.

#### 4.1.4. Materiali

Të dhënat e pacientëve janë marrë nga regjistri i repartit të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës pranë Spitalit Klinik të Tetovës. Shtatzënat të cilat ju ordinohet terpai antikoaguluese paraqiten tek mjeku ambulator, ai përshkruan terapinë antikoaguluese dhe më pas shtatzëna ordinohet tek mjeku amë për plotësim të reçetës.

#### 4.1.5. EVIDENTIMI I TË DHËNAVE

Për qëllimin e studimit është shfrytëzuar një formular, në formë tabele ku janë shënuar të dhëna për cdo paciente nga ditari i ambulancës.

Ky formular përfshin këto të dhëna:

1. Të dhëna demografike:
  - 1.1. Emri dhe mbiemri i pacientes;
  - 1.2. Ditëlindja;
  - 1.3. Vendbanimi.
2. Të dhëna rreth shtatzënisë:
  - 2.1. Muaji i shtatzënisë;
3. Analizat laboratorike:
  - 3.1. Vlera e D-Dimerëve;
4. Terapia
  - 4.1. Emri i barit (ampulave);
  - 4.2. Numri i ampulave.

## 4.1.6. Përkufizimi i variablave në studim

1. Gjinia, Variabël nominal (Femër).
2. Mosha, Variabël i vazhduar.
3. Vendbanimi, Variabël dikotomik (Qytet/fshat)
4. Muaji i shtatzënisë. Variabël dikotomik
5. Java e shtatzënisë. Variabël dikotomik
6. Tremestri i shtatzënisë. Variabël dikotomik
7. Diagnoza. Variabël nominal
8. Terapija, Variabël nominal. U shënuan të dhëna për terapinë që merr lidhur me trombozën
9. D- Dimerët. Variabël i vazhduar

## 4.2. Rezultatet

Në këtë pjesë të studimit, do të analizohen të dhënat ambulatorë të shtatzënave të trajtuara me terapi antikoaguluese. Në dallim nga shtatzënat e hospitalizuara, këtu mungojnë të dhënat rreth javës së shtatzënisë, analizave laboratorikesi dhe çmimi i mjekimit.

### 4.2.1. Karakteristikat socio-demografike të shtatzënave

Në Tabelën 23 jepen të dhënat për numrin dhe përqindjen e shtatzënave gjatë viteve 2014-2015

Tabela 23. Të dhënat demografike për pacientët ambulatorë

Vendbanimi	Numri i pacienteve (%)
<b>Zona Urbane</b>	285 (29.2)
<b>Zona rurale</b>	683 (70.5)
<b>Total</b>	969 (100.0)
<b>Grupmosha</b>	
<b>16-25</b>	104 (10.7)
<b>26-35</b>	696 (71.8)
<b>36-45</b>	164 (16.9)
<b>46-55</b>	5 (0.5)
<b>Total</b>	969 (100.0)

Numri i përgjithshëm i shtatzënave me terapi antikoaguluese gjatë dy viteve është 969. Pjesa më e madhe e tyre janë nga zona rurale (70.5 %). Grupmosha më e shpeshtë është 26-35 vjeç (71.8 %), kurse shtatzënat e moshës 46-55 vjeç janë më pak në numër (0.5 %).



#### 4.2.2. Karakteristikat rreth shtatzënisë (numri rendor, muaji dhe tremestri i shtatzënisë)

Në Tabelën 23 vërehet se numri më i madh i shtatzënave janë në muajin e nëntë të shtatzënisë 345 (35.6 %), respektivisht në tremestrin e tretë të shtatzënisë 849 (87.6%).

Për 570 (59.8 %) të shtatzënave, kjo është shtatzëni e parë e tyre.

*Tabela 24. Muaji, tremestri si dhe numri rendor i shtatzënisë*

Muaji i shtatzënisë	Numri, përqindja	Tremestri i shtatzënisë	Numri, përqindja	Numri rendor i shtatzënisë	Numri, përqindja
Gr. Ml. II	1 (0.1)	Tremestri i parë	27 (2.8)	Shtatzëni e parë	570(59.8)
Gr. Ml. III	22 (2.3)				
Gr. Ml. IV	12 (1.2)	Tremestri i dytë	93 (9.6)	Shtatzëni e dytë	206(21.3)
Gr. Ml. V	21 (2.2)				
Gr. Ml. VI	44 (4.5)	Tremestri i tretë	849 (87.6)	Shtatzëni 3+	192(19.8)
Gr. Ml. VII	94 (9.7)				
Gr. Ml. VIII	210 (21.7)	Total	969 (100)	Total	969(100)
Gr. Ml. IX	345 (35.6)				
Gr. Ml. X	220 (22.7)				
Total	969 (100.0)				

### 4.3. Prevalenca e muajit të shtatzënisë gjatë së cilit është përshkruar heparina (sipas moshës, tremestri dhe numrit rendor të shtatzënisë)

Në Tabelën 25 është paraqitur prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas muajit dhe grupmoshës së shtatzënisë. Grupmosha më e shpeshtë rezultoi të jetë ajo 26-35 vjeç, dhe 73.0% e tyre janë në muajin e nëntë të shtatzënisë. Grupmoshat 16-25 dhe 36-45 vjeç janë të përfaqësuara me numër të përafërt të shtatzënave, 12.8 % respektivisht 13.9%.

*Tabela 25. Prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas muajit të shtatzënisë dhe grupmoshës*

Muaji i shtatzënisë	Grupmosha				Total
	16-25	26-35	36-45	46-55	
Gr. Ml. II	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gr. Ml. III	1 (4.5)	14 (63.6)	6 (27.3)	1 (4.5)	22 (2.3)
Gr. Ml. IV	0 (0.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	12 (1.2)
Gr. Ml. V	1 (4.8)	16 (76.2)	4 (19.0)	0 (0.0)	21 (2.2)
Gr. Ml. VI	3 (6.8)	32 (72.7)	9 (20.5)	0 (0.0)	44 (4.5)
Gr. Ml. VII	11 (11.7)	63 (67.0)	20 (21.3)	0 (0.0)	94 (9.7)
Gr. Ml. VIII	16 (7.6)	161 (76.7)	32 (15.2)	1 (0.5)	210 (21.7)
Gr. Ml. IX	44 (12.8)	252 (73.0)	48 (13.9)	1 (0.3)	345 (35.6)
Gr. Ml. X	28 (12.7)	150 (68.2)	40 (18.2)	2 (0.9)	220 (22.7)
<b>Total</b>	104 (10.7)	696 (71.8)	164 (16.9)	5 (0.5)	969 (100.0)

Në Tabelën 26 është paraqitur prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas numrit rendor të shtatzënisë. Pjesa më e madhe e shtatzënave 570 (58.9%) janë shtatzënë për herë të parë, për 206 (21.3%) kjo është shtatzëni e dytë, kurse 192 (19.8 %) janë shtatzënë për të tretën ose të disatën herë.

*Tabela 26. Prevalenca e përshkrimit të antikoagulesve sipas muajit dhe numrit rendor të shtatzënisë*

Muaji i shtatzënisë	Nr i shtatzanisë			
	1	2	3 ose më shumë	Total
Gr. Ml. II	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (0.1)
Gr. Ml. III	3 (13.6)	4 (18.2)	15 (68.2)	22 (2.3)
Gr. Ml. IV	3 (25.0)	2 (16.7)	7 (58.3)	12 (1.2)
Gr. Ml. V	9 (42.9)	4 (19.0)	8 (38.1)	21 (2.2)
Gr. Ml. VI	22 (50.0)	7 (15.9)	15 (34.1)	44 (4.5)
Gr. Ml. VII	50 (53.2)	22 (23.4)	22 (23.4)	94 (9.7)
Gr. Ml. VIII	121 (57.6)	56 (26.7)	33 (15.7)	210 (21.7)
Gr. Ml. IX	232 (67.2)	71 (20.6)	42 (12.2)	345 (35.6)
Gr. Ml. X	130 (59.4)	40 (18.3)	49 (22.4)	220 (22.7)
<b>Total</b>	<b>570 (58.9)</b>	<b>206 (21.3)</b>	<b>192 (19.8)</b>	<b>969 (100.0)</b>

Në Tabelën 27 është paraqitur lidhshmëria ndërmjet muajit të shtatzënisë dhe tremestrit përkatës. Përqindja më e madhe e shtatzënave janë në tremestrin e tretë. Sipas vlerave të Chi square 1585 dhe P value 0.0001 shohim se ka lidhje sinjifikante në mes të tremestrit të shtatzënisë dhe trajtimit me terapi antikoaguluese.

*Tabela 27. Prevalenca e përshkrimit të antikoaguluesve sipas muajit dhe tremestrit të shtatzënisë*

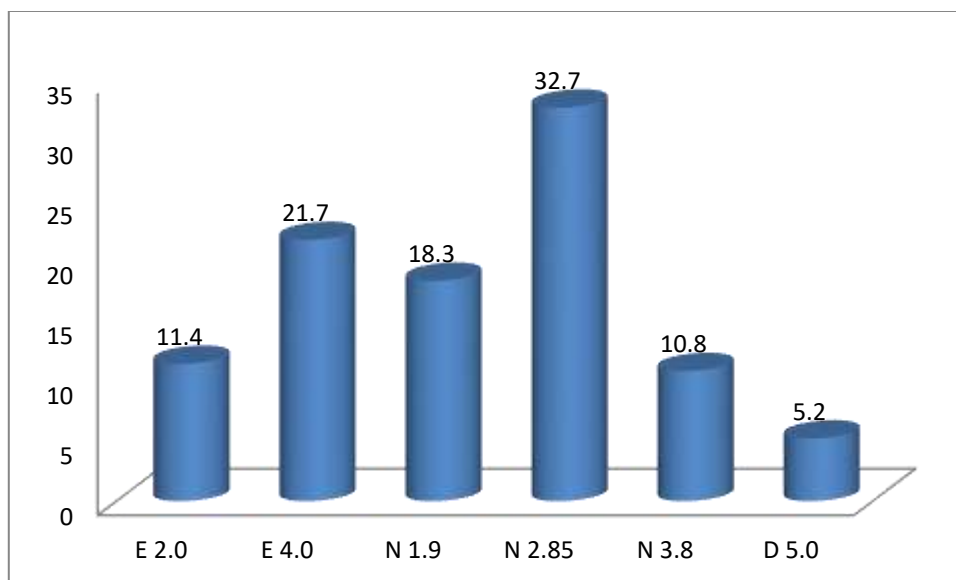
Tremestri i shtatzënisë				
Muaji i shtatzënisë	I	II	III	Total
Gr. MI. II	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gr. MI. III	22 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (2.3)
Gr. MI. IV	1 (8.3)	9 (75.0)	2 (16.7)	12 (1.2)
Gr. MI. V	0 (0.0)	21 (100.0)	0 (0.0)	21 (2.2)
Gr. MI. VI	0 (0.0)	44 (100.0)	0 (0.0)	44 (4.5)
Gr. MI. VII	0 (0.0)	17 (18.1)	77 (81.9)	94 (9.7)
Gr. MI. VIII	2 (1.0)	2 (1.0)	206 (98.1)	210 (21.7)
Gr. MI. IX	1 (0.3)	0 (0.0)	344 (100.0)	345 (35.6)
Gr. MI. X	0 (0.0)	0 (0.0)	220 (100.0)	220 (22.7)
Total	27 (2.8)	93 (9.6)	849 (87.6)	969 (100.0)

#### 4.4. Llojet e heparinës së përshkruar

Shtatzënave të paraqitura në ambulancën e repartit të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës ju ishin përshkruar këto lloje të antikoaguluesve.

- Enoxaparin 2000 IU anti-Xa in 0.2mL (E 2,0),
- Enoxaparin 4000 IU anti-Xa in 0.4mL (E 4,0),
- Nadroparin calcium 1900 IU anti-Xa in 0.2mL (N 1.9),
- Nadroparin calcium 2850 IU anti-Xa in 0.3mL (N 2.85),
- Nadroparin calcium 3800 IU anti-Xa in 0.4mL ( N 3.8),
- Dalteparin sodium 2500 IU anti-Xa in 0.2mL (D 2.5) dhe
- Dalteparin sodium 5000 IU anti-Xa in 0.2 mL ( D 5.0).

Në qoftë se bejmë një analizë të përgjithshme për numrin e pacientëve të trajtuar me llojet e heparinave përkatëse, do të fitojmë këtë grafikun:



Grafiku 13. Shperndarja e llojeve të ndryshme të heparinës më masë molekulare të ulët

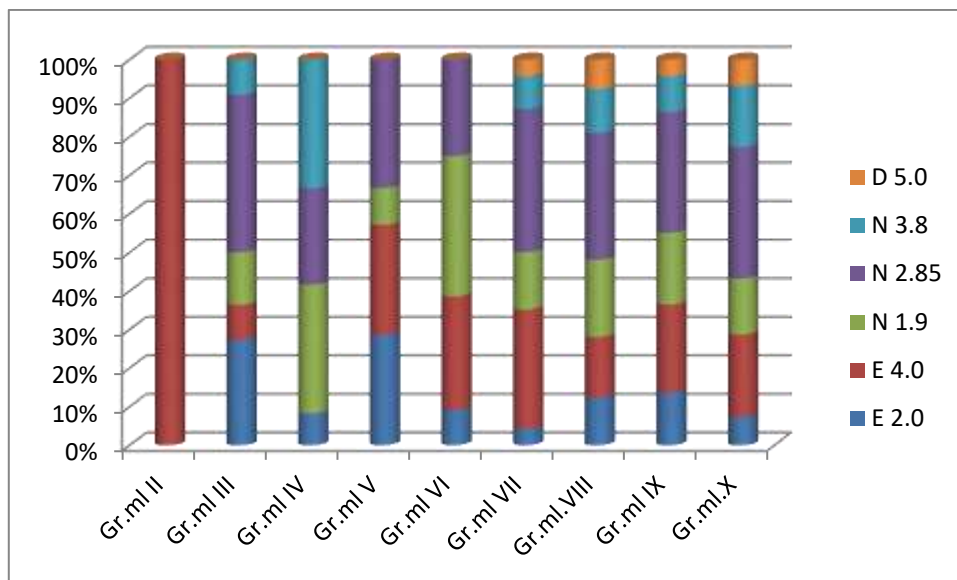
Në vitin 2014-2015 , 317 (32.7 %) shtatzënave ju është përshkruar terapi N 2.85, 210 (21.7 %) shtatzënave E 4,0, kurse vetëm një numër të vogël, 50 (5.2%) D 5.0.

#### 4.4.1. Përshkrimi i antikoagulesve në bazë të muajve të shtatzënisë

Tabela 28. Shpërndarja e përshkrimit të antikoagulesve të ndryshëm gjatë muajve të shtatzënisë

Muaji i shtatzënisë	E 2.0	E 4.0	N 1.9	N 2.85	N 3.8	D 5.0	Total
Gr. Ml. II	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gr. Ml. III	6 (27.3)	2 (9.1)	3 (13.6)	9 (40.9)	2 (9.1)	0 (0.0)	22 (2.3)
Gr. Ml. IV	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (33.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	12 (1.2)
Gr. Ml. V	6 (28.6)	6 (28.6)	2 (9.5)	7 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (2.2)
Gr. Ml. VI	4 (9.1)	13 (29.5)	16 (36.4)	11 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (4.5)
Gr. Ml. VII	4 (4.3)	29 (30.9)	14 (14.9)	35 (37.2)	8 (8.5)	4 (4.3)	94 (9.7)
Gr. Ml. VIII	26 (12.4)	33 (15.7)	42 (20.0)	69 (32.9)	24 (11.4)	6 (7.6)	210 (21.7)
Gr. Ml. IX	47 (13.6)	79 (22.9)	64 (18.6)	108 (31.3)	32 (9.3)	15 (4.3)	345 (35.6)
Gr. Ml. X	16 (7.3)	47 (21.4)	32 (14.5)	75 (34.1)	35 (15.9)	15 (6.8)	220 (22.7)
<b>Total</b>	<b>110 (11.4)</b>	<b>210 (21.7)</b>	<b>177 (18.3)</b>	<b>317 (32.7)</b>	<b>105 (10.8)</b>	<b>50 (5.2)</b>	<b>969 (100.0)</b>

Shpërndarja e antikoaguluesve të përkruar gjatë dhjetë muajve të shtatzënisë. Shtatzënat në muajin e dytë të shtatzënisë, janë trajtuar kryesisht me E 4.0. Gjatë muajit të tretë, numri më i madh i shtatzënave kanë pranuar N 3.8. Në muajin e katërt, antikoagulues më të përkruar, janë N 2.85 dhe N 3.8, të përfaqësuar në numër të njëjtë pacientësh. Siç mund të shohim nga **grafiku më poshtë**, N 2.85 është kryesisht antikoaguluesi më i përkruar në të gjithë muajt e shtatzënisë.



Grafiku 14. Antikoaguluesit e përkruar gjatë dhjetë muajve të shtatzënisë

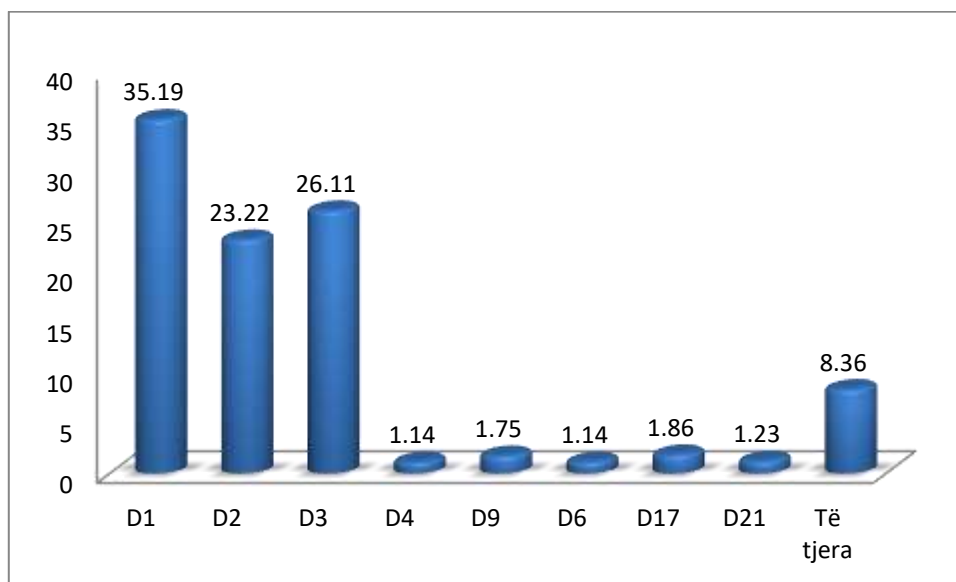
#### 4.5. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat heparinat me masë molekulare të ulët janë përkruar në shtatzënat ambulatorore

Gjatë viteve të studimit tone, u evidentuan paciente me diagnoza nga më të ndryshmet. Gjatë këtyre dy viteve, janë përzgjedhur 8 diagnoza (me qëllim krahasimin me vitet 2012-2013), kurse të tjerat, me numër më të vogël pacientësh janë grumbullar në pjesën e shënuar si diagnoza të tjera.

Numri dhe përgjindja e pacientëve gjatë viteve 2014-2015 është dhënë në tabelën .

Tabela 29. Prevalenca e sëmundjeve për të cilat heparinat me masë molekulare të ulët janë përkruar në shtatzënat ambulatorë

Diagnoza	Viti 2014		Viti 2015		Gjithsej 2014-2015	
	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja
D1	184	35.93	157	34.35	341	35.19
D2	124	24.22	101	22.1	225	23.22
D3	108	21.09	145	31.73	253	26.11
D4	9	1.76	2	0.44	11	1.14
D9	9	1.76	8	1.75	17	1.75
D6	7	1.37	4	0.88	11	1.14
D17	7	1.37	11	2.41	18	1.86
D21	5	0.98	7	1.53	12	1.23
Te tjera	59	11.52	22	4.81	81	8.36
<b>Totali</b>	<b>512</b>	<b>100.00</b>	<b>457</b>	<b>100.00</b>	<b>969</b>	<b>100.00</b>



Grafiku 15. Shpërndarja e diagnozave për pacientët ambulatorë për vitet 2014-15

#### 4.6. Përshkrimi racional i heparinës me masë molekulare të ulët

Në tabelën e mëposhtme është elaboruar përdorimi racional i heparinës duke u bazuar në tre trimestrat e shtatzënisë. Sipas udhëzuesit ndërkombëtar, vlera e D-Dimerëve gjatë tre trimestrave duhet të jetë si më poshtë. Jashtë këtyre vlerave, duhet të ordinohet terapi me antikoagulues:

Tremestri i parë: 50 – 950  $\mu\text{g/L}$

Tremestri i dytë: 320 – 1290  $\mu\text{g/L}$  dhe

Tremestri i tretë: 130 – 1700  $\mu\text{g/L}$ .

Për çdo sëmundje të diagnostikuar është dhënë lloji dhe numri i antikoaguluesve të përshkruar, pajtueshmëria ose jo konform udhëzuesit ndërkombëtar në fuqi. Një numër prej 8 sëmundjeve më të shpeshta që janë trajtuar me terapi antikoaguluese janë: shtazëni të shoqëruar e gjendje hiperkoaguluese, shtazëni normale mirëpo të shoqëruar me vlera të larta të D-Dimerëve, shtazëni e rrezikuar, shtazëni e rrezikuar e shoqëruar me gjendje hiperkoaguluese dhe shtazëni me binjakë + gjendje hiperkoaguluese, shtazëni pas fekondimit In Vitro dhe shtazëni pas disa aborteve, shtazëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hipoalbuminemi.

Gjatë vitit 2014, përqindja më e madhe e përshkrimeve të antikikoaguluesve janë në pajtueshmëri me udhëzuesin nacional 83,01%, kurse vetëm 16,99% janë përshkruar në kundërshtim me udhëzuesin nacional. Përmirësim i përshkrimit në pajtueshmëri me udhëzuesin vërehet në vitin 2015, ku 88,4% e pacienteve janë mjekuar në pajtueshmëri me udhëzuesin dhe vetëm 11,6% në kundërshtim me të.

Tabela 8. Përshkrimi i antikoagulesve sipas udhëzuesit nacional

Sëmundjet	2014			2015		
	Përshkrueshmëri sipas udhëzuesit	Përshkrueshmëri në kundërshtim me udhëzuesit	Totali	Përshkrueshmëri sipas udhëzuesit	Përshkrueshmëri në kundërshtim me udhëzuesit	Totali
	%	%	%	%	%	&
Shtatzëni normale	28.9	7.03	35.93	31.73	2.63	34.36
Shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese	20.51	3.71	24.22	19.47	2.63	22.1
Shtatzëni e rrezikuar	19.34	1.76	21.1	27.57	4.15	31.72
Shtatzëni e rrezikuar me gjendje hiperkoaguluese	1.56	0.19	1.75	0.22	0.22	0.44
Shtatzëna me binjakë	1.76	0.00	1.76	1.76	0.00	1.76
Shtatzëni pas fekondimit in vitro	1.37	0.00	1.37	0.87	0.00	0.87
Shtatzëni pas disa aborteve	1.37	0.00	1.37	2.4	0.00	2.4
Shtatzëni me gjendje hiperkoaguluese dhe hypoalbuminemia	0.97	0.00	0.97	1.53	0.00	1.53
Të tjera	7.23	4.3	11.53	2.85	1.97	4.82

#### 4.6.1. Përshkrimi racional dhe irracional i antikoagulesve

Gjatë vitit 2014 numri i përgjithshëm i ampulave të përshkruara ishte si më poshtë:

- Enoxaparin 2000 IU anti-Xa in 0.2mL –1143 amp
- Enoxaparin 4000 IU anti-Xa in 0.4mL – 1454 amp
- Nadroparin calcium 2850 IU anti-Xa in 0.3mL -1557 amp
- Nadroparin calcium 3800 IU anti-Xa in 0.4mL –3601 amp
- Nadroparin calcium 5700 IU anti-Xa in 0.4mL – 950 amp
- Nadroparin calcium 7600 IU anti-Xa in 0.8mL– 529 amp

Në tabelën e mëposhtme jepen të dhëna për antikoagulesit e përdorur për çdo diagnozë, si dhe numrin e ampulave të përdorura racionalisht R dhe irracionalisht I



Tabela 31. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2014 (R- përdorim racional, I përdorim irracional)

Dg.	E 2,0		E 4,0		N 2.85		N 3.8		N 5.7		N 7.6	
	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
<b>D1</b>	172	43	183	58	189	68	398	189	104	68	121	45
<b>D2</b>	81	24	160	38	165	59	350	156	195	54	80	21
<b>D3</b>	195	52	281	65	285	69	452	201	65	44	50	25
<b>D4</b>	83	19	84	28	89	45	270	149	45	58	22	10
<b>D9</b>	92	0	167	0	171	0	423	0	80	0	30	0
<b>D6</b>	93	0	110	0	114	0	155	0	58	0	15	0
<b>D17</b>	52	0	65	0	69	0	69	0	86	0	10	0
<b>D21</b>	47	0	49	0	53	0	13	0	36	0	30	0
<b>Ttjera</b>	135	55	98	68	82	99	355	421	29	28	40	30
<b>Totali</b>	950	193	1197	257	1217	340	2485	1116	698	252	398	131

Gjatë vitit 2015 numri i ampulave të përshkruara ishte si më poshtë:

- Enoxaparin 2000 IU anti-Xa in 0.2mL – 1190 amp
- Enoxaparin 4000 IU anti-Xa in 0.4mL – 1557 amp
- Nadroparin calcium 2850 IU anti-Xa in 0.3mL -1895 amp
- Nadroparin calcium 3800 IU anti-Xa in 0.4mL – 1326 amp
- Nadroparin calcium 5700 IU anti-Xa in 0.6mL – 957 amp
- Nadroparin calcium 7600 IU anti-Xa in 0.8mL – 452 amp

Në Tabelën 32 jepen të dhëna për antikoaguluesit e përdorur për çdo diagnozë, si dhe numrin e ampulave të përdorura racionalisht R dhe irracionalisht I

Tabela 32. Numri i ampulave të përshkruar për diagnozën përkatëse, viti 2015 (R- përdorim racional, I përdorim irracional)

Dg.	E 2,0		E 4,0		N 2.8		N 3.8 ml		N 5.7		N 7.6	
	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I
<b>D1</b>	195	48	159	39	381	152	189	63	199	52	161	35
<b>D2</b>	81	28	182	59	199	133	102	45	103	50	61	28
<b>D3</b>	172	52	279	67	95	76	210	79	65	44	24	19
<b>D4</b>	84	21	83	64	173	83	125	45	44	22	22	10
<b>D9</b>	84	0	166	0	180	0	92	0	81	0	15	0
<b>D6</b>	101	0	171	0	85	0	121	0	59	0	7	0
<b>D17</b>	52	0	64	0	89	0	75	0	87	0	8	0
<b>D21</b>	47	0	58	0	96	0	63	0	34	0	15	0
<b>Ttjera</b>	135	90	89	0	94	59	74	43	83	34	31	16
<b>Totali</b>	951	239	1251	306	1392	503	1051	275	755	202	344	108

#### **4.7. Analiza e krahasimit të kostos së trajtimit spitalor dhe jashtë spitalor, për vitet 2014 – 2015**

Viti 2014

Gjatë vitit 2014, numri i shtatzënave të cilave ju ishte përshkruar terapi antikoaguluese ishte 512. Me trajtimin jashtë spitalor të shtatzënave, Fondi i Shëndetësisë së Republikës së Maqedonisë ka kurses këto mjete material:

Për 512 shtatzëna do duhej të paguente nga 380 den për hapje të historive: gjithsej 194.560,00 denarë/3136.57 euro

Në qoftë se llogarisim shumën për aplikimin e çdo ampule atëherë fitojmë: 9243 ampula \* 130 denarë për çdo ampulë të aplikuar = 1.201.590,00 denarë/19.538,00 euro

Pra, vetëm nga hapja e historive dhe nga aplikimi i ampulave, fondi ka kursyer 1.396.150,00 denarë / 22.701,00 euro

Viti 2015

Gjatë vitit 2015, numri i shtatzënave të cilave ju ishte përshkruar terapi antikoaguluese ishte 457. Me trajtimin jashtë spitalor të shtatzënave, Fondi i Shëndetësisë së Republikës së Maqedonisë ka kurses këto mjete material:

Për 457 shtatzëna do duhej të paguente nga 380 den për hapje të historive: gjithsej **173.660,00 denarë/2823.73 euro**

Në qoftë se llogarisim shumën për aplikimin e çdo ampule atëherë fitojmë: 7377 ampula \* 130 denarë për çdo ampulë të aplikuar = **959.010,00 denarë /15.593,00 euro**

Pra, vetëm nga hapja e historive dhe nga aplikimi i ampulave, fondi ka kursyer **1.132.670,00 denarë / 18.417,39 euro**

Gjatë dy vitetve, shuma e përgjithshme e kursimeve është **2.528.820,00 denarë/41.119,00 euro**

Në këtë rast, do të jetë i pamundur kalkulimi i kostos së harxhuar për ampula. Sepse një numër i madh i shtatzënave, pas pranimit të terapisë, bëjnë kërkesë në fond, për refundimin mjeteve të harxhuara gjatë blerjes së ampulave. 80% të kësaj shume ju kthet pas disa muajsh. Fatkeqësisht, nuk posedojmë të dhëna për këtë numër, sepse ky lloj i të dhënave gjenerohet me shumë vonesë.

#### 4.8. Diskutimi

Studimet e kryera më herët, kanë demonstruar se heparina me masë molekulare të ulët, ka efekt të njejtë me heparinën e pafraksionuar, për sa i përket trajtimit të trombozës (së pakomplikuar) së venëve të thella<sup>127,128</sup>. Kur bisedohet për sigurinë dhe efikasitetin, mund të themi se heparina me masë të vogël molekulare ofron një alternative të përshtatshme për mjekimin e pacientëve me tromboemboli venoze. Veç kësaj, heparina me masë molekulare të ulët posedon një sërë përparësish praktike. Pasiqë nuk nevojitet monitorim i vazhdueshëm laboratorik si dhe aplimin përmes përfuzionit, mundesohet trajtimi i pacientëve nëpër shtëpitë e tyre<sup>129,130</sup>. Në këtë rast pacienti i shmanget metodave invasive siç është administrimi intravenoz. Pacientët të cilët vuajnë nga tromboza e venëve të thella, zakonisht duhet të qëndrojnë spital me qëllim që të mjekohen me heparinë standarde (të pafraksionuar) në mënyrë të vazhdueshme duke pranuar kështu përfuzione me ampula të shpërndara në to. Një studim i kryer nga Levine me bashkëautorë<sup>131</sup>, vërtetoi se Enoxaparina mund të përdoret për trajtim shtëpiak të këtyre pacientëve, pasi që është e sigurtë dhe efikase. Ata krahasuan dy grupe pacientësh: grupi i parë ishin pacientë të trajtuar me heparinë me peshë të vogël molekulare nëpër shtëpi dhe grupi i dytë ishin pacientë të trajtuar me heparinë të pafraksionuar në ambient spitalor. Mesatarja e rishfaqjes së tromboembolisë si dhe gjakderdhjet e mëdha ishin shumë të vogla në të dy grupet dhe nuk ofruan dallime të rëndësishme tek të dy grupet. Në një studim të kryer nga Hull me bashkëautorë<sup>132</sup>, në të cilën u krahasuan të dy trajtimet (ai spitalor me heparinë të pafraksionuar, si dhe trajtimi shtëpiak me heparinë me peshë të vogël molekulare), u vërejtën reduktime të rëndësishme në mortalitet, në favor të heparinës me peshë të vogël molekulare. Snow me bashkë autorë<sup>133</sup>

, kryen një reviju (rishikim) të 16 studimeve me qëllim analizimin e rishfaqje së tromboembolisë venoze, paraqitjen e gjakderdhjeve të mëdha si dhe mortalitetin e pacientëve. Nga 11 studime të analizuar, pas grumbullimit të rezultatëve u vërejt se në asnjë rast, heparina e pafraksionuar nuk është superiore ndaj heparinës me masë molekulare të ulët për parandalimin e tromboembolisë venoze. Pacientët e trajtuar me heparinë me masë molekulare të ulët, kishin më rrallë gjakderdhje në krahasim me pacientët e trajtuar me heparinë. Përveç këtyre benefiteve, trajtimi shtëpiak me heparinë me masë molekulare të ulët ul koston e harxhime të spitalit. Snow me bashkëautorë analizuan gjithashtu edhe koston e trajtimit spitalor me atë jashtëspitalor, për të vërtetuar sigurinë dhe efikasitetin e tyre krahasuar me pacientët spitalorë. Krahasimi u bë për 17 studime, me qëllim krahasimin e koston për trajtimin shtëpiak dhe spitalor të pacientëve. 10 nga këto studime raportojnë për koston e trajtimeve dhe në 7 prej tyre përshkruhet strategjia për kosto-fitimin e trajtimit jashtëspitalor krahasuar me atë Brenda spitalor.

Evidencat e përshkruara në punime të ndryshme, flasin për analizën kosto-fitim në dobi të trajtimit jashtëspitalor me heparinë me masë molekulare të ulët. Deri para disa viteve, bëhej analiza kosto-fitim me qëllim që të analizohet kostoja e trajtimit me heparinë të pafraksionuar me heparinën me masë molekulare të ulët, kurse vitetve të fundit, bëhet analiza kosto-fitim e trajtimit

spitalor me atë jashtëspitalor, pasi që më heparinat me masë molekulare të ulët e kanë dëshmuar efikasitetin dhe sigurinë e tyre.

Një studim i kryer në Shtetet e Bashkuara të Amerikës Spyropoulos më bashkëautorë<sup>134</sup> pas një studim të kryer në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, doli me konkludimin se trajtimi jashtëspitalor i shtatzënave, me heparinë me masë molekulare të ulët, është mjaft kursyes. Studimi farmakoekonomik u krye duke analizuar trajtimin e 102 shtatzënave. Analiza farmakoekonomike zbuloi se numri i ditëve të hospitalizuara – për pacientë, zbriti nga 594 në 81 dhenga kostoja e përgjithshme e mjekimit të tyre u kursyen 72.804,00dollarë/65.099,45euro. Për çdo pacient u kursye nga 2.473,00 dollarë/2.211,29 euro.

Në rishikimin e literaturave të ndryshme, Segal me bashkëautorë<sup>135</sup>, ata krahasuan koston e trajtimit të heparinës së pafraksionuar me heparinë me masë molekulare të ulët, si dhe bënë krahasimin e trajtimit spitalor me atë jashtëspitalor. Vërejtën se rastet e trajtimit shtëpiak në krahasim me ato spitalor, rezultonin me mjaft kursime nga ana e spitalit. Këto të dhëna përkrijnë edhe me studimin tone. Trajtimi jashtëspitalor kursen shuma të mëdha për harxhime të panevojshme, siç janë: hapja e historisë mjekësore, aplikimi i ampulave (studimi në fjalë kishte llogaritur të gjitha shpenzimet duke filluar që nga shtrimi i çarshafeve e deri tek dorezat e përdorura nga motra medicinale gjatë aplikimit të ampulës). Sipas Segal me bashkëautorë, trajtimi jashtëspitalor ulë koston e trajtimiti deri në 64%. Sepse në këtë rast, ampulat për çdo paciente siguroheshin nga spitali. Përfundi i këtij rishikimi është se trajtimi jashtëspitalor i pacientëve me heparinë me masë molekulare të ulët është efikas, i sigurtë dhe kosto – efektiv.

Gjatë të viteve të para të analizës sonë, 2012-2013, trajtimi i shtatzënave me terapi antikoaguluese ishte vetëm spitalor. Gjatë këtyre viteve, shuma të mëdha parashë janë harxhuar për hapje të historive, si dhe aplikim të ampulave - **2.139.847,00 denarë/ 34.794,26 euro**.

Me ndryshimet e ligjit për përshkrimin e këtyre barnave, gjatë vitet 2014-2015, mjetet për hapje të dosjeve dhe aplikim të ampulave janë kursyer racinalisht. Shuma e kursyer për këto dy vite është **2.528.820,00 denarë /41.119,00 euro**.

## **4.9. Përfundime**

Pasiqë efikasiteti dhe siguria e këtyre barnave është dëshmuar nga kërkime dhe analiza të ndryshme, si dhe mundësitë për paraqitjen e efekteve anësore të tyre janë mjaft të vogla, këto barna përdoren gjërësisht, qoftë për qëllime profilaktike ose për trajtim terapeutik.

Siç shihet nga studimet e mëhershme <sup>136,137, 13</sup> programi për trajtim jashtëspitalor është mirëpritur nga pacientët. Aplimi i lehtë subkutan e bën mjaft të përshtatshëm për aplikim vetanak.

Ekzistojnë të dhëna bindëse në literature mjekësore, të cilët përkrahin tezën se heparina me masë molekulare të ulët është e sigurtë dhe efikase për trajtimin e pacientëve me tromboemboli venoze në kushte jashtëspitalore. Të dhëna këto të cilat përkrahen edhe nga udhëzuesit e ACCP për trajtim spitalor të shtatzënave tek të cilat nuk ka diagnoza që mund të përndryshojnë gjendjen e shtatzënisë. Edhe pse mënyra e aplikimit është shumë e përshtatshme, shtatzëna duhet të udhëzohet për mënyrën e aplikimit subkutane të këtyre barnave, si dhe me rregullat e përgjithshme për aplikim të përgatesave parenterale (larja e duarve, dezinfektimi i vendimit të aplikimit, hudhja e mbetjeve në vend të përshtatshëm). Këto udhëzime duhet të jepen nga një person adekuat ose të përskruhen në një udhëzues së bashku me udhëzimet e përgjithshme, sepse gjithsesi kemi të bëjmë me përgatesë parenterale.

Këto udhëzime, gjithsesi nuk duhet të vënë në dyshim pacienten rreth nevojës për trajtim spitalor ose jashtëspitalor, ndaj duhet të përpilon në mënyrë adekuate nga mjekët dhe farmacistët.

Gjithashu, aspekti farmakoeonomik është në favor të trajtimit jashtëspitalor me heparinë me masë molekulare të ulët. Analizat kosto-fitim, kanë treguar se kostoja e trajtimit jashtë spitalor është mjaft kursyese në raport me atë spitalor, pasi që evitohen harxhimet e panevojshme.

#### 4.10. Rekomandime

- Qëllimi kryesor i punimit tone ishte vlerësimi i përshkrimit racional/irracional i antikoaguluesve në Spitalin Klinik të Tetovës si dhe krahasimi i kostos për trajtim spitalor dhe jashtëspitalor me antikoagulues
- Nga rezultatet mund të vërehet së numri i shtatzënave për të cilat është përshkruar kjo terapi irracionalisht është mjaft i madh, ndaj rekomandimi për studime të mëtejshme është i arsyeshëm, me qëllim identifikimin e problemit dhe eliminimin e tij
- Edukimi i vazhdueshëm i personelit mjekësor si dhe inkuadrimi i Farmacistit klinik do të përmirësonin gjendjen aktuale të përshkrimit irracional
- Studimi retrospektiv është i kufizuar vetëm në të dhëna sasiore, ndërsa një studim më gjithëpërfshirës, cilësor do të na jepte përgjigje tjera mjaft të rëndësishme, të cilët nuk mund ti gjejmë në studimet retrospektive.
- Nevoitet përpilimi i një udhëzuesi i cili do të përmbajë të dhëna cilësore për sa ju përket këtyre barnave. Udhëzuesi duhet të përmbajë të dhëna që përfshijnë emrin e barit, efektin e tyre, efektet anësore, dozimin si dhe të dhëna konkrete rreth aplikimit të tyre
- Meqenëse analizat kosto-fitim kanë treguar për kursime të shumta për sa i përket përshkrimit të këtyre barnave, spitalor ose jashtëspitalor, Ministria e Shëndetësisë së RM, duhet të angazhohet më shumë rreth përshkrimit të këtyre barnave, dhe në këtë mënyrë do të ulën edhe me shumë harxhimet të cilët vijnë si pasojë e përshkrimit irracional

## 5. Përshkrimi i rasteve sipas viteve

Nga 1 janari i viti 2012 deri më 31 dhjetor 2015, numri i përgjithshëm i shtatzënave të mjekuara me terapi antikoaguluese është 1910. Prej tyre 597 (31.3 %) janë nga zonat urbane, kurse 1313 (68.7 %) nga pjesët rurale. Numri më i madh i shtatzënave 1157 (60.6 %) kanë shtatzëni për here të parë. Përqindja më e madhe e shtatzënave, 86.3 % janë në tremestrin e fundit të shtatzënisë.

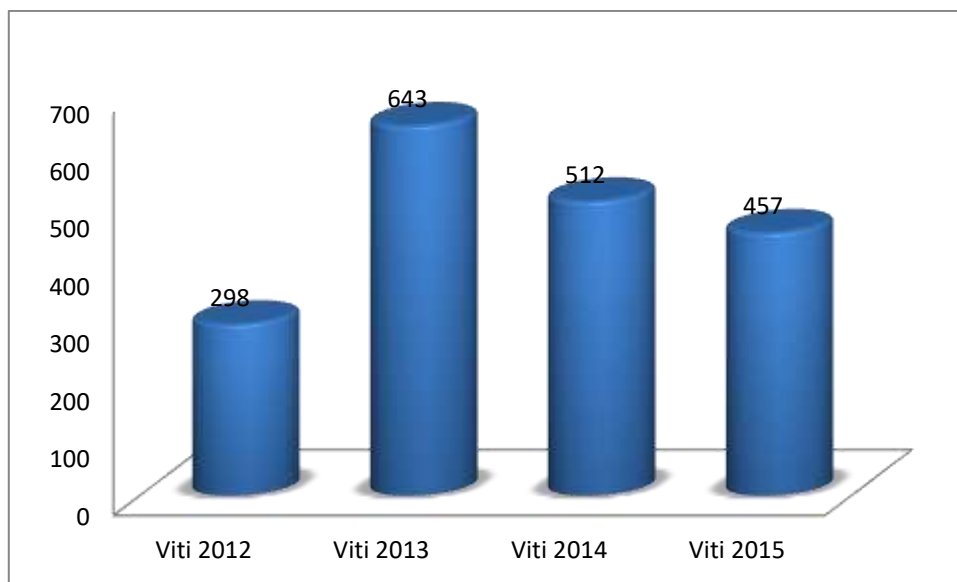
Tabela 33. Të dhënat demografike për numrin e përgjithshëm të pacientëve

	2012- 2013 (%)	2014- 2015 (%)	Total (%)	Chi square	P value
<b>Vendbanimi</b>					
Qytet	311 (33.0)	286 (29.5)	597 (31.3)	2.77	0.10
Fshat	630 (67.0)	683 (70.5)	1313 (68.7)		
<b>Total</b>	941 (100.0)	969 (100.0)	1910 (100.0)		
<b>Numri i shtatzënisë</b>					
1	586 (62.3)	571 (58.9)	1157 (60.6)	2.2	0.33
2	184 (19.6)	206 (21.3)	390 (20.4)		
3 ose më shumë	171 (18.2)	192 (19.8)	363 (19.0)		
<b>Total</b>	941 (100.0)	969 (100.0)	1910 (100.0)		
<b>Tremujori</b>					
I	25 (2.7)	27 (2.8)	52 (2.7)	4.5	0.11
II	119 (12.6)	93 (9.6)	212 (11.1)		
III	797 (84.7)	849 (87.6)	1646 (86.2)		
<b>Total</b>	941 (100.0)	969 (100.0)	1910 (100.0)		



### 5.1. Numri i pacienteve gjatë katër viteve

Gjatë katër viteve të studimit tonë, numër më të madh të shtatzënave hasim ne vitin 2013 (643) shtatzëna, kurse numri më i vogël i tyre vërehet në vitin 2012 (298).



*Grafiku 16. Shperndarja e numrit të shtatzënave sipas viteve*

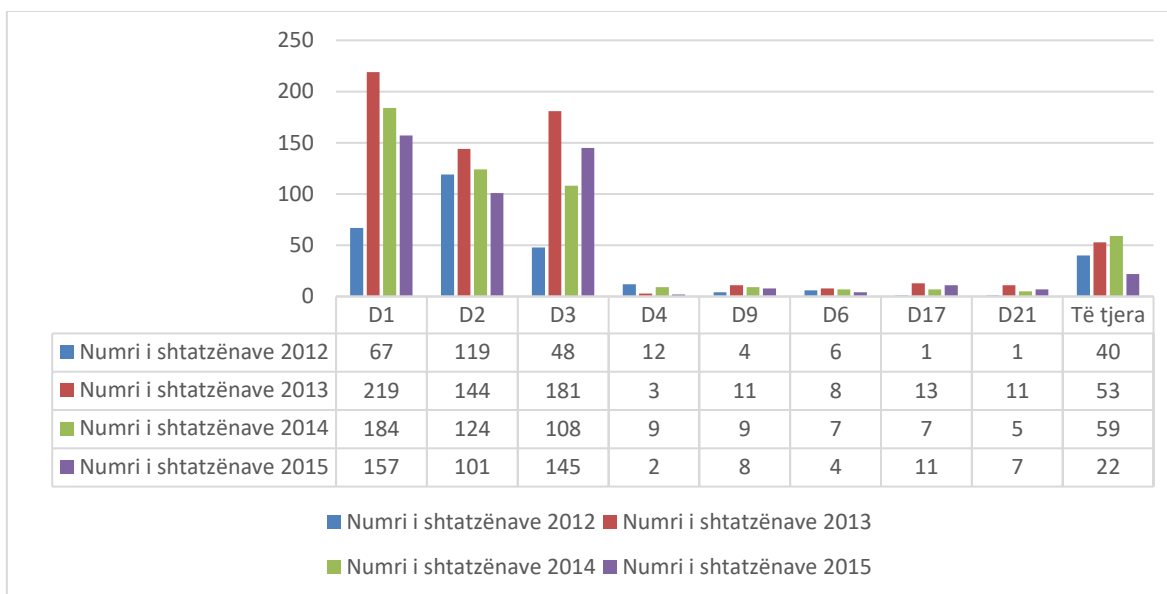
Përshkrimi i terapisë me antikoagulues, në bazë të diagnozave, bazuar në udhëzuesin nacional për përdorim të heparinës, është dhënë në tabelën e mëposhtme.

### 5.2. Numri i pacienteve sipas diagnozës

*Tabela 34. Numri i pacienteve sipas diagnozës*

Diagnoza	Numri i shtatzënave 2012	Numri i shtatzënave 2013	Numri i shtatzënave 2014	Numri i shtatzënave 2015
<b>D1</b>	67	219	184	157
<b>D2</b>	119	144	124	101
<b>D3</b>	48	181	108	145
<b>D4</b>	12	3	9	2
<b>D9</b>	4	11	9	8
<b>D6</b>	6	8	7	4
<b>D17</b>	1	13	7	11
<b>D21</b>	1	11	5	7
<b>Të tjera</b>	40	53	59	22
<b>Totali</b>	298	643	512	457

## Përdorimi racional i heparinës me peshë molekulare të ulët gjatë shtatzënisë



Grafiku 17. Shpërndarja e diagnozave nëpër vite

Tabela 35. Përshkrimi i antikoagjesve konform udhëzuesit nacional

Dg.	2012		2013		2014		2015		Totali 2012-2015	
	Nr. i shtatzënaive		Nr. i shtatzënaive		Nr. i shtatzënaive		Nr. i shtatzënaive		Nr. i shtatzënaive	
	Përshkrim sipas udhëzuesit	Përshkrim në kundërshtim me udhëzuesin	Përshkrim sipas udhëzuesit	Përshkrim në kundërshtim me udhëzuesin	Përshkrim sipas udhëzuesit	Përshkrim në kundërshtim me udhëzuesin	Përshkrim sipas udhëzuesit	Përshkrim në kundërshtim me udhëzuesin	Përshkrim sipas udhëzuesit	Përshkrim në kundërshtim me udhëzuesin
D1	40	27	157	62	148	36	145	12	490	137
D2	90	29	93	51	105	19	89	12	377	111
D3	36	12	135	46	99	9	126	19	396	86
D4	8	4	3	0	8	1	1	1	20	6
D9	4	0	11	0	9	0	8	0	32	0
D6	6	0	8	0	7	0	4	0	25	0
D17	1	0	13	0	7	0	11	0	32	0
D21	1	0	11	0	5	0	7	0	24	0
Të tjera	29	11	41	12	37	22	13	9	120	54
<b>Totali</b>	<b>215</b>	<b>83</b>	<b>472</b>	<b>171</b>	<b>425</b>	<b>87</b>	<b>404</b>	<b>53</b>	<b>1516</b>	<b>394</b>

Nga viti 2012 deri në vitin 2015, 1516 (79.37 %) shtatzëna janë trajtuar me terapi antikoaguluese konform udhëzuesit, kurse 394 (20.63 %) prej tyre janë trajtuar në kundërshtim me udhëzuesin. Numri më i madh i antikoaguluesve të përshkruar irracionalisht vërehet në vitin 2013, në 171 shtatzëna.



*Grafiku 18. Shpërndarja e shtatzënave sipas përshkrimit të terapisë në bazë të udhëzuesit/në kundërshtim me udhëzuesin.*

Në figurën 18 është paraqitur përqindja e pacienteve gjatë katër viteve. Vërejmë se abuzim më të madh në përshkrimin e këtyre barnave ka patur në vitin 2012, 27.85% të antikoaguluesve janë përshkruar në kundërshtim me udhëzuesin ndërkombëtarë. Gjendje e njejtë vërehet edhe në vitin 2013 ku përqindja gjatë këtij viti është 26.58. Me mënyrën e përndryshuar të përshkrimit dhe sigurimit të antikoaguluesve, shohim se përqindja shënon rrënie nga viti në vit; 16,99% në vitin 2014 dhe 11.6% në vitin 2015.

Shtojca 1.


Emri dhe Mbiemri		Datëlindja		Mosha		Vendbanimi		Shtatëzania/Java			Pasqyra e gjakut			Hosp.
						Q	F	1	2	3	Er	Le	Tr	
Proteinat		Pjekuria e plac.				Skrining hemostaza					D-d	Terapia		
Alb	Pergj	1	2	3	4									
Diagnoza:														

Emri dhe Mbiemri		Datëlindja		Mosha		Vendbanimi		Shtatëzania/Java			Pasqyra e gjakut			Hosp.
						Q	F	1	2	3	Er	Le	Tr	
Proteinat		Pjekuria e plac.				Skrining hemostaza					D-d	Terapia		
Alb	Pergj	1	2	3	4									
Diagnoza:														

Emri dhe Mbiemri		Datëlindja		Mosha		Vendbanimi		Shtatëzania/Java			Pasqyra e gjakut			Hosp.
						Q	F	1	2	3	Er	Le	Tr	
Proteinat		Pjekuria e plac.				Skrining hemostaza					D-d	Terapia		
Alb	Pergj	1	2	3	4									
Diagnoza:														

Emri dhe Mbiemri		Datëlindja		Mosha		Vendbanimi		Shtatëzania/Java			Pasqyra e gjakut			Hosp.
						Q	F	1	2	3	Er	Le	Tr	
Proteinat		Pjekuria e plac.				Skrining hemostaza					D-d	Terapia		
Alb	Pergj	1	2	3	4									
Diagnoza:														


Shtojca 2



ЈЗУ КЛИНИЧКА БОЛНИЦА Тетово  
I.P.SH. SPITALI KLINIK Tetovë  
CLINICAL HOSPITAL TETOVO

Тел./Tel. 044/339 002      Факс/Fax. 044/335 925  
Cent./Cent 044/330 810 "Мехмет Паш Дерала" бб. 1200  
Тетово "Mehmet Pashë Derralla" p.n. 1200 Tetovë  
E-mail: medcente@t-home.mk ; bolnicate@t-home.mk


РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА  
ЈАДНА ЗАПРАВОТНО-УСТАПОВНА  
ИНСТИТУЦИЈА  
бр. 03-4/42  
02.11.2015  
TETOVO/TETOVA



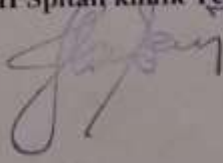
**TUV**  
AUSTRIA  
CERTIFIED

**V Ě R T E T I M**

Doktorantes Sihana Ahmeti Lika në lidhje me kërkesën e saj i lejohet shfrytëzimi i të dhënave në periudhë kohore nga 01.01.2012 deri më 31.12.2015 nga Reparti i Gjinekologjisë dhe Obstetrikës, duke mbrojtur të dhënat personale të pacientit.



IPSH Spitali klinik Tetovë



## Bibliografia

1. Philippe Deruelle, Capucine Coulon. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy-how safe are they? *Obstetrics and gynecology* 2007, 19:573-577
2. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy:current issues, *Br. J Haematol* 2005;128:593-601
3. Dimitrakakis C, Papageorgiu P, Papageorgiu I, Antzaklis A, Sakarelou N, Michalas S. Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. *Haemostasis* 2000;30:243-248
4. Omri A. Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F.Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second semester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61:55-56
5. Robin F, Lecuru F, Desfeux, P, Boucaya, V, Taurelle R.Anticoagulant therapy in pregnancy.*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:171-177
6. Skender Durrësi, Formular terapeutik,2010:163
7. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003.
8. The Pursuit of Responsible Use of Medicines:Sharing and Learning from Country Experiences, Ëorld Health Organization, 2012
9. Jonida Stefa, Petrit Bara, Enver Roshi, Genc Burazeri, Shendeti publik, 2006:185
10. Tones K, Tilford S, Robinson Y. Health Education, Effectiveness and Efficiency. Chapman and Hall.London,1990
11. Ëorld Health Organization. Ottaëa Charter for Health Promotion. Ontario,1986
12. Benjamin D.M. — Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol.* **43**: 768–783, 2003
13. Kacew S. — Foetal consequences and risks attributed to the use of prescribed and over-the-counter (OTC) preparations during pregnancy. *Int J Clin PharmacolTher.* **32**: 335, 1994
14. Koren G., Pastuszak A., Ito S. — Drugs in pregnancy.*N Eng J Med.* **338**: 1135–1137, 1998
15. Jong-van den Berg L.T., Berg P.B. Van den, Haaijer-Ruskamp F.M., Dukes M.N., Wesseling H. — Investigating drug use in pregnancy. Methodological problems and perspectives. *Pharm Weekbl Sci.* **13**:32–38, 1991)
16. Prescribing medicines in pregnancy Australian Drug Evaluation Committee
17. Problems of irrational drug use – session guide
18. Lopez JA, Chen J.Pathophysiology of venous thrombosis. *Thrombosis research.* 2009;123 Suppl 4:S30-4
19. Blann AD, Lip GY. Virchoë’s triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the emdothelium, and platels. *Thrombosis research.*2001;101(4):321-7
20. (Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-49
21. <http://www.mjeket.al>

22. Bremme, K.A. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Prac.Rec. Clin. Haematol.*, 16, 153-168, 2003
23. Brenner, B. haemostatic changes in pregnancy (Review) *Thromb. Res.*, 114, 409-414, 2004
24. Hellgren, Hemostasis during pregnancy and normal Puerperium. *Semin Thromb Hemos.* 29, 125-130, 2003
25. Morse, M. Establishing a normal range for D-Dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J.Thromb.Haemost.*, 2 1202-1204, 2004
26. Bremme, K.A. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Prac.Rec. Clin. Haematol.*, 16, 153-168, 2003  
Veli-Matti Ulander, Venous thromboembolism during pregnancy and the impact of thrombophilia in pregnancy complications, Academic Dissertation, Helsinki, 2007
27. Van Oppen ACA, Van Der Tweel I, Alsbach GPJ, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:40-46
28. Mishra M, Chambers JB, Jakson G. Murmurs in pregnancy: an audit of echocardiography. *BMJ* 1992;304:1413-1414
29. Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Bloom AI, Thomas DP, eds. *Haemostasis and thrombosis*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg, Scotland: Churchill Livingstone, 1987:570-84
30. Woodhams BJ, Candotti G, Shaw R, Kernoff PB. Changes in coagulation and fibrinolysis during pregnancy: evidence of activation of coagulation preceding spontaneous abortion. *Thromb Res* 1989;55:99-107
31. Weiner CP, Kwaan H, Hauck WW, Duboe FJ, Paul M, Wallemark CB. Fibrin generation in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;64:46-48
32. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-137
33. Kruihof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:460-466
34. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141-154
35. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995;108:suppl:305S-311S
36. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-1595
37. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-140;

38. Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;45:17-21
39. M. R. Togliola, J. G. Weg, "Venous thromboembolism during pregnancy" *The New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 2, pp. 108-114, July 1996
40. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Eng J Med* 1982; 306:189-194,
41. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:Suppl:335S-351S
42. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:Suppl:335S-351S
43. Barss VA, Schwartz PA, Greene MF, Phillippe M, Saltzman D, Frigoletto FD. Use of the subcutaneous heparin pump during pregnancy. *J Reprod Med* 1985;30:899-
44. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995;332:1330-1335
45. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous
46. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11
47. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9:575-583
48. Bergqvist D, Nilsson B, Hedner U, et al. The effects of heparin fragments of different molecular weight in experimental thrombosis and hemostasis. *Thromb Res* 1985; 38: 589-601
49. Frydman A, Bara L, Leroux Y, et al. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in man given single subcutaneous doses of 20 up to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:609-618
50. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79:1-17
51. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S
52. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698
53. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S-510S



54. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 1994;8:37–55
55. Choay J, Petitou M, Lormeau JC, et al. Structure-activity relationship in heparin: A synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:492–499
56. Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:3H–11H
57. Bryane F, Yeager S, Samuel C, Matheny C. *Am Fam Physician*. 1999 Feb 15;59(4):945-952
58. Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand Suppl* 1990;556:57–61
59. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, et al. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001;80:81–82
60. Bergqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62:443
61. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep vein thrombosis during pregnancy: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:443
62. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis: clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990;112:663-667
63. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis *N Engl J Med* 1994;331:1630-1641
64. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1985;102:21-28
65. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, Heijermans HS, van der Laan J, van Maanen DJ. Management of clinically suspected acute venous thrombosis in outpatients with serial impedance plethysmography in a community hospital setting. *Arch Intern Med* 1989;149:511-513
66. Nicholas GG, Lorenz RP, Botti JJ, Chez RA. The frequent occurrence of false-positive results in phleboreography during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:133-135
67. Didolkar SM, Koontz C, Schimberg PI. Phleboreography in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:363-366
68. Spritzer CE, Evans AC, Kay HH. Magnetic resonance imaging of deep venous thrombosis in pregnant women with lower extremity edema. *Obstet Gynecol* 1995;85:603-607
69. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-196
70. Iang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *BMJ* 1969;4:201-203
71. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2759

72. Sackett DL, Rosemberg WM, Gray JAM, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
73. Harenberg J. Pharmacology of low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16(suppl): 12-8
74. Huang ZF, Wun TC, Broze GJ Jr. Kinetics of factor Xa inhibition by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem* 1993; 268: 2650-5
75. Sobel M, McNeill PM, Carlson PL, et al. Heparin inhibition on von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1991; 87: 1787-93
76. Jorge de Roumeuf C, Mazurier C. Heparin binding assay of von Willebrand factor (vWF) in plasma mileu. *Thromb Haemost* 1993; 69: 436-40
77. Pharmacological and Clinical Evidence for the Use of Low-Molecular-Weight Heparins in Acute Coronary Syndromes Guido Aranha Rosito, Otávio Berwanger da Silva, Jorge Pinto Ribeiro Porto Alegre, RS – Brazil
78. Pharmacological and Clinical Evidence for the Use of Low-Molecular-Weight Heparins in Acute Coronary Syndromes Guido Aranha Rosito, Otávio Berwanger da Silva, Jorge Pinto Ribeiro Porto Alegre, RS – Brazil
79. Montalescot G, Philippe, Annick A, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998; 98: 294-9
80. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330–1335)
81. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM. et al.Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:148–152
82. Brenner B, Bar J, Ellis M,et al.Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the LIVE-ENOX study. *Fertil Steril* 2005;84:770–773
83. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E,et al.Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: a retrospective study of 111 con-secutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127:73–78
84. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI,et al.The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vivo. *Thromb Haemost* 1998;80:413–417
85. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, Wolf H. Lack of antifactor Xa activity in umbilicalcord vein samplesafter subcutaneousadministration ofheparin orlow molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis*1993;23:314–320
86. Adam SS, Key NS, Greenberg CS (March 2009). ["D-Dimer antigen: current concepts and future prospects"](#). *Blood* **113** (13): 2878–2887. [doi:10.1182/blood-2008-06-165845](#). [PMID 19008457](#)

87. Suzuki T, Distant A, Eagle K (2010). "Biomarker-assisted diagnosis of acute aortic dissection: How far we have come and what to expect". *Current Opinion in Cardiology* **25**(6): 541-545. doi:[10.1097/HCO.0b013e32833e6e13](https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32833e6e13). PMID [20717014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20717014/)
88. Ranasinghe AM, Bonser RS (2010). "Biomarkers in Acute Aortic Dissection and Other Aortic Syndromes". *Journal of the American College of Cardiology* **56** (19):1541. doi:[10.1016/j.jacc.2010.01.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.076) PMID [21029872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21029872/).
89. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; **29**:125-130
90. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia, Is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;**80**:566-569
91. Van Wersch JWJ, Ubachs JMH. Blood coagulation and fibrinolysis during normal pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;**29**:45-50.
92. Giavarina D, Mezzana G, Dorizzi RM, Soffiati G:Reference interval of D-Dimer in pregnant women. *Clin Biochem* 2001;**34**:331-333
93. ([Reference Values During Pregnancy](http://www.perinatology.com) at perinatology.com. Retrieved October 2014
94. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism [Comment]. *Thorax*2003;**58**:470-483
95. Kline JA, Jones AE. Availability of technology to evaluate for pulmonary embolism in academic emergency departments in the United States. *J Thromb Haemost*2003;**11**:2240-2242
96. Jeffrey A. KlineGinger W. Williams and Jackeline Hernandez-Nino D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed *Clinical Chemistry*May 2005 vol. 51 no. 5 825-829
97. Mirela Miraçi, Farmakoekonomia-vështrime panoramike
98. [Research Methods Knowledge Base](http://www.researchprotocols.org)
99. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *Br J Obstet Gynaecol* 2011;**118**:1-203
100. Drife J. Thromboembolism. *Br Med Bull* 2003;**67**:177-90
101. Fiedler K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res.* 2004;**9**:207–214. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)]),
102. Gautam N. Allahbadia,Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) in Women with Repeated Implantation Failure *J Obstet Gynaecol India.* 2012 Aug; **62**(4): 381–383. Published online 2012 Oct 13. doi: [10.1007/s13224-012-0308-8](https://doi.org/10.1007/s13224-012-0308-8)
103. M.S.Kutuk, A Terzioglu, M.T.Ozgun, S.Uludag, M.Dolanbay, M.Tas, A A critical analysis of low molecular weight heparin use during pregnancy in a tertiary referral centre, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, February 2014; **34**: 131–134
104. Assessment of the Thromboembolic Risk and Anesthetic Particularities in Pregnant women with Hereditary Thrombophilia, phd thesis, Craiova 2012.

105. Roeters van Lenep, E Meijer, F.J.C.M Klumper, J.M.Middeldorp, K.W.M.Bloemenkamp, S.Middeldorp, Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium: is it effective?, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Volume 9, Issue 6](#), pages 1272–1273, June 2011
106. Anna Sandstrom, Sven Cnattingius, Anna-Karin Wikstrom, Olof Stephansson, Anastasia N Ilidou, Doi:10.1371/journal.pone.2015
107. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in highrisk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39–43
108. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996; 87:380–3
109. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237–45.
110. Rozanski C, Lazo-Langner A, Kovacs MJ. Prevention of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy in women with a past history of VTE. *Blood* 2009; 114: 1217–8.)
111. Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T, Bergqvist A, Hedner U. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:90-94
112. Badaracco MA, Vessey MP. Rrecurrence of venous thromboembolic disease and use of oral contraceptives. *BMJ* 1994; 1:215-217
113. Bremme K, Lind H, Blomback M. The effect of prophylactic heparin treatment on enhanced thrombin generation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:78-83
114. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14:127-141
115. Brandt P. Observations during the treatment of antithrombin-III deficient women with heparin and antitrombin concentrate during pregnancy partition, and abortion. *Thromb Res* 1981; 22:15-24
116. Casele H, Haney EI, James A, et al. Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1109–1113
117. Nancy L. Shapiro, PharmD, Michelle A. Kominiarek, Edith A. Nutescu, Aimee B. Chevalier and Judith U. Hibbard, Dosing and Monitoring of Low Molecular Weight Heparin in High-Risk Pregnancy: Single Center Experience
118. Gyamfi C, Cohen R, Desancho MT, Gaddipati S. Prophylactic dosing adjustment in pregnancy based upon measurements of anti-factor Xa levels. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18:329–31

119. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Ondreyco SM. A protocol for the use of enoxaparin during pregnancy: results from 85 pregnancies including 13 multiple gestation pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost.*2005;11:171–81
120. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG.* 2002;109:1020–4.
121. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*2008;11(4):246–253
122. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Haddad S, Lanir N, Ben-Ami M. The effect of thrombophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *BJOG.* 2000;107:415–419
123. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2002;55:163–180. doi: 10.1016/S0165-0378(01)00144-9. Review
124. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Regan L. Pre-pregnancy thrombophilic abnormalities are associated with subsequent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2000;15:168
125. Tulppala M, Viinikka L, Ylikorkala O. Thromboxane dominance and prostacyclin deficiency in habitual abortion. *Lancet.* 1991;337:879–881
126. <http://www.epidemiology.ch/history/papers/doll-paper>.
127. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with Low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-607
128. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304
129. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-681
130. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med*1996;334:682-687
131. Mark Levine., Michael Gent., Jack Hirsh., Jacques Leclerc., David Anderson., Jeffrey Weitz., Jeffrey Ginsberg, Alexander G. Turpie, Christine Demers, Michael Kovacs, William Geerts, Jeanine Kassis, Louis Desjardins., Jean Cusson., Moira Cruickshank., Peter Powers, William Brien, Susan Haley, B.Sc., and Andrew Willan, *N Engl J Med* 1996; 334:677-681 [March 14, 1996](#), A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Administered Primarily at Home with Unfractionated Heparin Administered in the Hospital for Proximal Deep-Vein Thrombosis

132. Hull RD, RAskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326:975-
133. Vincenza Snow; Amir Qaseem, Patricia Barry, E. Rodney Hornbake, Jonathan E. Rodnick, Timothy Tobolic, Belinda Ireland, Jodi B. Segal, Eric B. Bass, Kevin B. Weiss, Lee Green; Douglas K. Owens, and the Joint American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism\*Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians
134. Alex C. Spyropoulos, Joe Kardospam Vigal, Outcomes Analyses of the Outpatient Treatment of Venous Thromboembolic Disease Using the LMÉH Enoxaparin in a Managed Care Organization, *Journal of Managed Care Pharmacy*, July/August 2000, 298-304
135. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, Krishnan JA, Streiff MB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs
136. Koopman MMW, Pi-andoni P, Piovela F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-87
137. Goldhaber SZ, Morrison RB, Diran LL, et al. Abbreviated hospitalization for deep venous thrombosis with the use of ardreparin. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2325-28
138. Hanison L, McGinnis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2001-03

**Abstrakt**

Terapia antikoaguluese është e indikuar në disa gjendje të caktuara gjatë periudhës së shtatzënisë: sëmundje tromboembolike venoze, rreziqe trombotike të cilët mund të shkaktojnë trombofili si dhe tek të sëmurët me proteza mekanike të valvulave të zemrës. Qëllimi i këtij studimi është: analizimi dhe vlerësimi i përshkrimit racional dhe irracional i antikoaguluesve, respektivisht heparinës me masë molekulare të ulët në gratë shtatzëna në Tetovë, si dhe qyteteve dhe fshatrave të cilët gravitojnë në Spitalin Klinik të Tetovës dhe krahasimi i kostos së trajtimit spitalor dhe atij ambulatorgjatë katër viteve; dy vite trajtim spitalor dhe dy të tjera trajtim ambulator. Informacioni i grumbulluar dhe analizuar do të duhej t'ju shërbejë personave të autorizuar (përfshirë këtu Byronë e barnave, Fondin e Sigurimit Shëndetësor të Republikës së Maqedonisë), mjekve, infermierëve, gjinisë femërore dhe në veçanti grave shtatzëna.

Përshkrimi racional në shtatzënat e hospitalizuara dhe ambulatore është vlerësuar duke i krahasuar të dhënat me udhëzuesin nacional. Këto të dhëna janë mbledhur, dokumentuar dhe përpunuar duke përdorur metoda të përshtashme statistikore.

Rezultatet konfirmojnë përshkrim irracional të antikoaguluesve, përdorim në raste të shumta kur nuk ka pasur nevojë për përshkrimin e tyre.

***Fjalët kyqe:** heparina me masë molekulare të ulët, përshkrim irracional, shtatzëna amulatore/të hospitalizuara*

**Abstract**

Anticoagulant therapy is indicated in certain conditions during pregnancy: thromboembolic vascular disease, thrombotic risk of thrombophilic and mechanical heart valve patients. The aim of this study is to: analyze and evaluate the rational and irrational prescription of anticoagulants, respectively low molecular weight heparins in pregnant women in Tetovo, as well as towns and villages that gravitate at the Clinical Hospital of Tetova and to compare the cost of hospital treatment and ambulatory for four years; two years of hospital treatment and two other outpatient treatment. The collected and analyzed informations should serve the authorized persons (including the Bureau of Medicine, the Health Insurance Fund of the Republic of Macedonia), doctors, nurses, women and especially pregnant women.

The rational description of hospitalized and outpatient pregnancies is estimated by mapping data with the national guide. These data are collected, documented and processed using appropriate statistical methods.

The results confirm the irrational description of anticoagulants, used in many cases when there was no need for their description.

***Key words:** low molecular weight heparins, irrational prescription, hospitalized/outpatient treatment*