



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

PËR MBROJTJEN E GRADËS SHKENCORE “DOKTOR”

“PËRCAKTIMI I KOHËS SË VDEKJES”

UDHËHEQËS SHKENCOR

Prof. Asoc. Dr. Admir Nake

DOKTORANT

Gjergji Syko

TETOR 2022

Mirënjohje

Mirënjohje të pafundme për të gjithë ata, që gjatë kësaj periudhe më kanë mbështetur për finalizimin e këtij punimi shkencor, i cili shënon përfundimin e një etape tjetër shumë të rëndësishme dhe sfiduese në karrierën time. Përfundimi me sukses i këtij rrugëtimi, u arrit falë ndihmës dhe inkurajimit të familjes sime të shtrenjtë, burimit të pashtershëm të gëzimit të jetës sime.

Mirënjohje të veçantë për Dekanen e Fakultetit të Shkencave Mjekësore Teknike, Prof. Asoc. Dr. Ilirjana Zekja, si dhe për Udhëheqësin Shkencor, Prof. Asoc. Dr. Admir Nake për mbështetjen, forcën dhe motivimin që më ka dhënë, për përkushtimin e tij, përgjatë të gjithë kohëzgjatjes së punimit të këtij disertacioni, deri në përfundim të tij.

PËRMBAJTJA

PJESA I

KONCEPTI TEORIK I PËRCAKTIMIT TË KOHËS SË VDEKJES

Kreu I

Hyrje.....	7
1. Qeliza Eukariote.....	9
1.1. Struktura dhe funksioni qelizor. Metabolizmi, rrugët biologjike, reagimi qelizor nën veprimin e agjentëve sëmundjeshkaktues.....	9
1.2. Cenimi i proceseve të metabolizmit qelizor.....	10
1.3. Ndryshime qelizore biokimike krahas atyre morfologjike.....	10
1.4. Cilat janë dukuritë që ndodhin në nivel qelizor gjatë procesit të vdekjes.....	11
1.5. Përkufizime të vdekjes qelizore.....	11
1.6. Qasja dikotomike klasike vs qasja e sotme, larmi të vdekjes qelizore.....	13
1.6.1. Qasja klasike (dikotomike) e formave të vdekjes qelizore.....	13
1.6.2. Vitet e zbulimit dhe studimit të formave të vdekjes qelizore.....	14
1.6.3. Qasja moderne. Larmia e formave të vdekjes qelizore, me veçoritë kryesore.....	15
1.6.4. Zbulimet kronologjike dhe karakteristika të disa formave të vdekjes qelizore....	18
1.6.5. Larmia e vdekjes qelizore.....	19
1.6.6. Skemë kronologjike dhe karakteristika të disa formave të vdekjes qelizore.....	18
1.6.6.1. Tjetër skemë kronologjike e disa formave të vdekjes qelizore.....	18
1.6.6.2. Procesi i shqyrtimit të larmisë së vdekjes qelizore është dinamik, sfidant dhe i jashtëzakonshëm. Piroptoza si ilustrim.....	
2. Shenjuesit biologjikë referuar larmive të formave të vdekjes qelizore.....	20

Kreu II

3. 3. Karakteristikat e shndërrimeve indore dhe përshtatja qelizore.....	22
3.1. Hipertrofia, karakteristikat.....	22
3.2. Hipotrofia, karakteristikat.....	22
3.3. Atrofia, karakteristikat.....	22

3.4. Displazia, karakteristikat.....	23
3.5. Metaplazia, karakteristikat.....	23
3.6. Hiperplazia, karakteristikat.....	23
3.7. Shndërrimi kanceroz.....	23

Kreu III

4. Vdekja e organizmit dhe koha e vdekjes.....	25
4.1. Diagnoza e vdekjes.....	25
4.2. Ekipe të urgjencës mjekësore dhe “Recognition of Life Extinct” (ROLE).....	25
4.3. Këqyrja e kufomave dhe metodat klasike dhe moderne.....	26
4.3.1. Këqyrja klasike e kufomës.....	26
4.3.1.1. PMI-Postmortem Interval.....	26
i. Stadi i menjëhershëm.....	27
4.3.1.1.1 Intervali postmortem i hershëm.....	27
4.3.1.1.1.a Algor mortis.....	27
4.3.1.1.1.b Rigor mortis.....	27
4.3.1.1.1.c Livor mortis.....	28
4.3.1.1.4 Si ndikon mjedisi në dekompozimin e trupit	29
4.3.1.1.4.a Stadi i dekompozimit dhe koha e vdekjes.....	30
4.3.1.1.4.b Ushqimi në stomak.....	31
4.3.2. Hulumtimet laboratorike klasike dhe moderne.....	31
4.3.2.1. Kaliumi si kation i pazëvendësueshëm ekstraqelizor.....	31
4.3.2.2. Kaliumi në lëngun vitreal dhe koha e vdekjes.....	31
4.3.2.3. Ndryshime të treguesve biokimikë në gjakun e kufomës.....	31
4.4. Situata e mbikëqyrjes klasike të një autopsie.....	32
4.5. Metodat moderne të vlerësimit të rrugëve brendaqelizore dhe format e vdekjes qelizore.....	33

PJESA II

Kreu IV

5. Pjesa aplikative e studimit.....	35
5.1. Qëllimi i studimit.....	35
5.2. Objektivat e studimit.....	35
5.3. Hipoteza e studimit.....	35
5.4. Materiali dhe metoda.....	36
5.5. Rezultatet e studimit.....	36

5.5.1 Ndarja sipas gjinisë e 200 rasteve studimore.....	36
5.5.2 Ndarja sipas grupmoshave e 200 rasteve studimore.....	37
5.5.3. Ndarja sipas grupmoshave e shkaktarëve të aksidentëve automobilistike.....	38
5.5.4. Asfiksitetë sipas natyrës së shkaktarit.....	38
5.5.5. Ndarja sipas diagnozave ose grup diagnozave të shkaqeve primare të vdekjes.....	39
5.5.6. Rezultatet e përpunimit të të dhënave referuar shifrave të Komisarariatit të Policisë Tiranës 2013-2022.....	41
5.5.7. Kërkesa për ekzaminim për alkoolin dhe prania e tij në 200 rastet e studiuara...43	
5.5.8 Të dhënat sasiore të alkoolit në 200 rastet tona studimore.....	44
5.5.9. Ndarja sipas faktit nëse lëkura është e zbehtë e ftohtë apo e zbehtë dhe të tjera...45	
5.5.10 Roli i njollave kufomore për përcaktimin e kohës së vdekjes.....	45
5.5.11. Rezultatet me shenja të veçanta nga 200 rastet tona studimore studimore.....	48
5.5.12. Tabela me disa shenja të veçanta, që ndihmojnë ose jo në përcaktimin e shkakut ose kohës së vdekjes.....	48
5.5.13. Prania ose jo, shpeshtësia e variacioneve të shtangësisë kufomore të 200 kufomave.....	50
5.5.13. Larmia e ndërthurjes veçori të lëkurës dhe shtangësisë kufomore.....	51
5.5. Diskutim.....	52
5.5.1 Vdekje qelizore, vdekje e organizmit apo fati i qelizës si <i>contium</i>	52
5.5.2. Këqyrja e jashtme e kufomës, metoda e vjetër apo ende aktuale?.....	53
5.5.3. Pse ky variacion moshor.....	53
5.5.4. Shkaqet kryesore të vdekjes ndihmojnë në përcaktimin e kohës së vdekjes.....	54
5.5.4.1 Pse kaq shumë moshë aktive? Po raste spitalore? Mbytja? Vetëvraska?.....	54
5.5.4.2 Domosdoshmëria e ekzaminimeve laboratorike.....	54
5.5.4.3 Alkooli si problem i shëndetit publik dhe mjekësisë ligjore e laboratorike.....	55
5.5.4.4 Pse alkooli hedh dritë dhe për kohën e vdekjes.....	55
5.5.4.5 Pse alkooli një problem ekipesh multidisiplinare.....	55
5.5.4.6 Asfiksia dhe vetëvrasket.....	55
5.5.4.7 Prania e monoksidit të karbonit.....	56
5.5.4.8 Prania e drogave dhe barnave psikotrope.....	56
5.5.4.9 A orientojnë shenjat klasike? Të rëndësishme apo shumë të rëndësishme?.....	56

5.5.4.10 Shenja të përgjithshme apo dhe shenja tipike, të rralla dhe të veçanta.....	57
5.5.4.11 Autopsitë fetomortem, foshnjat e braktisura.....	57
5.5.4.12 A kanë rol ekzaminimet laboratorike klasike apo moderne.....	57
5.5.4.13 Mjekësia moderne laboratorike dhe imazherike dhe mjekësia ligjore.....	57
5.5.4.14 Mjekësia moderne dhe mundësia për algoritme dhe modele të regresionit linear dhe jolinear.....	58
5.5.4.15 Roli i larmisë së formave të vdekjes qelizore.....	59
5.5.4.16 Vdekja dhe studimet <i>postmortem</i> si <i>continuum</i> i jetës dhe në shërbim të saj.....	60
5.6 Kufizimet e studimit.....	61
6. Përfundime.....	62
7. Rekomandime.....	64
8. Literatura.....	65
9. Abstrakt.....	74

Hyrje

Fati i qelizës, apo transformimet e saj janë objekt i studimeve, jetësore, hulumtimeve shkencore, por edhe gjatë procesit të vdekjes apo dhe postmortum, prej shekujsh.

Referuar studimeve të shumta, sot, fati i qelizës shihet si një *continuum* dhe fati qelizor, indor apo i organeve dhe organizmit *postmortum* janë objekt i mjekësisë ligjore, ku ndryshime të caktuara na orientojnë për kohën e vdekjes dhe për rrjedhojë gjetjen e shkakut, duke qenë një kontributor në emër të jetës dhe ligjshmërisë. Qyshse u theksua se, ndryshimet biokimike shfaqen para ndryshimeve strukturore, mjekësia ligjore moderne shfrytëzon të dhëna specifike indore apo dhe të gjakut, apo ndërveprimin me mjedisin (insektet p.sh.), për të ndihmuar jo vetëm në përcaktimin e kohës së vdekjes por edhe në gjetjen e shkakut të vdekjes, (p.sh: vdekja nga monoksidi i karbonit, nëpërmjet pranisë dhe peshës specifike, të varianteve të hemoglobinës, si metHb, CO-Hb, etj.), nëpërmjet pulsoksimetrave specifike.

Thellimi në tipat e ndryshëm të vdekjes apo përshtatjes qelizore dhe paraprirja me rrugë karakteristike biokimike, të vërejtura më mikroskop elektronik por dhe me forma të tjera të përparuara të teknologjisë apo mjekësisë eksperimentale, sjell në fokus rrugën e kaspazave për apoptozën, rolin e aneksinës 5 apo Bcl-2, si dhe tregues të tjerë të rinj që mund të shërbejnë si tregues të nekroptozës (necrostatina-1, beta-galaktozidaza), piroptozës (IL-1 beta, TNFalfa, IL-18), erebozës, si dhe më shumë se një dyzinë të formave të vdekjes qelizore me specifikat e veta intraqelizore biokimike dhe morfologjike, etj, krahas nekrozës klasike që shoqërohet me ngjarje inflamatore, ku krahas morfologjisë janë treguesit inflamatorë dhe jo vetëm, që vlerësohen dhe maten si tregues laboratorikë të statusit qelizor, indor dhe të organizmit.

Ndërthurja e këtyre treguesve të rinj, klasike me të dhënat morfologjike klasike mikroskopike, si dhe makroskopike, do të nxirrte në pah algoritme të reja si për ecurinë *disease*, sëmundje të ndryshme me ecuri të ngadaltë si ateroskleroza, apo dhe ato që japin infarkt, por edhe më vlerësimin e *continuumit* qelizor, deri në pikën e pakthyeshme drejt vdekjes si dhe ngjarjet pas vdekjes dhe hedhjen dritë mbi shkaqet e vdekjeve në aspektin ligjor, por edhe në përpjekjet e njerëzimit për të mbrojtur shëndetin, luftuar sëmundshmërinë dhe rritur jetëgjatësinë.

Përcaktimi i kohës së vdekjes nëpërmjet të dhënave që mund të marrim nga parametra të ekuilibrit acido-bazik të gjakut *postmortem* apo dhe hulumtimit të elektroliteve si K⁺, apo prania e laktateve, janë një qasje tjetër e rëndësishme për të hulumtuar kufomën me qëllim përcaktimin e kohës së vdekjes apo shkakut të vdekjes.

Mbetet me një rëndësi unike përcaktimi i K⁺ në lëngun vitreoz, për vetë karakteristikat e të cilit ka një korelacion drejtvizor mes vlerave të tij dhe kohës së vdekjes, ditën e parë apo dhe deri 5 ditët e para të jetës. Më tej, kjo marrëdhënie është e regresionit jolinear.

Algoritme të ndryshëm ekzistojnë për përcaktimin e kohës së vdekjes, duke gjetur si instrument përcaktimin e peshës specifike të determinantëve domethënës.

Karakteristikat klimaterike mesdhetare dhe veçori të natyrës së vdekjes, vrasjes apo vetëvrasjes, janë pjesë e rëndësishme shqyrtuese e peshës specifike të tyre.

Risia jonë është këndvështrimi i vdekjes që tek vdekja qelizore dhe pse jo dhe organelore, duke patur parasysh hopin e madh të sotëm mbi variantet e shumta biopatologjike të vdekjes qelizore, studiuar me aparate dhe metoda të teknologjisë më të fundit, si mikroskopia elektronike etj, të cilat në mënyrë klasike kanë qenë vetëm 2 (dy), kurse sot janë të paktën 16 (gjashtëmbëdhjetë) të tilla, deri tek erebioza e studiuar në 2022 dhe vdekja Cu++, vartëse e studiuar po ashtu vitet e fundit.

Ky hop i studimit të larmisë së vdekjes qelizore është mjaft i rëndësishëm dhe surprizues, por ndërkohë është dhe një sinjal për qasje krejt të reja në përcaktimin e kohës së vdekjes dhe nxjerr në pah faktin se, është e pamundur të ekzistojë vetëm një ekuacion me formën e regresionit linear apo jolinear, sesa një mori qasjesh ngjashëm me trajtimin apo qëndrimin mjekësor të mjekësisë moderne, pra një ndërthurje midis mjekësisë së personalizuar dhe asaj *evidenced based medicine*.

Nga ana tjetër, shumë e rëndësishme të fokusohemi dhe të theksojmë se, pavarësisht zhvillimeve të vrullshme teknologjike dhe në hulumtimin e ngjarjeve subqelizore do të argumentojmë se këqyrja e jashtme e kufomës me elementet e veçantë morfologjike të saj, si njollat kufomore, shtangësa kufomore, të dhënat e lëkurës apo të dhëna të tjera specifike, si shenja *Brixh* apo përqendrimi plazmatik i alkoolit janë të pazëvendësueshme jo vetëm për përcaktimin e shkakut apo rrethanave dhe shkaqeve të vdekjes por edhe kohës së vdekjes, në fazën absorbtive, apo të eliminimit.

Ne do të theksojmë dhe rëndësinë e një këndvështrimi më të thelluar dhe më të fuqishëm, duke i dhënë rëndësi dhe një qasjeje teorike, shfrytëzuar të dhënat e fundit imazherike dhe laboratorike, por do të ndalemi tek të dhënat e vyera që jep autopsia, konkretisht tek të dhënat e këqyrjes së jashtme kufomore, në përcaktimin e kohës së vdekjes, nga selektimi rastësor i 200 autopsive ndërmjet 400 prej tyre.

Kreu I

1. Qeliza Eukariote

1.1 Struktura dhe funksioni qelizor. Metabolizmi qelizor. Rrugët biologjike. Reagimi qelizor dhe shndërrimet e saj nën veprimin e agjentëve sëmundjeshkaktues.

Qeliza eukariote realizon ciklin e saj jetësor nëpërmjet mbajtjes aktive të proceseve jetësore duke konservuar dhe shfrytëzuar burime energjetike si ATP, GTP, NADPH, NADH. (15,16, 17,118,119,131,144). Burimet energjetike vijnë ose me rrugë edogjene ose me rrugë ekzogjene, si rezultat i nutrientëve që ne marrim ose konservojmë, (15,16,17,118,119,131,144). Proceset e zbrërthimit të substancave kryesisht shoqërohen me çlirim energjie, dhe ato metabolike me akumulim energjitik, duke vendosur një ekuilibër të brendshëm që quhet homeostazë, dhe që në thelb është një dinamikë ekuilibri mes anabolizmit dhe katabolizmit. Pikërisht tërësia e proceseve anabolike dhe atyre katabolike nënkuptojnë atë që ne e quajmë metabolizëm qelizor, (119).

Metabolizmi qelizor ka në thelb metabolizmin e komponentëve organikë si proteina, karbohidrate, yndyrna, ose dhe përbërësve të ndërmjetëm si lipoproteina, glikoproteina, etj. (15,16,17,118,119,131,144). Metabolizmi i karbohidrateve realizohet nga rrugët metabolike si glikoliza, glikogjeneza, neoglikogjeneza, cikli Kori, cikli alaninë-piruvat, duke pasur së pari rol energjitik, por edhe strukturor, (15,16,17,118,119,131,144). Metabolizmi i yndyrnave për analogji ka në thelb lipolizën, lipogjenezën por edhe shumë rrugë të ndërmjetme, (15,16,17,118,119,131,144).

Proteinat janë thelbi i jetës, dhe kanë attribute të rëndësishme strukturore, funksionale. Këto rrugë qelizore prodhojnë substrate të ndryshme të dobishme për proceset jetësore dhe për strukturat qelizore në organizëm, por edhe për prodhimin energjitik, i cili shkon edhe për nxehtësi, lëvizje, punë muskulare, por edhe për ekzistencën e gjallë të qelizës, (15,16,17,118,131,144). Rrugët e shumta biologjike kanë sjellë përpjekje serioze për t'i përfshirë ato në një hartë, apo në "*pathways*" (shtigje biologjike) ku të jenë të përfshira të gjitha reaksionet e mundshme për qeniet e gjalla, (16,144). Ato sot gjenden në atë që quhet Kegg Map, kurse interesante është studimi i Yasko pathways, ku cenimi i subtrateve apo kofaktorëve, apo pamjaftueshmëri të caktuara enzimatike përfundojnë ose derivojnë me leziona apo patologji të caktuara, (16,144). Njohja e tyre shërben si instrument për gjetjen e terapive apo treguesve laboratorikë, (16,81,82,83,144). Proceset jetësore sjellin dhe dëmtime qelizore, si rezultat i dëmtimit të "agresorëve" të jashtëm apo dhe prirjeve gjenetike, ose janë të cënuara që në ngjizje, apo që në lindje, (131,133,144). Ndaj krahas strukturës dhe funksioneve jetësore qelizore, rrugëve metabolike, në kushte fiziologjike, studime të panuërta dhe hulumtimi njerëzor ka qenë dhe në rastet ecënimi strukturor ose funksional qelizor, (131, 133, 144).

1.2. Cenimi i proceseve të metabolizmit qelizor

Cenimi i proceseve të metabolizmit qelizor vjen për këto shkaqe:

- a) nga mekanizma qelizore të dëmtuar që në nisje (jeta embrionale, anomalitë gjenetike), psh: anomali të faktorëve të rritjes apo diferencimit, që në jetën embrionale (117, 131, 133, 135);
- b) nga veprimi i mekanizmave autoimunë (psh: dukuria e NET-ozis), (64, 65, 66, 67, 68, 69,70);
- c) veprimi dëmtues i mikrobeve të ndryshme patogjene si stafilkoku, streptokoku, hemofilues influenze, helikobakter pilori, apo viruseve si HIV/AIDS, hepatiti B, hepatiti C, duke patur një tropizëm viral për një epitop apo organ të caktuar, (44,134, 136);
- d) alkooli ose substanca toksike si ntrozokomponimet, aflatoksina, mishi i kuq (134,136);
- e) veprimi i pluhurave apo ndotjeve të ndryshme të ajrit (p.sh: shiu acid, CO, NO, NO₂, SO₃, pjesëzat e njohur si PM) (140,141,142,143);
- f) rrezatimeve të dëmshme diellore apo radioaktive, (125);
- g) dëmtimit persistent ndaj ADN dhe shmangies së mekanizmave të mbrojtjes qelizore, në rastin e shndërrimit kanceroz, (146,145,144).

Shpeshherë mekanizmat e shndërrimit qelizor, apo të dëmtimit qelizor, dhe organor kërkojnë veprimin e më shumë se një faktori, duke sjellë sëmundje që janë multifaktoriale, me faktorë predispozues gjenetikë, shpërthyes mjedisore, apo socialë individualë, (119,130, 142,144,147).

1.3. Ndryshime qelizore biokimike krahas atyre morfologjike

Virhovi ishte i pari ai që theksoi se ndryshime biokimike fillojnë para se të shfaqen ndryshime morfologjike. Që prej atëherë deri më sot, theksohen 4 mekanizmat bazë të dëmtimit qelizor, që kanë në thelb aspektin energjetik dhe strukturor:

- a) Ulja e prodhimit energjetik, ATP;
- b) Ndryshimi i përshkueshmërisë qelizore (homeostazës qelizore);
- c) Shkëputja, ose mosrealizmi i rrugëve normale patologjike, sidomos sinteza e proteinave;
- d) Dëmtimi i ADN (147, 46, 47).

Qeliza ka këto mundësi për përgjigje që janë: a) dëmtimi i kthyeshëm apo shërimi, b) përshtatja, c) dëmtim i rikthyeshëm dhe d) dëmtim i parikthyeshëm. Për rrjedhojë, qëndrimi ndaj shndërrimit qelizor e cila qëndron mes situatave shëndet-sëmundje, shëndet-sëmundje-shërim, shëndet-sëmundje-vdekje, në fakt kushtëzon qëndrimin ndaj sëmundjes dhe shërben për gjetjen e mjeteve terapeutike, apo pse jo sot tek inteligjenca artificiale apo robotika, (148). Pra siç referonte shpesh dhe Prof. Fatos Harito, *duke studiuar vdekjen në i shërbejmë jetës*.

1.4. Cilat janë dukuritë që ndodhin në nivel qelizor gjatë procesit të vdekjes

Biem dakord që vdekja qelizore dhe e organizmit në përgjithësi nuk është proces pikëzor por një proces, që sot mund të hulumtohet si në nivelin e organizmit i cilim në mënyrë aksiomatike pranohet se kalon në procesin lindje, rritje, sëmundje ose grup sëmundjesh, vdekje, në më të shumtën e herës, ose mund të kalojnë në procesin lindje, rritje, senilitet, vdekje në rastin më të mirë, (93).

Së pari, duhet të qartësojmë faktin se, kur një qelizë hyn në procesin e vdekjes qelizore? (149).

Së dyti, duhet të qartësojmë fatin e qelizës, pra ajo hyn në procesin e vdekjes apo ka dhe forma të tjera që hasen si fiziologjikisht ashtu dhe në procesin disease? (119,130,15,16,17). Më tej duhet të ritheksojmë përkufizimin e vdekjes së organizmit dhe a është kjo gjithmonë e qartë?

1.5. Përkufizime të vdekjes qelizore

Vdekja qelizore mund të klasifikohet sipas aspekteve morfologjike(që mund të jenë apoptotike, nekrotike, autofagike ose të lidhura me mitozën, kritereve enzimologjike me ose pa përfshirjen e nukleazave, ose klasave të dallueshme si proteazat, si kaspazat, kalpaina, katepsinat dhe transglutaminazat, aspekte funksionale të programuara, fiziologjike ose patologjike, ose karakteristika imunologjike, imunogjenike ose joimunogjenike.

NCCD rekomandon kriteret edhe në këto tabela, referuar literaturës (20, 21, 23, 24, 25, 37, 38, 93, 149).

(Molecular or morphological criteria to define death cell) (149).

Humbja e integritetit membranor	Membrana qelizore zërthehet dhe rezulton në humbje të integritetit qelizor	(IF) Mikroskopi
Fragmentimi qelizor	Qeliza përfshi nukleusin e saj, përfundon me një fragmentim të plotë, në trupa diskretë (referuar truoave apoptotikë)	(IF) Mikroskopi, FACS(fluorescence activated cell sorter) Përcaktimi sasior i eventeve hipodiploide(sub G peak)
Gllabërimi nga qeliza ngjitur	Trupi ose fragmentet e saj fagocitohen nga qelizat fqinje	(IF) Mikroskopia FACS Studime kolokalizuuese

Propozimi i pikës së pakthyeshme të vdekjes (20,21,23,24,25,37,93,149)

Aktivizimi klasik i kaspazave	Kaspazat ekzekutojnë një program apoptotik, edhe pse disa lloj vdekjesh janë kaspazë indipendente. Për më tepër kaspazat janë të përfshira në procese joletale të diferencimit dhe aktivizimit qelizor	Imunoblotting Kuantifikimi FACS, sipas substrateve flurogjenike dhe antitropave specifike
Dissipation of Delta ψm (përshkueshmëri mitokondriale transmembranore)	Delta ψ m e protraktuar paraprin MMP dhe vdekjen qelizore, megjithatë <i>dissipation tranzitor</i> nuk është gjithmonë vdekjeprurës	Kuantifikimi FACS me Teknkë kobalti Delta ψ m sensitive
MMP (përshkueshmëria membranore mitokondriale)	MMP complet rezulton në lirim të enzimave katabolike, ose aktivatoëve të këtyre enzimave, edhe pse përshkueshmëria parciale nuk rezulton me vdekje qelizore.	Kolokalizimi IF (imunofluoreshenca) Immunoblotting pas fraksionimit subqelizor
Ekspozimi PS (fosfatidilserina)	Ekspozimi PS në pjesën e jashtme të membranës plazmatike, shpesh është një event i hershëm i vdekjes qelizore, por mund të jetë i kthyeshëm. Ekspozimi PS ndodh dhe në aktivizimin e qelizave T pa vdekje qelizore	Kuantifikimi FAS i lidhjes së Anneksinës

Përcaktimi operativ i vdekjes qelizore, sidomos në studimet për kancerin (20,21,23,24,25,37,93,149).

Humbja e mbijetesës kologjenike	Kjo metodë nuk ndan vdekjen qelizore nga koha e gjatë ose arresti qelizor i pakthyeshëm	Clonogenic Assays (Analiza klonogjenike)
--	---	---

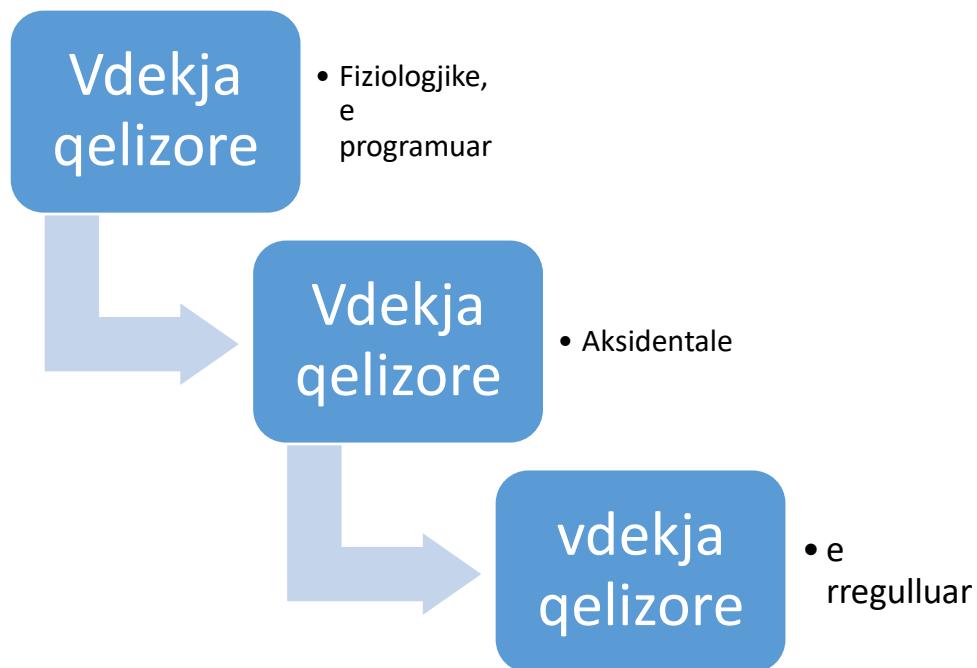
Vdekja qelizore është një proces që kalon nga faza e kthyeshme në fazën e pakthyeshme të ngjarjeve qelizore. Në pamundësi për të deklaruar qartë procesin biokimik, NCCD propozon që një qelizë duhet konsideruar e vdekur, nëse:

- a. Ka humbur integritetin membranor, gjë që konfirmohet nga ngjyruetit vitalë
- b. Qeliza përfshin bërthamën, fragmentohet dhe në truptha discrete, të cilët referohen si trupa apoptotikë dhe/ose fragmentet e saj janë “engulfed” by adjacent cells in vivo. ((20,21,23,24,25,37,93,149)

1.6. Qasja dikotomike klasike vs qasja e sotme, larmi të vdekjes qelizore

Nekroza ← Fati i qelizës, qasja klasike dikotomike → Apoptoza (1,2,88)

Vdekja qelizore mund të jetë e programuar, aksidentale dhe e rregulluar (149, 150, 151).



Ndërkohë një sërë mekanizmesh të imët diferencojnë ecuri prenekrotike ose variante le të themi të vdekjes qelizore, janë studiuar sidomos dekadat e fundit, radhitur në mënyrë kronologjike, si më poshtë dhe me karakteristikat përkatëse

1.6.1. Qasja klasike (1, 2, 3, 4, 5, 6, 31)

Fati i qelizës	Karakteristikat kryesore
Nekroza	Vdekje klasike nekrozë+inflamacion me 4 karakteristikat kryesore morfologjike të inflamacionit dhe çlirim të mediatorëve të inflamacionit që mund të maten, ndryshe të njohura si tregues të inflamacionit akut. Rritja e këtyre substancave që dalin në qarkullim ose në lëngjet biologjike, nënkupton matjen e tyre në laborator. Shembull tipik është matja e treguesve citototike të organeve ku ka

	ndodhur nekroza së bashku me tregues të inflamacionit, si proteina C reaktive, fibrinogjeni, eritrosedimenti me karakteristikat e tyre të shprehjes varësisht nga gjysëmjeta plazmatike
Apoptoza	Vdekje klasike e programuar, kondensim i bërthamës, fragmentim i ADN, truptha apoptotikë, kaspaza-3, kaspaza-8. Thellimi në studimin e apoptozës, theksom dhe zhvillimin e apoptozës jokaspazëvartëse. Rritja e stresit oksidativ mendohet si shkaku kryesor i apoptozës jokaspazëvartëse. Formohet kompleksi granzima A-retikulendoplazmatik.

1.6.2. Fati i qelizës dhe vitet e zbulimit dhe studimit

Tabela është ndërtuar referuar një numri të konsiderueshëm referencash pasqyruar në fund të punimit, (1,2,3,4,5,6,11,12,34,33,36,37,40,41,42,43,44,47,48,49,71,72,75,93,95,100,102,103,104,105,106,107,109,114,115,166).

Fati i qelizës	Vitet e zbulimit ose përshkrimit si terma
<ul style="list-style-type: none"> • 1. Nekroza • 2. Apoptoza • 3. Nekroptoza • 4. Piroptoza • 5. Erebioza • 6. Ferroptoza • 7. Entozis • 8. Autofagia • 9. Mitofagia • 10. Lisosomal cell death • 11. Degjenerimi Wallerian • 12. Shndërrimi kanceroz • 13. Onkoza • 14. NET-osis • 15. Copper mediated cell death • 16. Autosis • 17. Parthanatos • 18. Anoikis • 19. Alkaliptosis • 20. Oxeiptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 1.1858, përkufizimi i parë i nekrozës • 2.1972, përshkrimi i apoptozës, si term e gjejmë që në vitin 1914 • 3. 2005 Nekroptoza, u përmend për herë të parë si term • 4. Piroptosis si term u propozua në 2001 • 5.Erebioisis, u zbulua dhe termi u propozua në 2022 • 6. Ferroptosis, u propozua në 2012 • 7. Entosis, Overholtzer e përmend për herë të parë në 2007 • 8. Autofagia, u propozua si term në 1963 nga De Duve • 9. Mtofagia e zbuluar për herë të par tek yeasts

	<ul style="list-style-type: none"> • 10. Lizozomal cell death u propozua përherë të parë nga De Duve në 1974 • 11. I referohet Augustus Waller, 1850, ndërsa si rrugë e vdekjes qelizore u rikthye si term në 1990 dhe në vijim. • 12. Shndërrimi kanceröz ka një sërë mekanizmesh, përmendet por nuk është objekt i këtij studimi, sepse nuk kemi vdekje qelizore • 13. Onkosis, 1998, prelethal changes • 14. NET-osis, 2004 • 15. Copper mediated cell death, 2022 • 16. Autosis, Autosis, 2013, Na+, K⁺/ATP-azë regulated form of cell death • 17. Parthanatos, 2009 • 18. Anoikis (homeless), për herë të parë është zbuluar (përmendur) në 1993 • 19. Alkaliptosis, 2018, Ka veçori alkalinizimin që nxit vdekjen qelizore, vërejtur nga veprimi i JTC 801, një analgjezik. • 20. Oxeiptosis, 2018, radikalet e lira, nxitura nga viruset, induktojnë vdekjen qelizore nëpërmjet KEAPI dhe PGAM5, një rrugë jokanonike, e pavarur nga kaspazat
--	--

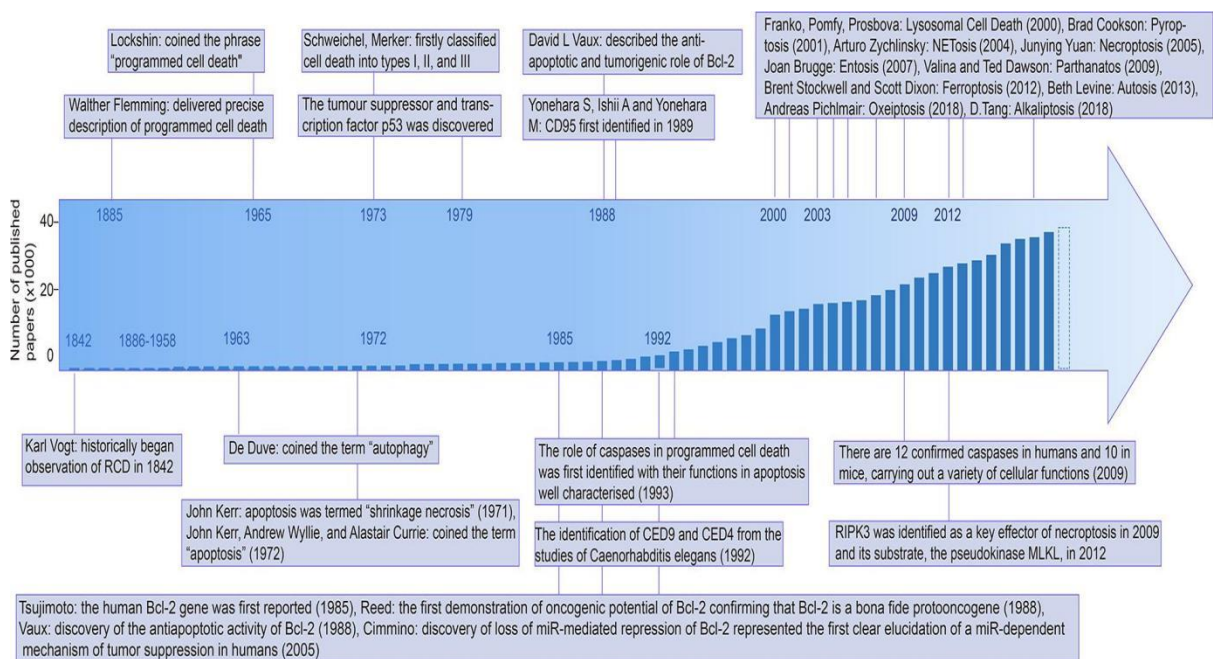
1.6.3. Qasja moderne me nje larmi formash të vdekjes qelizore zbuluar dekadat e fundit (1,2,3,4,5,6,166,11,11,12,34,33,36,37,40,41,42,43,44,47,48,49,71,72,75,93,95,100,101,102,103,104,105,106,107,109,114,115).

Fati i qelizës	Karakteristikat kryesore, qasjet e sotme dhe historike
<ul style="list-style-type: none"> • 3. Nekroptoza • 4. Piroptoza • 5. Ereboza • 6. Ferroptoza • 7. Entozis • 8. Autofagia • 9. Mitofagia 	<ul style="list-style-type: none"> • 3. rupturë e qelizave, përgjigje e imunitetit qelizor, çlirimi i përbërëseve brendaqelizorë, shkatuar nga Toll like receptors • 4. Përgjigje e vullshme inflamatore e vdekjes së programuar litike qelizore që ndodh më së shumti rezultati i përgjigjes miktobiale. • Karakteristika, IL1beta, Il-18 dhe caspaza -1, porët membranore plazmatike • 5. Karakteristike e turn over-it eneterocitar • 6. Varet nga akumulimi i hekurit dhe aktivizimi i lipideve perokside dhe stressit oksidativ dhe/ose ↓ potencialit antioksidant • 7. Vdekje jokanonike, kur një qelizë gllabëron një qelizë tjetër, dhe gjendet e vdekur tek qeliza host. (Komisioni i festës) • 8. Përgjigje vetësakrifikuese e elementëve qelizore për të shpëtuar qelizën, dhe në fillim është përshtatëse ndaj "urisë". Më tej nëse merr sinjale shtesë nga DIF-1 mund të induktojë vdekjen qelizore. • 9. Mitofagia është një formë e autofagisë me sakrifikim mitokondrial

<ul style="list-style-type: none"> • 10. Lisosomal cell death • Degjenerimi Wallerian • 12. Shndërrimi kanceroz • 13. Onkoza • 14.NET-osis • 15. Copper mediated cell death • 16. Autosis • 17. Parthanatos • 18.Anoikis (homelessness) • 19. Alkaliptosis • 20. Oxeiptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 10. Kur përbërësit e lizozomeve që janë enzima citolitike derdhen në qelizë me efekt vdekjen qelizore • 11. proces aktiv i degjenerimit retrograd të aksonit, prej një lezioni të nervave • 12. hiperplazi, imortalitet, invazion, TNM • 13. ↓ATP, iskemi, vdekje qelizore aksidentale • 14. Implikimi i ADN në mbrojtjen qelizore, dhe çlirimi i kromatinës së dekonduar, gjatë procesit të vdekjes qelizore • 15. 2022, ka shërbyer për të zbuluar dhe një rrugë të re të vdekjes qelizore, ende në studim së bashku me erebosis • 16. Vdekje qelizore utofagike, joapoptotike, karakterizohet nga rritja e hapësirës perinukleare, dhe fragmentimi i REP • 17. Parthanatos, më tepër është një rrugë biopatologjiek që jep vdekje qelizore • 18. Anoikis, është nxitja e apoptozës, nëpërmjet humbjes së kontaktit me qelizën fqinje duke humbur kontaktet me ECM • 19. Alkaliptosis, roli i ndryshimit të pH në vdekjen qelizore • 20. Oxeiptosis, radikalet e lira, nxitura nga viruset, indukojnë vdekjen qelizore nëpërmjet KEAPI dhe
---	--

	<p>PGAM5, një rrugë jokanonike, e pavarur nga kaspazat</p>
--	--

1.6.4. Zbulimet kronologjike dhe karakteristika të disa formave të vdekjes qelizore (149,150,151)

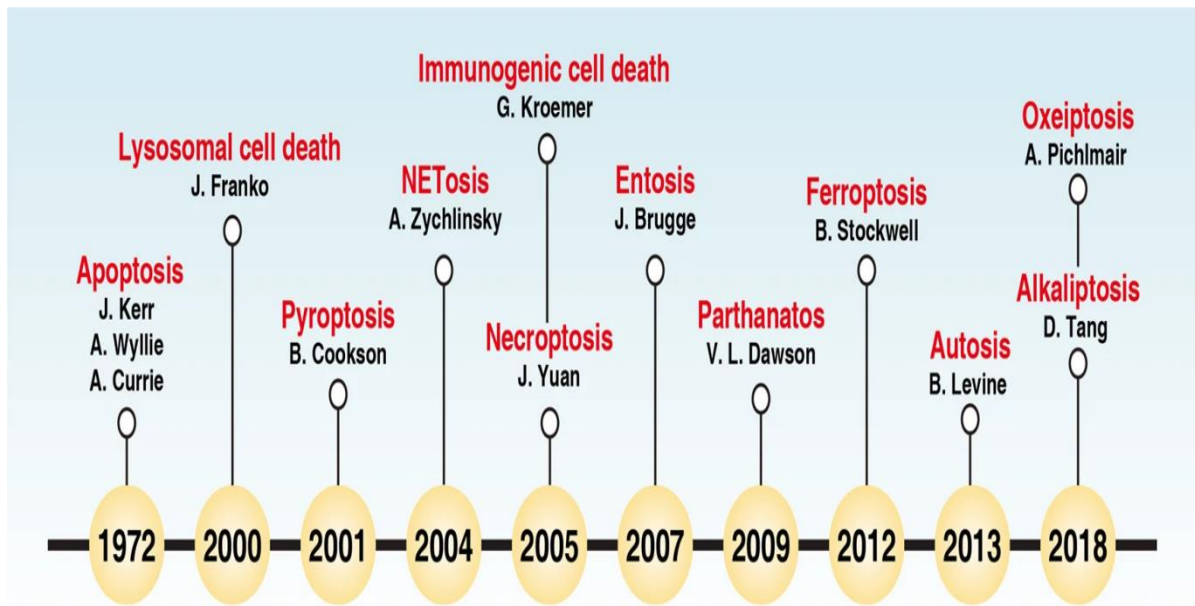


Bie në sy zbulimi i vullshëm i larmisë së formave të vdekjes qelizore pas vitit 1992.

Bie gjithashtu në sy, zbulimi i 12 kaspazave në qelizë. Zbulimi i ferropozës, piroptozës, alkaliptozës, oxeiptozës, autosis, parthanatos, në një interval shumë të shkurtër kohor.

Të gjitha këto studime mund të “përkthehen” në barna të reja të mundshme, për sëmundje autoimmune, kancerin etj., dhe ka ndodhur, si dhe në qasje të reja ndaj sëmundjeve, apo protokolleve të reja.

1.6.4.1. Zbulimet kronologjike të formave të vdekjes qelizore (149,150,151)



Referuar 3 tabelave dhe skemave të fundit, bie në sy dhe zbulimi i dy formave të vdekjes qelizore brenda një viti. Brenda 1 viti, konkretisht në vitin 2018, janë përmendur alkaliptozë dhe oxeiptozë dhe brenda vitit 2022 janë përmendur edhe 2 forma të tjera të reja të vdekjes qelizore, ereboza dhe vdekja qelizore me ndërmjetësimin e bakrit.

Kjo tregon dhe rëndësinë e jashtëzakonshme që këto studime kanë për shëndetin, sëmundjen, terapitë, jetëgjatësinë, studimin e vullshëm të tyre, pse jo edhe në këndvështrimin tonë edhe në ndihmën ndaj mjekësisë ligjore dhe shfrytëzimin e zhvillimeve teknologjike për studimet në nivel qelizor dhe subqelizor.

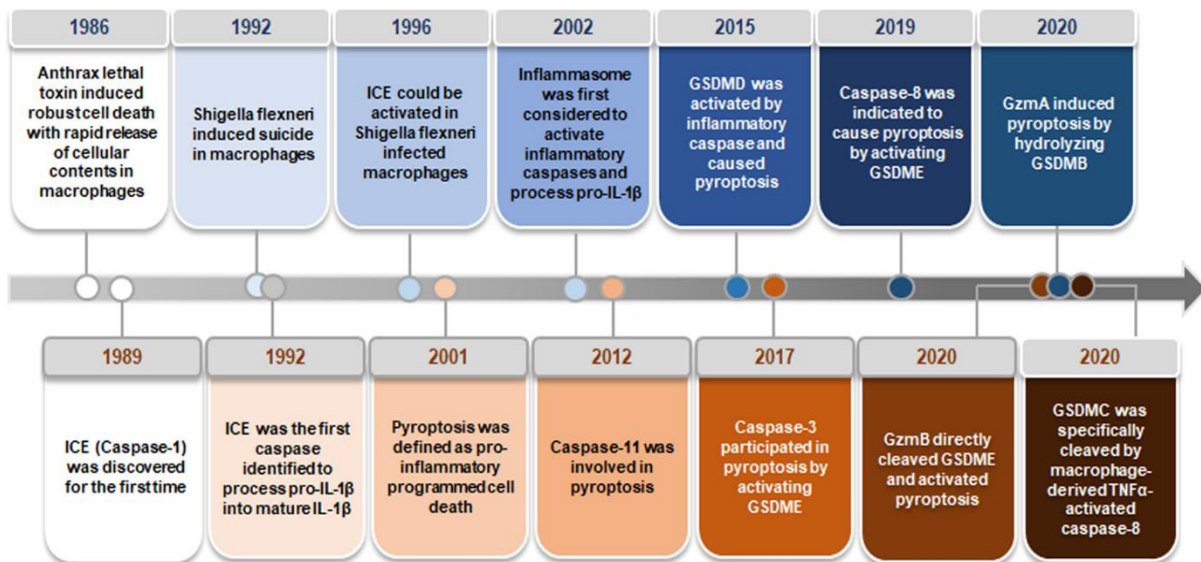
Sot qasja klasike dikotomike, apoptozë, nekrozë i ka lënë vendin qasjes diverse (larmisë), ku elementë të ndryshëm të makinerisë qelizore mund të përfshihen në procesin e vdekjes qelizore, duke hapur dritare të reja në të gjitha fushat e jetës, mjekësore dhe terapeutike sidomos.

1.6.5. Larmia e vdekjes qelizore

Procesi i shqyrtimit të larmisë së vdekjes qelizore është dinamik, sfidant dhe i jashtëzakonshëm. I referohemi piroptozës për ilustrim.

Pra, ende nuk kemi një numër përfundimtar, të formave, mekanizmave, rrugëve biopatologjike apo për rrjedhje dhe “biomarkers” përcaktues të vdekjes qelizore, në mënyrë definitive, mjafton të shohim psh: evolucionin konceptual të piroptozës.

Evolucioni konceptual dhe i zbulimeve të piroptozës. Skema e evolucionit të vullshëm qoftë dhe në një variant të vdekjes qelizore.



Koment: Kjo tabelë ilustruese tregon se ashtu si vdekja qelizore edhe thellimi në zbulimin e larmisë së formave të vdekjeve qelizore është një *continuum* dhe jo një ngjarje pikëzore, ku thellimi tek secila prej tyre ende vazhdon dhe është intrigues për të hulumtuar rrugët biopatologjike, gjetjen e terapive dhe shenjuesve biologjikë përkatës.

Bie në sy roli i IL-1beta, futja e konceptit të inflamozomit, si dhe shpeshtësia e zbulimeve vetëm në lidhje me piroptozën në rritje, 3 zbulime zë vetëm viti 2020 dhe 8 zbulime vetëm për 5 vjet, nga periudha 2105 deri në 2020.

Kjo përbën padyshim një ritëm të lartë dhe këmbëngulje të jashtëzakonshme dhe rëndësinë e paçmuar që ka studimi i mekanizmit të vdekjes në nivel qelizor.

Referuar formave të ndryshme të vdekjes qelizore ne mund të selektojmë biomarker sipas të dhënave të literaturës, por pak më sipër theksuam që dhe ky është një proces dinamik, prej këtij më së miri i përgjigjemi pyetjes a mund të kemi një set të vetëm biomarkerash të vdekjes qelizore, apo një seri panelesh shenjuesish biologjikë që mund të marrin vlerë përfaqësuese sipas “nënllujt: nëse mund ta qauajmë kështu të vdekjes së rregulluar qelizore.

Në tabelën e mëposhtme kemi veçuar sipas literaturës, pa pasur mundësi eksplorimi të peshës specifike siç bëjmë për tregues të caktuar laboratorikë në eksplorimin e individëve të sëmurë ose dhe të shëndoshë.

Hulumtimi i mësipërm qartëson idenë se është e pamundur të kemi vetëm një panel shenjuesish biologjikë përfaqësuese, të vdekjes qelizore, përderisa kemi një larmi aq të madhe, fakt që mund të merret parasysh dhe në mënyrat e eksplorimit *postmortem*.

2. Shenjues biologjikë përfaqësues të formave të vdekjes qelizore

Gjithsesi po japim një tabelë të përcaktimit të shenjuesve biologjikë më poshtë, referuar literaturës e mesazherë biologjikë përfaqësues (*biomarkers*), për rrugët përkatëse më të

spikatura, të vdekjes qelizore, (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 16, 153, 23, 24, 25, 26, 34, 37, 38, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 71, 72, 73, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 93, 95).

Larmi të vdekjes qelizore	Biomarkers	Metodat klasike ose të fundit
Apoptoza	Aktivizimi i kaspazës-3 Çlirimi i citokromit C Induksioni i 8-hidroksi-2-deoksiguanozinës	Metodat e përcaktimit janë Metoda TUNEL Mikroskopia elektronike Flow citometria Ëestern blot assays
Nekroza	Treguesit citolitike përkatë, psh për heparin ALT, dhe treguesit e inflamacionit	
Nekroptoza	MP1, RIP 3, RIP1/RIP 3 necrosomi	
Ferroptoza	Erastina Xc-, aminoacid rregullator i GPX4 (ndikues në funksionimin e ciklit të glutacionit) Gjeni PTGS2, CHAC1	
Piroptoza	Aktiviteti i kaspazës 1 Ritmi i zbërthimit të i gazderminës	
NET-osis	Cell free DNA High motility groups box1 IL-8 NET-components Citruinimi i histoneve dhe PAD4 me studime kontroverse MPO, mieloperoksidaza	
Vdekja qelizore lizomale	Catepsina B, Catepsina D exosomes	
Katastrofa mitotike	B1-Aktivizimi i CDK1, caspasa-2	
Autofagia	Beclin-1	

Kreu III

FORMAT E PËRSHTATJES SE INDEVE

3. Karakteristikat e shndërrimeve indore dhe përshtatja qelizore

Përshtatja përmendet si kusht i mbijetesës, si tregues i inteligjencës, apo vijimësisë së llojit, duke përbërë një veti thelbësore të qenieve të gjalla, pra dhe të qelizës apo indeve, (119,130).

Përshtatja në koceptin fiziologjik nënkupton aktivizimin e mekanizmave homeostatikë, (119, 130).

Ndërkohë në organizëm kemi një marrëdhënie spektakolare strukturë-funksion, qoftë në nivel tërësor, organor, qelizor, apo dhe në nivel të organeleve apo të njësisve qelizore, (15, 16, 17, 119, 130, 144, 152).

Një nga format më të larta të përshtatjes është rigjenerimi që shënon ngjarjen pas apoptozës, siç ndodh në zëvendësimin e një pjese të lëkurës me lëkurë të re. Qelizat labile të ndërrueshme, si qelizat epiteliale kanë aftësi të mëdha rigjeneruese, ndërsa qeliza stabile, apo permanente nuk kanë aftësi rigjeneruese, si qelizat e indit muskular apo atij nervor, (119,130,144,152).

Rigjenerimi mund të realizohet me përpjekjen e parë ose të dytë (për granulacionem). Rigjenerimi mund të marrë dhe trajtën e një keloidi, ose cukatriceje hipertrofike, (152,16).

3.1. Hipertrofia, është rritje volumore e organeve ose indeve, për shkak të rritjes volumore të qelizave apo përberësve qelizore, (31,152).

Pra, mikroskopikisht hipertrofia nuk ka shtim të numrit të qelizave, por qelizat janë më të mëdha se zakonisht dhe mund të jenë të pajisura me më shumë organela. Ato janë hiperkromatike, (152,155). Hipertrofia e muskujve tek sportisët mund të jetë formë e hipertrofisë fiziologjike. Hipertrofia e uterusit gjatë barrës, po aq është një formë e hipertrofisë fiziologjike, (152).

Hipertrofia e prostatës apo hipertrofia e muskulit të zemrës, sjell ngjarje patologjike dhe aktivizon rrugë të caktuara biopatologjike, (152, 155).

3.2. Hipotrofia, hipotrofia nënkupton zvogëlim të volumit të organeve ose indeve për shkak të zvogëlimit të përberësve qelizore (31, 152).

Të dyja mund të vërehen tek Distrofitë Duschen dhe Becker. Hipertrofia muskulore është më e shpeshtë sesa atrofia muskulore, (152, 156).

3.3. Atrofia

Atrofia është zvogëlimi i përmasave të një organi si rezultat i zvogëlimit të qelizave përberësve të tij, (152, 154).

Në organet kavitare kemi hollim të pareteve, p.sh: tek vilet intestinale në rastin e atrofise kemi rrafshim të këtyre vileve, (152, 154).

Gjatë atrofisë mbizotëron procesi i autofagisë, formimi i vakuolave dhe formimin e trupthave rezidualë, (152, 154). Involucionin apo zvogëlimin qelizor bën që hapësirat boshe të mbushen me

ind konjuktiv ose ind dhjamos, por ndërkohë duke krijuar një ekuilibër të ri përshtatës p.sh: nga ulja e nutrientëve, (152, 154).

Edhe atrofia mund të jetë fiziologjike dhe patologjike, (152, 154).

Involucioni i timusit është fiziologjik, plakja e përgjithshme ose seniliteti bashkëshoqëroher me atrofi të përgjithshme, (152, 154)

Atrofia patologjike mund të vijë nga pakësimi funksional, nga kequshqyerja, pakësimi i perfuzionit me gjak, humbja e inervimit, humbja e stimulit hormonal, ose atrofia nga shtypja, (152, 154).

3.4. Displazia, nënkupton praninë e qelizave jonormale brenda një indi apo organi. Evolucionin e qelizës displazike mund të jetë drejt shndërrimit në qelizë kaceroze, (152, 154).

3.5. Metaplazia, është një shndërrim reversibël i një tipi qelizor në një tjetër. Metaplazia është shndërrimi i një indi të pjekur (epitelial ose mezenkimal), nga e njëjta fletë embrionale. Dallojmë metaplazi epiteliale dhe mezenkimale, (152, 154).

Shembuj:

- a) shndërrimi i indit epitelial cilindrik në epitel shumështrësor të sheshtë, (p.sh. tek gjëndrat e pështymës, pankreasit), (152, 154);
- b) shndërrimi i epitelit shumështrësor kalimtar të rrugëve urinare në epitel shumështrësor të sheshtë me ose pa keratinizim, (152, 154);
- c) shndërrimi i epitelit karakteristik cilindrik të stomakut apo fshukëzës biliare në epitel mukoprodhues ëtipit kaliciforme, identik me atë të zorrëve, (152, 154);

Metaplazia mezenkimale nënkupton shndërrimin e një qelizeje mezenkimale në një qelizë tjetër mezenkimale. Formë klasike është metaplazia kockore, (152, 154).

Zakonisht ndodh në indin epitelial dhe janë përgjigje përshtatëse. Qelizat metaplazike janë plotësisht të diferencuara, në dallim nga qelizat displazike që janë të diferencuar në mënyë jonormale. Gjithsesi edhe qelizat metaplazike mund të shndërrohen në displazike, (152, 154).

3.6. Hiperplazia, rritja e përmasave apo peshës së një organi, ku qelizat mbeten thujse njësoj në madhësi por ndryshojnë në numër, (31, 152).

Edhe hiperplazia mund të jetë fiziologjike, por mund të jetë dhe patologjike, (31, 152).

Hiperplazia fiziologjike mund të jetë ajo kompensatore ose ajo hormonale (hiperplazi e gjirit), (31, 152).

Hiperplazitë mund të jenë dhe gjendje prekanceroze në rastet patologjike, për shkak të indeksit të fusqishëm proliferativ ose dhe mund të vërehen në qeliza kanceroze, (31, 152).

3.7. Shndërrimi kanceroz

Karakteristikat kryesore të qelizës kanceroze janë 3, fiton proliferim të pandërprerë, invadon indet fqinje, bëhet e pavdekshme.

Ndodhja e shndërrimit kanceroz mund të jetë për shkak të shndërrimit epitelial-mezenkimal, (144, 145) imunorregullimit negativ, (156) (shmangies së fazës G0, (144, 145) shmangies së tumorsupresorëve, si p53 dhe/ose mbishprehjes së protoonkogjenëve (144, 145) apo veprimet konstant të faktorëve karcinogjenë primarë apo kokarcinogjenëve, me ngjarje kryesore dëmtimin pikëzoz të riparuar të ADN, (144, 145) kryesisht me alterim të metilimit të ADN, dhe me aktivizimin e rrugëve biopatologjike, me shprehje të glikolizës dhe frenim të ciklit të Krebsit (Hipoteza Warburg) me rritje të laktateve, (144, 145) si dhe me ndryshim të raportit bërthamë/citoplazmë, që duket morfologjikisht edhe me një bërthamë të shkrifët apo formave pararendëse qelizore (144, 145) si nukleolat, (p.sh: blasti qelizor), apo prania jonormale e vakuolave (qeliza plazmatike, apo dhe Mantle Cells), (144, 145, 153). Kjo shoqërohet dhe dukuri të tjera si përgjigja imunoinflamatore, ngjarje të hiperkoagulueshmërisë, veçori të angiogjenezës apo neovaskularitetit(144, 145) apo, pse jo dhe me daljen në qarkullim të qelizave kanceroze qelizore apo dhe shprehjes së tyre nëpërmjet shenjuesve tumorale, ekzozomeve, apo dhe miRNA-ve (157) apo AQP (akuaproteinave) (158) të ndryshme, jospecifike apo dhe specifike, (157, 158).

Përdorimi i fluid biopsisë, por edhe metodikave të tjera të përparuara laboratorike janë dritare dhe instrumente për kapjen e hershme, (159).

Kreu IV

VDEKJA E ORGANIZMIT. DIAGNOZA DHE KOHA E VDEKJES

5. Vdekja e organizmit

4.1.Diagnoza e vdekjes

Diagnoza e vdekjes është përgjegjësi ligjore në shumë vende. Mjekët duhet të vendosin se, në cilin moment vdekja ka hyrë në procesin permanent dhe duhet deklaruar, (27,28).

Vdekja përkufizohet duke iu referuar frymëmarrjes dhe vetëdijes, apo reagimit ndaj stimujve, (27,28).

Vetëdija dhe realizimi i frymëshkëmbimit janë të dyja attribute më së pari të trurit dhe pastaj kardiopulmonare. Në këtë kuptim, vdekja është vdekja e trurit të njeriut, (27,28).

Sipas Devitas, koha e vlerësimit pas arrestit kardiorespirator është 65 sekonda dhe 75 sek për moshën pediatrike, sipas Denver, (27,28).

Për shumë autorë kjo merret e papranueshme dhe ata zgjedhin kohën 2 min. Punime “systematic review” kanë referuar kthimin në jetë pas arrestit kardiocirkulator ose i quajtur i fenomeni Lazarus (160) për 3 minuta, në një rast për 5 minuta (1996) dhe në një rast tjetër deri në 7 minuta, (160).

Sipas Adhiyaman dhe bp. Observimi duhet të bëhet 10 min pas arrestit kardiocirkulator (asistolia), (160).

Ndërkohë tabela e rasteve të raportuara shumë të rralla e kalon vlerën 15 minuta apo dhe 20 minuta.

Fenomeni Lazarus është raportuar së pari në vitin 1982 dhe termi fenomeni Lazarus është përdorur në vitin 1993 nga Bray. Fenomeni Lazarus i referohet Lazarusit i cili u ringjall 4 ditë nga Jezusi pas vdekjes.

Sipas studiuesve si Les Gordon, fenomeni Lazarus edhe pse i panjohur për mekanizmat që e shkaktojnë, është më i shpeshtë sesa raportohet. Në literaturë, deri në vitet 2020 ka rreth 63 raste të raportuara (160, 161).

4.2. Ekipet e urgjencës mjekësore dhe “Recognition of Life Extinct (ROLE), (168)

Kriteret që përdorin ekipet mjekësore të urgjencës

Këto janë:

- a. Destruksion masiv kranial dhe cerebral;
- b. Hemikorporektomia;
- c. Dëmtimi masiv trunkal i papajtueshëm me jetën përfshi dekapitimin;
- d. Dekompozimi, putrefikimi (kur dëmtimet indore vënë në dukje se vdekja ka ndodhur para disa orësh);

- e. Hipostaza, pellgëzimi i gjakut në enët e kongjestionuara në pjesët e trupit, kushtëzuar nga pozicioni i vdekjes;
 - f. Rigor mortis, që ndodh nga zbrërthimi i enzimave në fibrat muskulare;
Tek i porsalinduri ndodh macerimi fetal.
Diagnoza dhe konfirmimi i vdekjes pas arrestit kardiorespirator.
Demonstrimi i humbjes së vetëdijes
2. Pamundësia e reagimit të pupilave nga drita;
 3. Mungesa e refleksit korneal;
 4. Mungesa e përgjigjes motore ndaj resionit supraorbital;

Demonstrimi i humbjes së kapacitetit për frymëmarrje

1. 5 minuta observim i pranisë së arrestit kardiorespirator (160,161).

4.3. Këqyrja e kufomave dhe metodat klasike dhe moderne

Këqyrja e kufomës mund të jetë morfologjike dhe laboratorike, klasike ose moderne.

4.3.1. Këqyrja klasike e kufomës

4.3.1.1. PMI-Postmortem Interval

Tradicionalisht është njohur me 3 faza: vdekja imediate ose stadi imediat, vdekja e hershme ose stadi i hershëm, dhe vdekja e vonshme, ose stadi i vonshëm (27,28,30,32).

a. Stadi i menjëhershëm

Tek ky stad, trupi pëson ndryshime të rëndësishme biokimike dhe fiziologjike, që së pari shkaktohen nga mungesa e qarkullimit të gjakut dhe pamundësia e proceseve rregullatore (kompensatore). Këto ndryshime janë të zbulueshme në sy dhe në lëkurë, (27,28).

Në retinë vërehet segmentimi i enëve retinale të gjakut, si një nga shenjat më të hershme, (27,28). Kjo vërehet nga oftalmologu si ndërprerje në *continuum*-in e qarkullimit të gjakut në enët e gjakut dhe ndodh brenda 30 minutave deri 2 orë nga çasti i vdekjes, (27,28). Ngjarja e dytë është humbja e presionit intraokular dhe reja korneale, (27,28). Presioni intraokular ulet në mënyrë drastike pas vdekjes dhe mbërrin 4 mmHg ose më pak brenda 6 orëve të vdekjes, (27,28). Kornea fillon të formojë re (të mjegullohet) dhe zakonisht parandalon nevojën e ekzaminimit intraokular me oftalmoskop, (27,28).

Lëkura humbet elasticitetin e saj brenda pak orëve të para dhe duket e zbehtë, (27,28). Ekzaminimi histologjik i lëkurës, gjithsesi nuk jep të dhëna domethënëse brenda 6 orëve të para, (27,28). Ekzaminimet e tjera tregojnë pak ndryshime biokimike apo qelizore brenda 3-6 orëve pas vdekjes, (27,28,30,32).

Zbrazja e përmbajtjes gastrike është një tjetër mënyrë e verifikimit të kohës së vdekjes, (27, 28).

Gjithsesi intervali ose stadi i menjëhershëm mund të cilësohet si intervali *postmortem* midis vdekjes somatike dhe asaj qelizore, brenda 2-3 orësh pas vdekjes dhe ka pamjaftueshmëri të dhënash të ndryshimeve morfologjike apo histokimike (27,28).

4.3.1.1.1 Intervali postmortem i hershëm

Kjo është koha më e rëndësishme në fakt e vlerësimit mjeko-ligjor, (27,28). Kjo kohë, cilësohet si thelbësore për vlerësimin e kohës së vdekjes dhe varion nga 3-72 orë pas vdekjes dhe ka të bëjë me triadën e famshme postmortale, rigor mortis, livor mortis dhe algor mortis. (27,28)

4.3.1.1.1.a Algor mortis

Kjo është faza e **ftohjes** së trupit, për shkak të humbjes së mekanizmave homeostatikë të organizmit, daljes jashtë funksionit të sistemit hipotalamo-hipofizar dhe mekanizmave të tjerë të ruajtjes së ekuilibrit të brendshëm, (27,28). Njëkohësisht kemi humbje të nxehtësisë nga organizmi nëpërmjet konduksionit, konveksionit, radiacionit dhe evaporimit, nisur nga parimet e përcjellshmërisë termike, sepse temperatura mjedisore përgjithësisht si rregull, është më e ulët se 37 gradë, (27,28).

Nisur nga marrëdhënia kadavër-mjedis, temperatura rektale e kadavrës do të ketë një kurbë sigmoidale me rënie të menjëhershme, pastaj një plate dhe më tej një rënie graduale, sepse temperatura e kadavrës i afrohet temperaturës mjedisore, (27,28).

Sipas literaturës italiane, periudha e parë e *algor mortis* është 3 orë dhe rënia është 0.5 gradë në orë, periudha e dytë është 6-8 orë dhe bie 1 gradë dhe pak më pak në orë. Periudha e tretë është minimalisht 11 orë dhe maksimalisht 33 orë dhe shoqërohet me një rënie progresive të temperaturës me prirje të mbërrijë tek temperatura mjedisore, (27,28).

Algor mortis është më e përshtatshme për vlerësimin e kohës së vdekjes, në fazën e hershme postmortem, (27,28). Gjithsesi ajo kërkon njohuri dhe vlerësim të një mori faktorësh, procedura specifike, për vlerësimin sa më të saktë të saj, sidomos në vlerësimin e temperaturës së trupit, si dhe asaj të mjedisit, si dhe një vlerësim të integruar të ndryshimit të temperaturës në pjesë të ndryshme të trupit me kalimin e kohës, (27, 28). Një rregull i thjeshtë është ulja prej 1.5 gradë F çdo orë, (27, 28).

Një sërë faktorësh të jashtëm ndikojnë tek *algor mortis* si përmasat e trupit, postura, veshjet, temperatura e mjedisit, lëvizja e ajrit, (27,28). Ekuacioni më i përdorur është ai i Glaister: $(98.4 - \text{temperatura rektale e matur}) / 1.5 = \text{koha e vdekjes në orë}$, (27, 28).

Përdorimi i grafikëve, normogramave dhe algoritmeve, janë ndihmuese në këtë rast. Më e njohura është Normograma Hensgee. Vlerësimi bëhet duke matur temperaturën rektale, (28).

4.3.1.1.1.b Rigor mortis

Sipas literaturës nëse trupi është i ngrohtë dhe *rigor*-i nuk është i pranishëm, vdekja ka ndodhur jo më tepër se para 3 orësh, (27, 28).

- nëse trupi është i ngrohtë dhe me shtangësi, vdekja ka ndodhur 3-8 orë më parë;
- nëse trupi është i ftohtë por ka edhe shtangësi, vdekja ka ndodhur 8-36 orë më parë;
- nëse trupi është i ftohtë por pa shtangësi, vdekja ka ndodhur para më tepër se 36 orësh, (27, 28).

Ndërkohë, janë disa faktorë që ndikojnë në kohën e Rigor: temperatura, sëmundjet, aktiviteti para vdekjes si dhe kushtet fizike në të cilat është ndodhur.

Kemi stiffening (shtangësi) të muskujve si rezultat i uljes së prodhimit të ATP, e cila është e domosdoshme për turrjen aktinë miozinë. Pamjaftueshmëria e oksigjenit shkakton stopimin e respiracionit aerob në qelizë dhe çon në ulje të ATP, (27, 28). Ndryshe kjo fazë njihet si march of rigor ose Nysten Laë, (27, 28).

Muskujt e vegjël të fytyrës, rrotull syrit dhe gojës janë muskujt e parë ku rigor mortis shfaqet, më tej vijon me muskujt e krahut. Rigor mortis shfaqet në muskujt e fytyrës pas 2 orëve nga vdekja dhe vijon në limbs në orët e tjera dhe kompletohet brenda 6-8 orë pas vdekjes, (27, 28). Rigor mortis qëndron dhe 12 orë të tjera dhe brenda 24 orësh zhduket.

Në fazën përfundimtare të rigor mortis fijet e aktinës dhe mizoinës, dezintegrohen për shkak të proteolizës, duke rezultuar me zhdukjes e *stiffness*. Procesi fillon njëkohësisht në të gjithë trupin, (27, 28). Rigor mortis zakonisht zhduket 36 orësh pas vdekjes, e ndjekur nga faza tjetër e njohur si flaciditeti sekondar, (27, 28).

4.3.1.1.1.c Livor mortis

Është një ngjyrim plurifokal i lëkurës, zakonisht me zona diskolorimi, për shkak të gravitacionit të gjakut pasi qarkullimi i gjakut ndalon. Zakonisht ndodh tek pjesët e e poshtme të kadavrës dhe varet nga postura e trupit pas vdekjes. Lividiteti bëhet i dukshëm 3-4 orë pas vdekjes dhe arrin maksimumin pas 8-12 orësh. Pas 12-15 orësh hypostaza postmortale fiksohet dhe nuk mund të ndryshohet nga veprimet e jashtme, (27, 28).

Edhe pse vërehet thujse tek të gjitha kufomat, me kohë shfaqjeje variable individuale, me përjashtim të rasteve me hemoragji masive, vlerësimi i lividitetit për kohën e vdekjes konsiderohet jopreciz dhe në shumicën e rasteve kjo mënyrë vlerësimi është subjektive, (27, 28). Ndryshimi i ngjyrës varet nga rrethanat e vdekjes dhe mjedisi, (27, 28). Në fillim ngjyra është e kuqe, por më tej bëhet e purpurt pasi rritet shkëputja e oksigjenit nga hemoglobina, (27, 28). Temperaturat e ftohta mund ta vonojnë këtë disociim dhe për rrjedhojë, kalimin e ngjyrës së kuqe në të purpurt, (27, 28). Po kështu, helmimet nga cianidet ose nga monoksidi i karbonit shkaktojnë ose japin persistencë të ngjyrës së kuqe. Nga ana tjetër, lividiteti nuk mund të vërehet tek personat që janë shumë anemikë para vdekjes, (27, 28).

Gjithsesi shfrytëzimi i lividitetit për përcaktimin e kohës së vdekjes edhe pse ka faktorë ndikues dhe subjektivizëm, shfrytëzimi i pajisjeve që masin kolorimetritë apo ecurinë e ndryshimit të ngjyrës apo edhe luminozitetin, janë një përpjekje për të rritur saktësinë e ecurisë së lividitetit dhe përcaktimin të kohës së vdekjes, (27, 28).

Ndërkohë aplikimi i një modeli të bazuar në matematikën e lartë (*Monte Carlo based model*), shfrytëzon reflektimin e luhatjes së monoksidit të karbonit, për pasqyrimin e kohës së vdekjes.

Sipas Bhonert 2005 (162) theksohet: Sipas termave të fizikës, lëkura konceptohet si një substrakt optikisht me turbiditet, tek e cila drita përhapet prej fibrave të kolagjenit, mitokondreve dhe bërthamës qelizore, ku absorbanca përcaktohet hemoglobina e reduktuar, oksihemoglobina, bilirubina dhe melanina. Karakteristikat e lëkurës mund të përcaktohen nga koeficientët e absorbimit dhe difuzionit.

Kjo metodë mund të përdoret duke parë ecurinë e kurbës së reflektancës dhe mund të shërbejë për diferencimin e helmimeve nga Co apo shkaqeve të tjera të kohës së vdekjes, (162).

Karboksihemoglobina është një biomarker shumë specifik i ekspozimit nga CO, ku përqendrimi i CO-Hb, mund të matet me metodat klasike laboratorike, (163, 164, 165).

Aparate speciale matin përqendrime të ndryshme të karboksihemoglobinës dhe methemoglobinës dhe vlerësojnë helmimet e ndryshme, me përdorim mjaft të dobishëm në toksikologji, (164, 165).

Ndërkohë gjaku i marrë nga shpretkat e kadavrave mund të përdoret për të realizuar matjen e karboksihemoglobinës edhe në vlerësimin e hershëm, por edhe për një periudhë deri 2 vjeçare nëse ruhet në ngrirje, (27, 28, 162, 165).

5.3.1.4. Si ndikon mjedisi në dekompozimin e trupit

Edhe pasi njeriu ka realizuar frymëmarrjen e fundit, proceset karabolike vijnë në nivel qelizor. Bakteret që jetojnë në organizëm si dhe enzimat vijnë aktivitetin e tyre, (27, 28). Gjatë kësaj kohë gazrat "*bloat*" trupin dhe nganjëhere shkaktojnë raptura lëkure si rezultat i presionit të gazrave, (27, 28).

Ndërkohë edhe insektet mund të jenë të pranishme duke lënë vezë rreth syve, hundës dhe gojës. Larvat mund të akselerojnë procesin e dekompozimit, duke konsumuar indet dhe duke ekspozuar më tepër sipërfaqe, (27,28). Nxehtësia dhe lagështira, krahasuar me klimën e ftohtë dhe të thatë, (27, 28), janë katër kombinimet kryesore të motit që ndikojnë në dekompozimin e trupit, (27, 28). Temperaturat e ngrohta dhe me lagështirë, si në Florida, ose vera në Nju-Jork favorizon rritjen e bakteve dhe aktivitetin e insekteve, (27, 28). Mikrobet janë gjithmonë të pranishme në mjedisin tonë, në lëkurën tonë, në traktin degjestiv. Ne shmangim baktere si E.Coli ose Salmonela, por nuk mund të jetojmë pa florën bakteriale apo microbiomin në organizmin tonë, (27, 28). Klima e thatë, ose ftohtë apo e ngrohtë, favorizon mumifikimin, nga jashtë brenda.

Kujdes i veçantë duhet në këto raste sidomos nëse viktima është qëlluar me armë zjarri dhe gjaku ka spërkatur mjedisin, (27, 28). Ekziston risku i marrjes së sëmundjeve ngjitëse nga gjaku i këtyrë të sëmurëve nëse afrohemi pa kujdes dhe pa përdorur metodat e mbrojtjes sanitare dhe respiratore, (27, 28) Pa protokolle të veçanta, pjesëzat e thara të gjakut mund të hyjnë në mushkëritë tona dhe membranat mukoze, (27, 28).

Në rastet e vdekjeve që ndodhin në banjë, mjediset mund të jenë të ngarkuara me funge dhe mikrobe të tjera (27, 28), ndaj është i domosdoshëm përdorimi i solucioneve dezinfektuese, (27, 28).

Dekompozimi thërret valën e parë të insekteve që në 24 deri 48 orët e para pas vdekjes. Insektet dhe fecet e gjitarëve, urina, maggots and husks, puppating lara dhe fibra, duke vështirësuar procedurën pastruese, (27, 28).

4.3.1.4.a Stadet e dekompozimit dhe koha e vdekjes

Stadet e dekompozimit janë të mirënjohura dhe mund të përdoren për përcaktimin e kohës së vdekjes, sidomos për trupa që nuk gjenden për ditë e javë të tëra, (27, 28). Dy janë mënyrat e dekompozimit të trupit: 1) Autoliza dhe 2) Putrifikimi. Të dyja këto, janë rezultat i reaksioneve kimike, (27, 28).

- 1) Autoliza është procesi sipas të cilit enzimët digjестive, brenda trupit zbërthejnë karbohidratet dhe prtoeinat, (27, 28);
- 2) Putrifikimi është procesi dominant i zbërthimit (degradimit) indor, për shkak të aktivitetit bakterial, (27, 28). Putrifikimi fillon 4-10 ditë pas vdekjes.

Ngjarjet në trup pas putrifikimit janë:

1. Fryrje;
2. Diskolorimi jeshil i barkut;
3. Flluska dhe rrëshqitje e lëkurës;
4. Humbja e flokëve dhe thonjve (27, 28).

Putrifikimi ndodh shumë shpejt kur ka temperatura të larta, ose kur ka sëmundje si peritoniti, pra, kur sasi shumë të shtuara të baktereve (27,28). Ftohja e trupit e ngadalëson putrifikimin, ndërsa ngrirja e ndalon atë.

Ka katër stade të putrifikimit:

1. Putrifikimi (4-10 ditë pas vdekjes), ndodh autoliza, ka prani të gazeve dhe diskolorim (27, 28);
2. Putrifikimi i zi (10-20 ditë pas vdekjes). Lëkura e ekspozuar kthehet në të zezë dhe likidet çlirohen në trup, (27, 28);
3. Fermentimi butirik (20-50 ditë pas vdekjes). Formohet acidi butirik (27,28);
4. Prishja e thatë (50-365 ditë) është proces shumë i ngadaltë dhe për shkak të pranisë së ulët të likideve bien flokët dhe thonjtë (27, 28).

4.3.1.4.c Ushqimi në stomak

Ushqimi i ndodhur në stomak mund të japë ndihmë për të përcaktuar kohën e vdekjes, (27, 28).

Sasia e ushqimit	Koha në stomak (fillon të zbrazet brenda 10 min.)
E pakët	1-2 orë
Mesatare	3-4 orë
E rëndë	4-6 orë

4.3.2. Hulumtimet laboratorike klasike dhe moderne

4.3.2.1. Kaliumi si kation i pazëvendësueshëm ekstraqelizor

Kaliumi është një nutrient, mikroelement i trupit, i përdorur për të përcaktuar kohën e vdekjes.

Kaliumi është një kation brendaqelizor, 98% e tij ndodhen aty, duke mbajtur një gradient rreth 30-40 herë më të lartë brendaqelizor, (14, 15, 16, 17, 30). Kaliumi ndikohet në përqendrimin e tij nga pompa, Na/K+ATP-azë, si dhe hormone si insulina, glukagoni, aldoseroni, hormonet e rritjes, hormoni i tiroides, ekuilibri acido-bazik, ushtrimet dhe osmolaliteti, si dhe integriteti i qelizave renale, (14, 15).

Kaliumi ka rol kyç në potencialin membranor, në sinjlaet elektrike të muakujve, dhe në vkerësimin e statusit të ekuilibrit acido-bazik dhe hidroelektrolitik, duke qenë dhe pjesë e formulës së llogaritjes së GAP-it anionik, edhe pse përjashtohet në llogaritjen e tij tek formula e thjeshtuar, (15, 16, 17).

4.3.2.2. Kaliumi në lëngun vitreal dhe koha e vdekjes

Përcaktimi i K⁺ në lëngun vitreal është bërë objekt i studimeve të shumta. Ky test është shumë i dobishëm për vdekjen brenda 1-12 orëve. Ekuacioni i përdorur me fluks kaliumi= $0.14\text{mEq/L/h} : (7.14 \times K + \text{concentration}) - 39.1 = \text{Koha e vdekjes}$. Por, ulja e K⁺ në lëngun vitreal, nuk vlerësohet njësoj për popullata apo zona të ndryshme të globit, (30, 32).

Ndërkohë studimet e viteve të fundit, në Karolinska Institut, shprehen se modeli i përcaktimit të kaliumit për 5 ditët e para është i multiregresionit linear ku duhet vlerësuar, sidomos dhe mosha dhe temperatura rektale. Pas ditës së pestë, ky model është i multiregresionit jolinear. (30,32), ndaj kërkohen edhe studime rajonale për karakteristikat e mikromjedisit dhe individuale sipas rajoneve karakteristike gjeografike apo të popullatave, (30, 32).

4.3.2.3. Ndryshime të treguesve biokimikë në gjakun e kufomës

Gjaku postmortem ka ndryshime në tërësinë e tij, e për rrjedhojë vëmendjen tonë e tërheqin, ndryshimet fiziko-kimike e biokimike, ku më së shumti referuar literaturës gjejmë tabelën e

mëposhtme të ndryshimeve të përbërësve të gjakut, krahasuar premortem dhe postmortem. (30,32).

Tabela e mëposhtme jep vlerat, ose faktin nëse rriten ose ulen ose nuk ndryshojnë, parametrat e gjakut, në *early postmortem interval* (30,32).

Proteina	Metabolite (Hormone)
Fibrinoliza ↑	Glukoza (27.8 mmol/l)(↑)
Hemoglobina	Laktatet, (50-60mmol/l)(↑)
Lipoproteinat	Hipoksantina, (11-61.5 mmol/l) (↑)
Fosfataza alkaline/acide	Bilirubina dhe pigmentet biliare (↑) (3.4-12 mmol/l)
Laktat dehidrogjenaza ↑	Acidi urik (327-368 mikromol/l) (↑)
Imunoglobulinat	Xantina (↑)
	Tiroksina (↓)
	Amonia (↑) (0.587-1.76mmol/l)

Laktatet rriten nga 0.5 - 2.5 mmol/l deri në 50-60 mmol/l, brenda 24 orë (30,32). Glukoza rritet nga 4-8 mmol/l në mesatarisht 27.8 mmol/l tek personat jodiabetikë brenda 24 orëve pas vdekjes. Rritja e të dyjave është pasqyrim i rritjes së hipoksisë postmortem, frenimit të glikolizës dhe ciklit citrik (30, 32), 48 orë pas vdekjes, fosfataza acide rritet deri në 20 herë krahasuar me intervalin premortal. Rritja e tyre i detyrohet lizës së lizomeve dhe ndërkohë kalimit të fosfatazave në qarkullimin e gjakut (30, 32).

4.4. Situata e mbikëqyrjes klasike të një autopsie (27, 28, 30, 32, 15, 16, 17)

	Këqyrja e jashtme e kufomës	Këqyrja e brendshme e kufomës	Mikroskopia	Hulumtimi toksikologjik	Spektrofotometria
Metoda klasike morfologjike	Me sy të lirë +	Me sy +	Optike +		
Metoda klasike Biokimike				+	+
Spektrofotometria*					

Spektrofotometria bazohet në ligjin e Lambert-Berr-it ku sasia e analitit që do masim është përpjestimore me ngjyrën e formuar nga një reaksion, ose reaksione, ku substrati fillestar është analiti që do masim dhe substrati përfundimtar është një kromogjen. Matja e intensitetit të ngjyrës ose absorbanca reflekton përqendrimin e analitit fillestar.

Hulumtimi toksikologjik*

Përcaktimi me metoda spektrofotometrike ose metoda gazkromatografike i përqendrimit të alkoolit, ose drogave apo barnave të tjerë.

4.5. Disa metoda moderne të vlerësimit të rrugëve brendaqelizore

Disa nga metodat moderne të vlerësimit të rrugëve brendaqelizore, po ndryshojnë dhe do të ndryshojnë qasjen ndaj hulumtimit të vdekjes, kohës së vdekjes si dhe do të rrisin shpresat për jetëgjatësinë (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 17, 30, 32).

Disa nga metodat moderne kryesisht në lab. research ose shërbime të fuqishme spitalore	
Metoda TUNEL	<p>Kjo metodë hulumton apoptozën duke bërë përcaktimin sasior të formimit të fragmenteve të ADN, që është një produkt i vonë i apoptozës. Formimi i fragmenteve të ADN bashkëshoqërohet me ekspozimin e 3-OH si tregues i ADN së fragmentuar.</p> <p>Sa më shumë që një indikator të lidhet me fragmentet 3-OH aq më shumë fragmente ADN ka, aq më aktiv është procesi apoptozës.</p> <p>TdT, ose terminal deoksinukleotidil transferaza lidhet me njëj fluorokrome të shënuar që është dUTP, e cila mund të vizualizohet nga mikroskopia me fluoreshencë ose floë citometria.</p> <p>Tek 3''-OH e ekspozuar shtojmë biotonë të shënuar me dUTP(Biotin d-UTP)(shih elabscience video you tube, The principle of TUNEL method), pas katalizës së TdT, dhe më pas kombinohet me HPP-të shënuar me streptavidinë, që në përfundim shfaqet me formimin e ngjyrës nga DAB, dhe më pas qelizat apoptotike(të ngjyrosura) mund të detektohen me mikroskop optik.</p>
Vizualizimi i qelizave nekroptotike përmes mikroskopisë elektronike (TEM)	<p>Nëpërmjet kësaj metode vizualizojmë elemente 1nm dhe më të vegjël.</p> <p>Si fillim nxitet nekroza nëpërmjet përdorimit të një inhibitori të aldehid-dehidrogjenazës. Qelizat fiksohen në etanol, dhe ngjyrimin me uranyl-format. Më tej qelizat shikohen me TEM.</p> <p>Mund të duken qartë vakuolat, ruptura membranore dhe karakteristikat e nekroptozës.</p>

	<p>TEM mund të përdoret dhe për hulumtimin e ferroptosis (shih: Identification of hallmarks od necroptosis and ferroptosis by TEM).</p> <p>Kemi vakuolizim dhe rupturë mebranore si në nekroptozë dhe në ferroptozë, që vërehen me TEM, por ndërkohë në nekroptozë vërehet zgjerim inhapësirës perinukleare, dhe një nukleus electron lucent.</p>
Flurometria	<p>FLUOROMETRIA</p> <p>Fluorometria ka si parim një reaksion që shfrytëzon analitin, që do masim, të cilin e fut në një reaksion që përfundon me eksitim elektronesh dhe formim komponentësh që japin fuoreshencë. Aparati MINIVIDAS punon me këtë parim.</p>
Flow cytometria	<p><i>Parimi 1.</i> Fokusimi hidrodinamik. Për shkak të kësaj dukurie qelizat lëvizin në një vijë të drejtë duke u bërë “pre” e rrezatimit lazer.</p> <p><i>Parimi 2.</i> Ngjan me parimin e nefelometrisë ose turbidimetrisë, ku ka një raport unik midis dritës së përthithur dhe asaj të shpërndarë. Kjo bën që të masim në një kohë record në mënyrë cilësore dhe sasiore, përbërëesir e likidit të future në rrjedhë. Ky parim mund të shfrytëzohet duke e ndërthurur me indikatorë shenjues të cilët kanë si rezultante fuoreshencën.</p> <p><i>Parimi 3.</i> Lazeri eksiton qelizat fluroeshente të ngjyrosura të cilat krijojnë shpërndarje përpara dhe anash. Nëpërmjet fitrave dhe pasqyroave dhe tubave fotoamplifikues, detektorët qa janë të kalibruar bëjnë matje në gjatësinë e valës së përcaktuar. Shumatorja e këtyre sinjaleve është proporcionale me sasinë e analitëve që duam të detektojnë, krahasas pranisë cilësore të tyre. Materiali biologjik rrjedh duke u “goditur” nga një rrjedhë laseri në njësinë e kohës. Parimi përtej optikës lejon dritën e shpërndarë të detektohet dhe analizohet.</p>

PJESA II

PJESA APLIKATIVE E STUDIMIT

Kreu V

5.1. Qëllimi i studimit

Përcaktimi i kohës së vdekjes nëpërmjet hulumtimit të jashtëm, por dhe të dhënave laboratorike, të përqendrimit plazmatik të alkoolit, me kosto-efektivitet sa më të ulët referuar të dhënave të ekspertizave të kufomave

5.2. Objektivat e studimit

1. Stadi aktual i përkufizimeve mbi vdekjen e organizmit dhe zhvendosja e paradigmës mbi larminë e vdekjes qelizore;
2. Përcaktimi i shpeshtësisë së shenjave morfologjike në kqyrjen e jashtme të kufomës;
3. Përcaktimi i shpeshtësisë së shkaktarit dhe peshës që ka alkooli në vdekjet aksidentale, si dhe rëndësia e matjes së alkoolit postmortem, për përcaktimin e kohës së vdekjes;
4. Analiza e të dhënave tona në kontekstin e zhvillimeve të fundit të mjekësisë moderne.

5.3. Hipotezat e studimit

Hipoteza 1. Hulumtimi shkencor teorik i të rejave më të fundit të vdekjes në nivel qelizor dhe subqelizor është po aq i rëndësishëm sa hulumtimi i vdekjes në nivel të organizmit apo indor.

Hipoteza 2. Hulumtimi teorik i të rejave më të fundit në nivel qelizor dhe subqelizor e ka revolucionarizuar mjekësinë dhe ka qenë i pamundur pa zhvillimin laboratorik dhe teknologjik të fuqishëm shkencor, dhe i ka paraprirë përballimit të eventeve të mundshme pandemike, qasjeve të reja fizpatologjike, histobiopatologjike, terapive të reja dhe hapave parandalues.

Hipoteza 3. Metodatat e reja laboratorike si një mjet i të sotmes por dhe të ardhmes sjellin përcaktimin e algoritmeve dhe jo një algoritmi të vetëm për kohën e vdekjes qelizore dhe kohën e vdekjes së organizmit.

Hipoteza 4 Përcaktimi i kohës së vdekjes është multifaktorial, me specifika të vendeve të ndryshme, nisur nga "hosti" në momentin e vdekjes, por dhe me të përbashkëta.

Hipoteza 5. Këqyrja e kufomës, së pari elementët e këqyrjes së jashtme të saj mbeten të përvendësueshme në përcaktimin jo vetëm të shkakut, por dhe kohës së vdekjes.

Hipoteza 6. Përqendrimi "risky" plazmatik i alkoolit, tregon për rolin vdekjeprurës që ai ka sidomos në aksidentet nga përdorimi i automjeteve, dhe mund të përdoret për përcaktimin e kohës së vdekjes nëse ka ndodhur në fazën absorbtive, apo në fazën e eliminimit.

5.4. Materiali dhe metoda

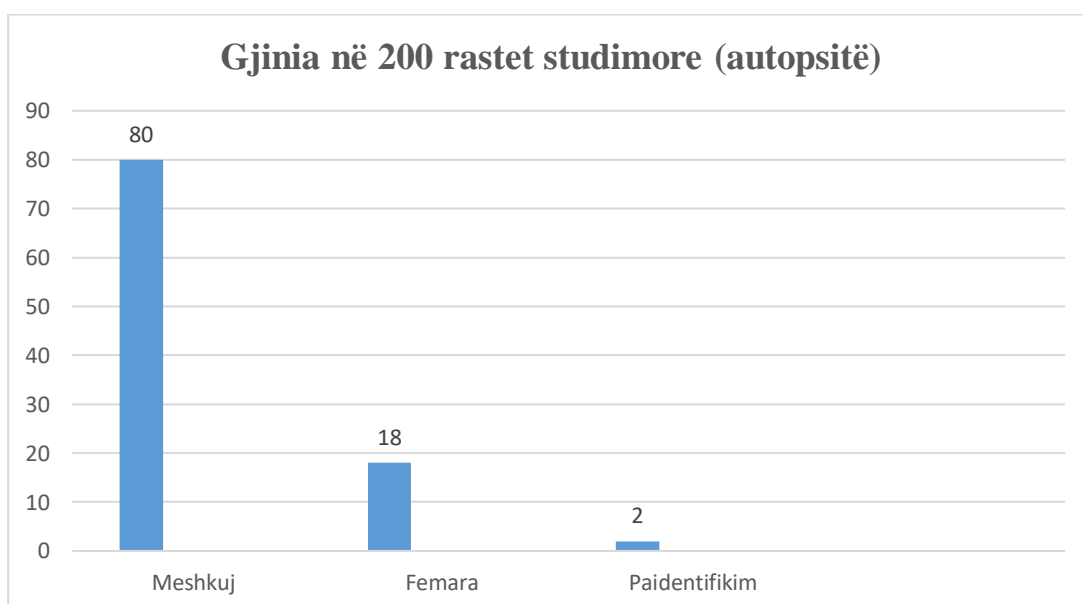
Janë marrë në analizë të dhënat e përfuara nga 200 autopsi, tw cilat janë përzgjedhur në mënyrë rastësore nga 400 të tilla. Vëmendja është ndalur në analizën e këqyrjes së jashtme të kufomës, tek përshkrimi i lëkurës, njollave kufomore, shtangësisë kufomore dhe treguesve laboratorikë të alkoolit, si dhe shenjave të tjera tipike, krahas përshkrimit të shkakut të vdekjes.

Gjithashtu, janë marrë të dhënat nga Policia e Shtetit prej vitit 2013-2022, për vdekjet e ndodhura si pasojë e aksidenteve, për të theksuar rolin e alkoolit në ndodhjen e aksidenteve dhe variacionet moshore dhe gjinore, si dhe rolin e tij në përcaktimin e kohës së vdekjes.

5.5. Rezultatet

1. Ndarja meshkuj-femra e 200 autopsive dhe foshnja të pidentifikuara ose fetomortem

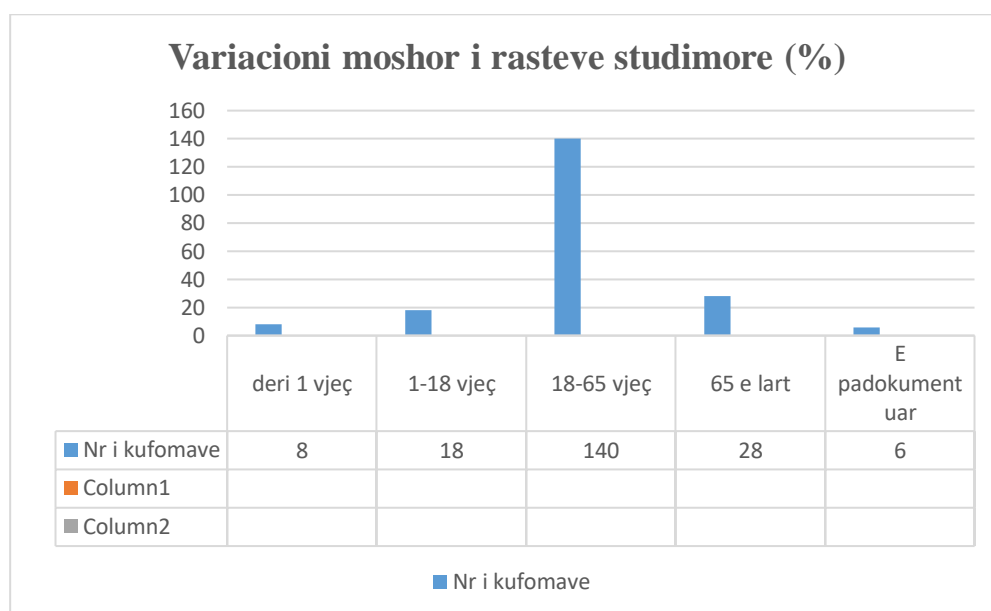
Meshkuj	Femra	Foshnja të pidentifikuara fetomortem
160/200=80%	36/200=18%	4/200=2%



2% janë foshnja të pidentifikuara të braktisura ose vlerësimi të lindjeve të parakohshme për vlerësim. Nuk ka ndonjë arsye thelbësore, përse predominojnë meshkujt dhe jo femrat. Gjithsesi, natyra impulsive dhe predominanca mashkullore dhe më impulsive dhe dinamike mund të shpjegojë këtë dukuri.

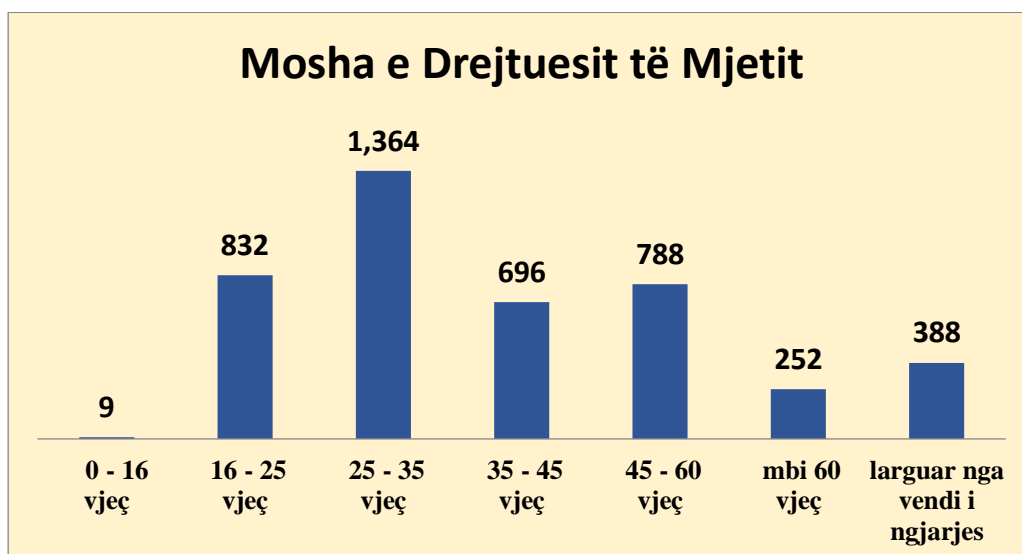
5.5.2. Ndarja sipas grupmoshave e 200 rasteve studimore

Foshnjë, fetale ose 0-1 vjeç	Mosha 1-18 vjeç	Adultë deri 65 vjeç	Adultë mbi 65 vjeç	Mosha nuk është dokumentuar
8/200	18/200	140/200	28/200	6/200
4%	9%	70%	14%	3%



Mosha më përfaqësuese, më aktive dhe më dinamike, përjeton numrin më të madh të autopsive, duke ndërprerë ecurinë natyrale të jetës.

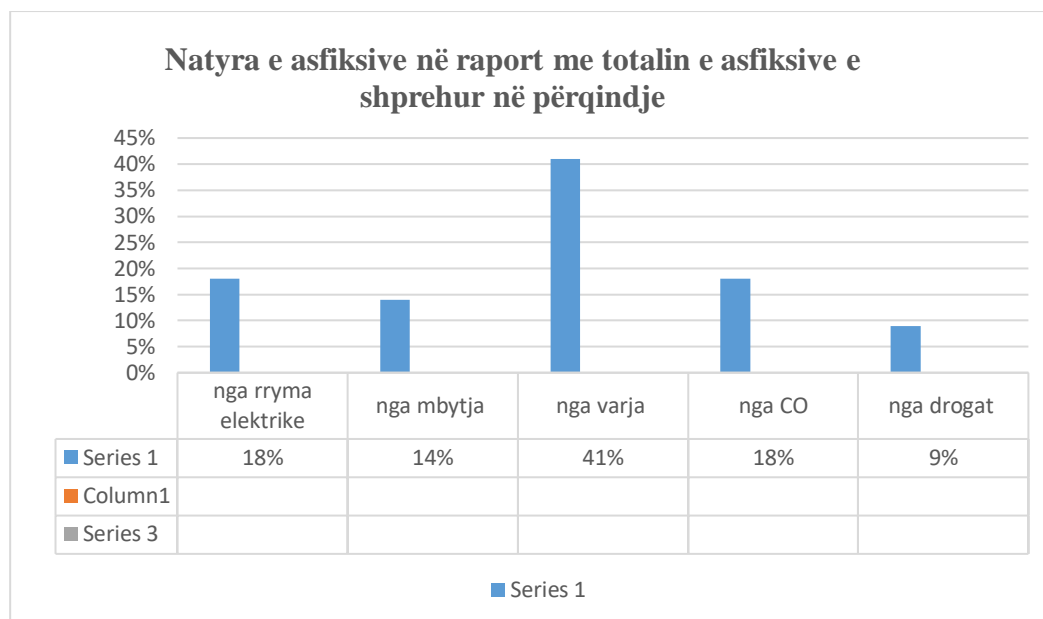
5.5.3. Nga ana tjetër të shohim kategorizimin e vdekjeve nga aksidentet sipas grup-moshës referuar të dhënave të Komisarariatit, Tiranë dhe ta krahasojmë me të dhënat tona.



Grup-mosha me numrin më të madh të aksidenteve me pasojë vdekjen rezulton mosha aktive, sidomos mosha 25-60 vjeç.

5.5.4. Asfiksitetë sipas natyrës së shkaktarit

Asfiksi nga djegia elektrike	4/200	2%	4/22	18%
Asfiksi nga mbytja	3/200	1.5%	3/22	14%
Asfiksi nga varja	9/200	4.5%	9/22	41%
Asfiksi nga CO	4/200	2%	4/22	18%
Asfiksi nga drogat	2/200	1%	2/22	9%



Komente. Asfiksitetë zënë 11% e vdekjeve nga 200 rastet studimore të shqyrtuara, ku mbizotëron vdekja nga varja në litar 4.5% e totalit ose 41% mes asfiksive, me praninë karakteristike të brazdës së strangulimit dhe me përcaktimin e kohës së vdekjes, me praninë e njollave kufomore ose shtangimit kufomor.

Asfiksia nga CO bëhet duke përcaktuar nivelin e CO në gjak, element ky që mund të na ndihmojë për përcaktimin e kohës së vdekjes tek individë me shkallë të lartë të djegieve.

Asfiksia nga drogat zë një përqindje më të ulët, gjithsesi përcaktimi i kohës së vdekjes tek këto kufoma përcaktohet duke patur parasysh elementet e njollave kufomore, shtangimit kufomor, por edhe farmakokinetikën dhe farmakodinamikën e drogave, barnave si dhe shkallën e pranisë së tyre në gjak.

5.5.5. Ndarja sipas diagnozave ose grupdiagnozave të shkaqeve primare të vdekjes

Shkaqet e vdekjeve në vlerë absolute dhe në përqindje	Numri absolut në 200 raste studimore	Vlerat në përqindje
Insuficiencia kardiocirkulatore dhe ngjarje të tjera kardiake	38/200	19%
H.Fotoksina	13	7%
H.Fosfor Zinku	1	
Djegiet	8	4%

Insuficiencë hepatike+alkooli	7+1	4%
Trauma kraniocerebrale ose cerebelare dhe ngjarje të tjera të trurit	14	7%
Zhvarrime, pa të dhëna, fetomortem, hipotermi e thellë, të tjera	11	5.5%
Shok hemorragjik	19	9.5%
Asfiksi	22	11%
Hemoragji e organeve të brendshme	4	2%
Shok hemorragjik-traumatik Trauma kraniocerebrale	62	31%



Koment. Si janë vdekjet nga alkooli? Vdekjet drejtpërdrejt nga alkooli janë si më sipër, por vdekjet nga alkooli dhe aksidentet, nuk i pasqyrojnë tabelën sepse shkakun primar kryesisht është trauma ose politrauma, me pasojë shokun hemorragjik ose pasojë të tjera. Gjithashtu, nisur nga koha e ekzaminimit të kufomës, gjasat për false (-) të alkoolit janë të mëdha për shkak të farmakodinamikës së alkoolit.

Ndaj hulumtojmë sërish 200 rastet studimore, për të parë nëse sasia e alkoolit në gjak është vërejtur në 8 raste, por referuar vetëm rasteve aksidentale, pra rasteve me shok traumatiko-hemoragjik, hemoragji të brendshme, shok hemorragjik, pra duke hequr rastet spitalore jo aksidentale, raporti rezulton $7/95=7.4\%$.

Matja e alkoolit në gjak ka rëndësi për përcaktimin e kohës së vdekjes, sidomos duke u orientuar dhe me shenjat e tjera.

Alkooli ka fazën absorbtive, fazën kulmore dhe atë të eliminimit. Nisur nga hulumtimi dhe përqendrimi i alkoolit në likidet e organizmit, jo vetëm gjak por edhe lëngun gastrik, apo cerebros spinal dhe raportet përkatëse, orientohemi se, në cilën fazë të alkoolit në gjak ka ndodhur vdekja dhe kjo na orienton për kohën e vdekjes dhe për rolin e alkoolit në vdekje për shkak të aksidentit.

Referuar rëndësisë së dozimit të alkoolit, mjafton t'i referohemi disa të dhënave të aksidenteve në Tiranë, gjatë viteve 2013-2022 dhe shohim se, alkooli mbetet një problem madhor jo vetëm i plagosjeve të rënda por edhe i vdekshmërisë.

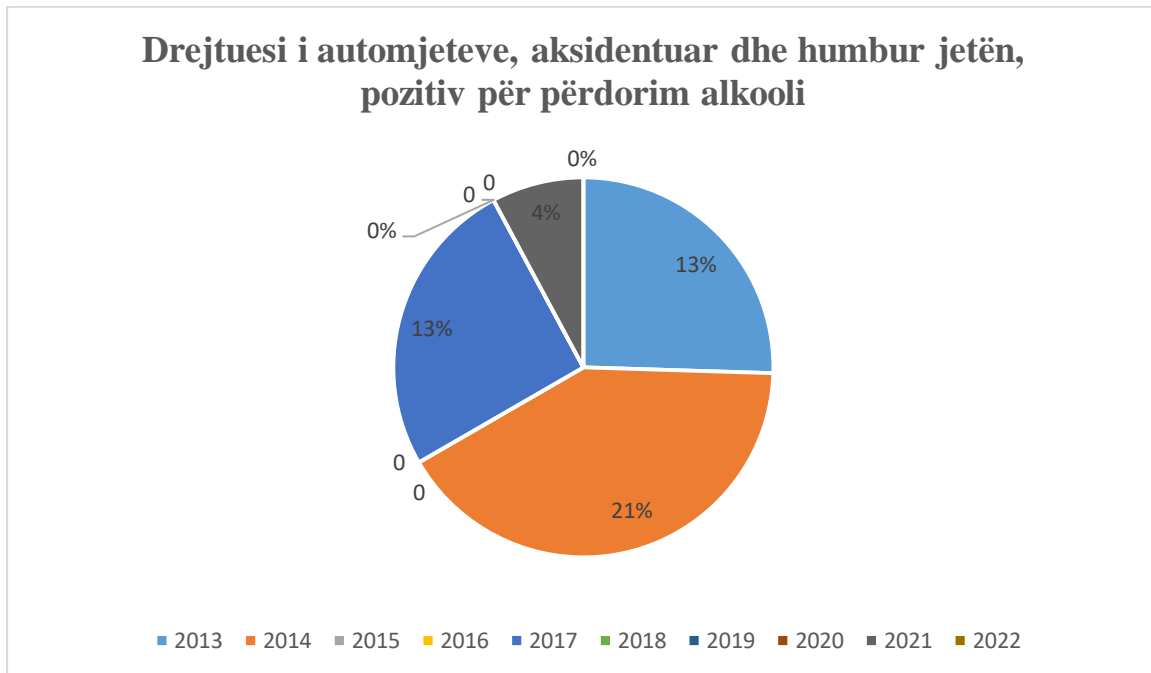
Alkooli gjithashtu, në studime shkencore shënohet si faktor madhor jo vetëm për aksidentet, por edhe për vrasjet apo vetëvrasjet.

Për të theksuar rëndësinë e problemit, shohim të dhënat e mëposhtme dhe tabelat lidhur me aksidentet dhe alkoolin. Nëse krahasojmë rezultatin tonë referuar të dhënave të alkoolit dhe aksidenteve, kur shohim *world map* për alkoolin, të dhënat e fusin Shqipërinë tek 5-10% të vdekjeve të rezultuara nga alkooli, pra përputhet me të dhënat tona mbi vdekshmërinë nga alkooli.

5.5.6. Rezultatet e përpunimit të të dhënave referuar shifrave të Komisarariatit të Policisë Tiranës 2013-2022, sipas tabelës dhe grafikut të mëposhtëm.

Vitet	Aksidente	Raporti i vdekjeve (%)	Drejtues në efektin e alkoolit në vlerë absolute	Vdekur mes individëve nën efektin e alkoolit	Raporti persona të vdekur/ drejtues pozitiv për alkool
2013	649	6.9%	6	2	$2/6=33\%$
2014	663	6.1%	33	7	$7/33=21\%$
2015	557	7.5%	21	2	$2/21=9.5\%$
2016	698	7.5%	41	2	$2/41=4.9\%$
2017	734	5.9%	38	5	$5/38=13.2\%$
2018	697	5.1%	54	0	0%

2019	616	6.9%	39	5	5/39=12.8%
2020	545	4.4%	38	2	2/38=5.3%
2021	490	5.1%	25	1	1/25=4%
2022	296	4%	12	0	0%



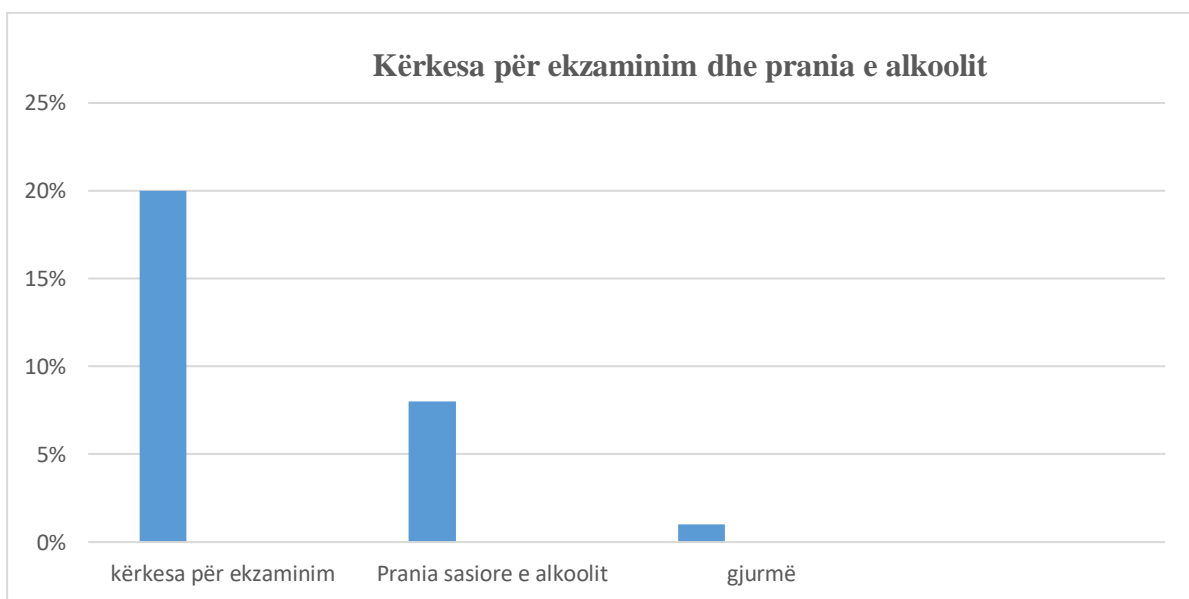
Mesatarja e shifrave luhatur nga 5-10% referuar *world map accidents* nga alkooli, përputhet më të dhënat e literaturës. Pra, matja e përqindjeve të alkoolit dhe treguesi për hulumtim të alkoolit, drogave apo substancave që mund të kenë shkaktuar vdekje, është mjaft i rëndësishëm.

I rikthehemi 200 rasteve tona studimore, përqindjeve përkatëse të alkoolit të identifikuar në gjak dhe shpesh tësisë së hulumtimit toksikologjik të tij. Numri i individëve që kanë marrë alkool nuk përputhet me numrin e individëve ku shkak i vdekjes ka qenë alkooli sepse ka mbizotëruar dhe është përshkruar një shkak primar tjetër.

Në 200 rastet e studiuara, është kërkuar matja e alkoolit në 40 raste ($40/200 = 20\%$ të totalit), haset përdorimi i alkoolit në 16 raste, pra $16/200 = 8\%$ të rasteve, ku 15 rastet me vlerat sasiore, si më poshtë dhe gjurmë në 1 rast.

5.5.7. Kërkesa për ekzaminim për alkoolin dhe prania e tij në 200 rastet e studiuara.

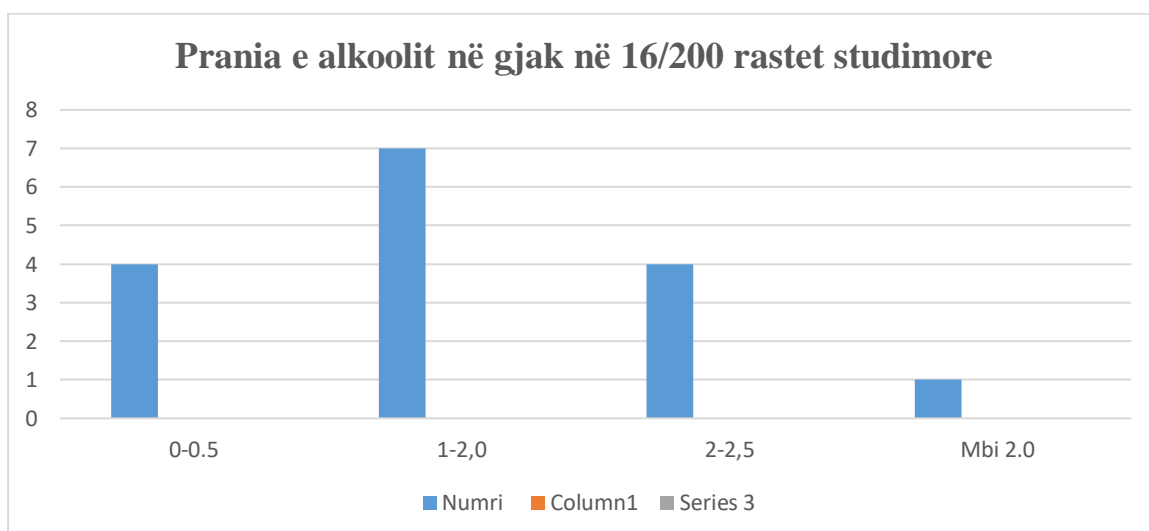
Kërkesa dhe prania e alkoolit	Kërkesa për ekzaminim alkooli	Sasiore	Gjurmë
Vlera (%)	40/200 = 20%	15/200 = 7.5%	1/200 = 0.5%



Sikundër konstatohet nga të dhënat e analizuar me sipër, rezultojnë rreth 8% e rasteve me prani të alkoolit në gjak. Referuar kohës së vdekjes dhe aksidenteve të ndodhura në Qarkun e Tiranës, nuk ka dyshim që sasia e alkoolit edhe kur nuk ka qenë shkak primar, mbetet kandidat potencial që ka ndikuar tek humbja e jetës, sikundër pohon edhe literatura, duke e renditur si shkak madhor të aksidenteve, vrasjeve dhe vetëvrasjeve. Referuar tek të dhënat tona, midis këtyre 3 pasojave, aksidentet + alkooli marrin rol mbizotërues.

5.5.8. Të dhënat sasiore të alkoolit në 200 rastet tona studimore:

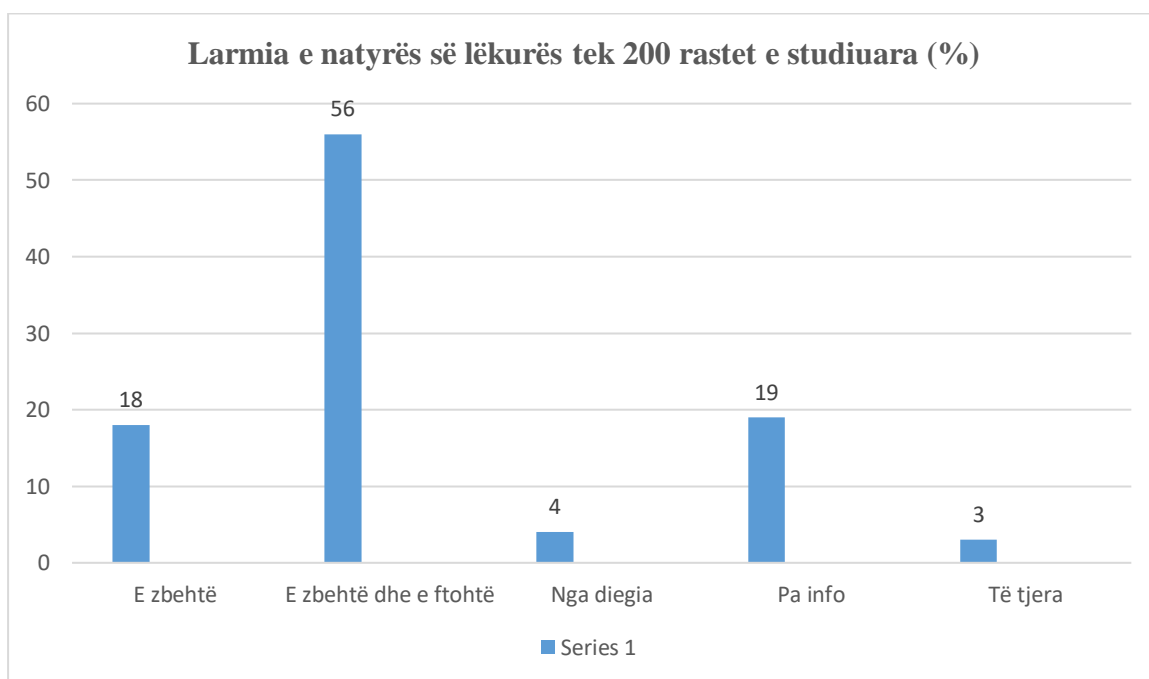
Rastet studimore	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Vlera e alkoolit (g/l) gjak	0.68	0.6	1.598	0.108	0.953	0.8	1.62	0.796	0.283	3.569	1.288	1.509	0.052	0.84	0.75	gjurmë



Sikundër konstatohet nga të dhënat e përfuara më sipër, ka një predominim të vlerave shqetësuese të alkoolit, dhe vdekjeprurëse. Nisur nga elementë të tjerë si u tha ne arsyetojmë nëse viktima në momentin e vdekjes ka qenë në fazë absorbtive, të pikut të vlerave të alkoolit, dhe të fazës së eliminimi. Lluhatja e vlerave ishte 0.96 ± 0.84 . Referuar grafikut të përqendrimeve të alkoolit, në varësi të kohës shumica e tyre kanë qenë në fazën absorbtive ose *risky* dhe *very risky* të alkoolit, që korrespondon me kohën më pak se 1 orë të ndodhjes së një aksidenti të mundshëm automobilistik ose të një vetëvrasjeje, ose me fazën absorbtive.

5.5.9. Ndarja sipas faktit nëse lëkura është e zbehtë, e ftohtë apo e zbehtë dhe të tjera

Lëkura	zbehtë	Jo info	E zbehtë dhe e ftohtë	pergamene/ me djegie	E verdhë jeshile/ E gjelbër	E ftohtë dhe e tharë	Zhvarrime
	36/200	38	112/200	8/200	3/200	1/200	2/200
	18%	19%	56%	4%	3%		

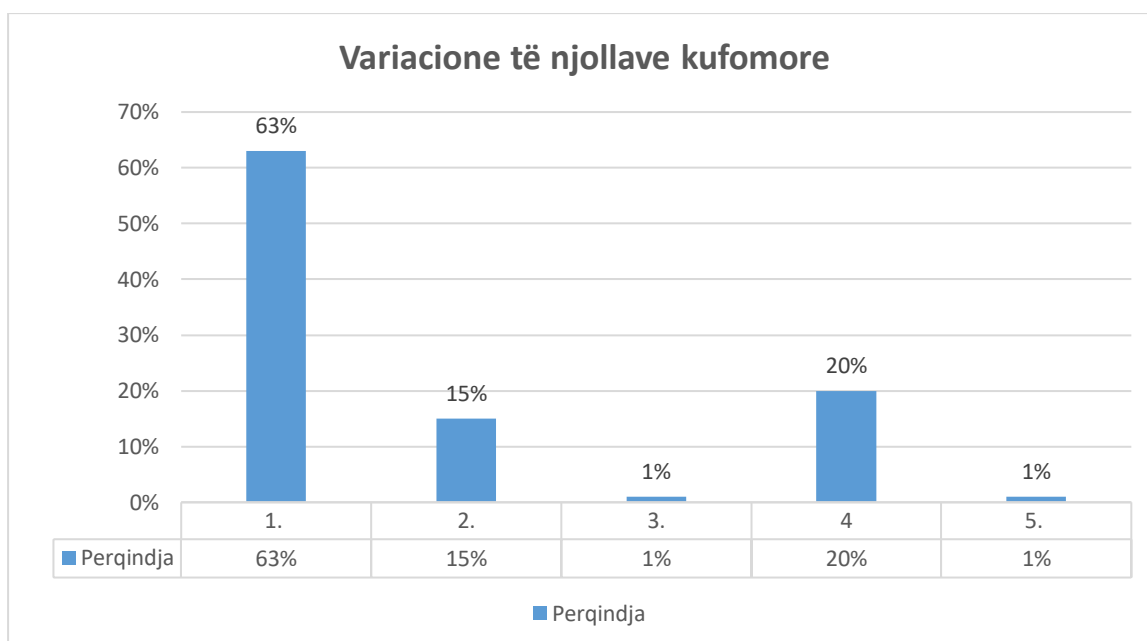


1. Lëkura e zbehtë dhe e ftohtë orienton për kohën e vdekjes në intervalin 6-10 orë.
2. Lëkura e zbehtë, pa cilësimin e ftohtë, orienton për kohën e vdekjes 2-4 orë.
3. Lëkura si pergamene, vërehen në diegia dhe koha e vdekjes përcaktohet nga të dhëna të tjera.
4. Lëkura e fortë, e tharë, orienton për kohën e vdekjes, duke filluar nga sklepat dhe buzët, më pas scrotumet, buzët e vaginës, rrëzët e kofshëve, palët dhe mollëzat e gishtërinjve.

5.5.10. Roli i njollave kufomore për përcaktimin e kohës së vdekjes

Njollat kufomore në 200 rastet tona studimore, janë shenja tipike për përcaktimin e kohës së vdekjes.

Njolla kufomore që shtypen dhe riformohen sërish	Njolla kufomore që shtyohen dhe riformohen me vështirësi	Njolla kufomore që nuk zhduken	Njolla kufomore që shtypen me vështirësi dhe riformohen me lehtësi	Të tjera
126/200 = 63%	29/200 = 14.5%	3/200 = 1.5%	2/200 = 1%	20%



- 1- Njollat kufomore zhduken dhe riformohen sërish;
- 2- Njollat kufomore zhduken dhe riformohen me vështirësi;
- 3- Njollat kufomore zhduken me vështirësi formohen me lehtësi;
- 4- Të tjera;
- 5- Njollat kufomore nuk zhduken.

Koha e vdekjes përkon me shenjat e mësipërme si më poshtë:

Njolla kufomore që zhduken dhe riformohen me lehtësi koha e vdekjes luhetet ½ deri - 6 orë.

Njolla kufomore që zhduken dhe riformohen me vështirësi koha e vdekjes luhetet 6-12 orë.

Njolla kufomore që zhduken me lehtësi dhe riformohen me lehtës, koha e vdekjes luhetet pas ½ -2 orë (shfaqen). Në 12-15 orët e para njollat e vdekjes gjatë shtypjes me gisht, zhduken për tu formuar përsiri pas heqjes së gishtit duke qenë në fazën e hypostazës. Pas 5-6 orë pas vdekjes

koha e rishfaqes së tyre është ½ -2 minuta, kurse pas 6-12 orë pas vdekjes, koha e rishfaqjes së tyre është 3-5 minuta.

Njolla kufomore që nuk zhduken por zbehen dhe kur kufoma ndryshon pozicionin ato zhvendosen pjesërisht, koha e vdekjes luhetet nga 12-15 orë pas vdekjes duke kaluar në fazën e dytë, atë të stazës. Në disa vdekje, si ato nga asfiksia këto njolla mund të formohen në mënyrë më të shprehur edhe 20-25 orëve pas vdekjes.

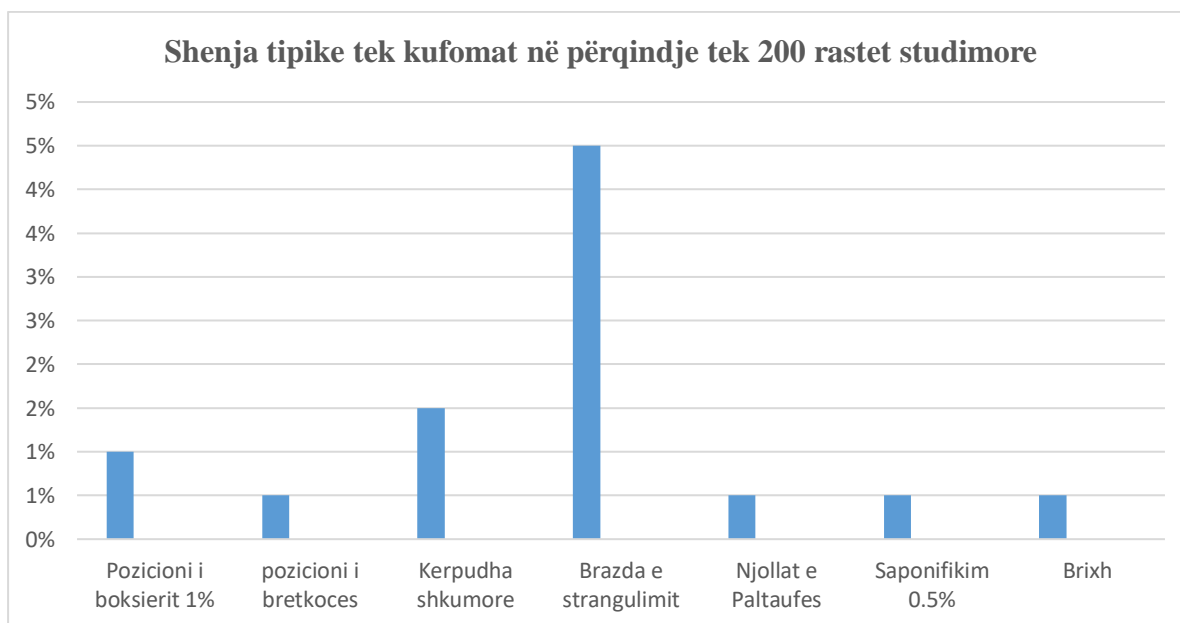
Në ditën e dytë, kur është edhe faza e tretë, ajo e inibimit, njollat kufomore nuk zbehen dhe nuk vendosen me ndryshimin e pozicionimit të kufomës.

Pra, natyra e njollave kufomore si element i këqyrjes së jashtme të kufomës, shërben dhe si instrument i përcaktimit të kohës së vdekjes, ose më saktë intervalit kohor brenda të cilit ajo ka ndodhur.

Tek versioni të tjera, të dhënat mungojnë ose marrin përparësi të dhëna të tjera dhe njollat nuk janë përshkruar, si në rastet e lindjes së fëmijëve të vdekur, rastet me djegie ku mbizotëron lëkura e pergamenës, ose raste ku marrin rëndësi shenja të tjera si psh.: kërpudha shkuore, ose brazda e strangulimit. Në raste të tjera, ka dhe zhvarrime ose shtangësi kufomore të formuar plotësisht, ku nuk merr kuptim prova e njollës kufomore.

5.5.11. Numri i kufomave me shenja të veçanta nga 200 rastet tona studimore

Shenjat e veçanta	Numri i rasteve me shenja tipike	Vlera në përqindje
Pozicioni i boksierit	2/200	1%
Pozicioni i bretkocës	1/200	0.5%
Kërpudha shkumore	3/200	1.5%
Brazda e strangulimit	9/200	4.5%
Njolla kufomore me ngjyrë mavi jeshile	4/200	2%
Njollat e Paltaufës	1/200	0.5%
Sapunifikimi	1/200	0.5%
Brixh	1/200	0.5%



Nga shenjat e tjera të veçanta, predominon brazda e strangulimit meqenëse kemi të bëjmë me rastet kryesisht asfiksi nga varjet me litar.

Pyetja është, nëse ndihmojnë të dhënat e këtyre shenjave ose jo tek përcaktimi i kohës së vdekjes?

5.5.12. Tabela me disa shenja të veçanta, që ndihmojnë ose jo në përcaktimin e shkakut ose kohës së vdekjes

Shenjat e veçanta	Koha e vdekjes (Po/Jo)	Shkaku (Po/Jo)
Pozicioni i boksierit	Jo	Po
Pozicioni i bretkocës	Jo	Po
Kërpudha shkumore	Po	Po
Brazda e strangulimit	Jo	Po
Njolla kufomore me ngjyrë mavi jeshile	Po	Jo
Njollat e Paltaufës	Jo	Po
Saponifikimi	Po	Jo
Brixh	Po	Po

Prania ose jo e kërpudhës shkumore, orienton për shkakun por dhe për kohën e hershme të vdekjes, aq më tepër e ndërthurur me shenja të tjera.

Saponifikimi së bashku me mjedisin ku ndodhet kufoma, psh: temperatura, por dhe faktorë të tjerë mjedisorë orientojnë për kohën e vdekjes së kufomave. Fillimi i këtij procesi shfaqet në qagë pas një periudhe kohore nga 6-javë derim në 2 muaj. Saponifikimi i trupit të një fëmije varion në 4-5 muaj kurse i një të rituri deri në 1 vit.

Njollat kufomore mavi në jeshile, por sidmos jeshile orientojnë për një stad kufomor dhe për një kohë vdekjeje në intervalin kohor prej 2-3 ditë, në varësi dhe të temperaturave të ambientit, të gjendjes së kufomës përpara vdekjes (sëmundjeve septike, etj) kur ky fenomen përshpejtohet.

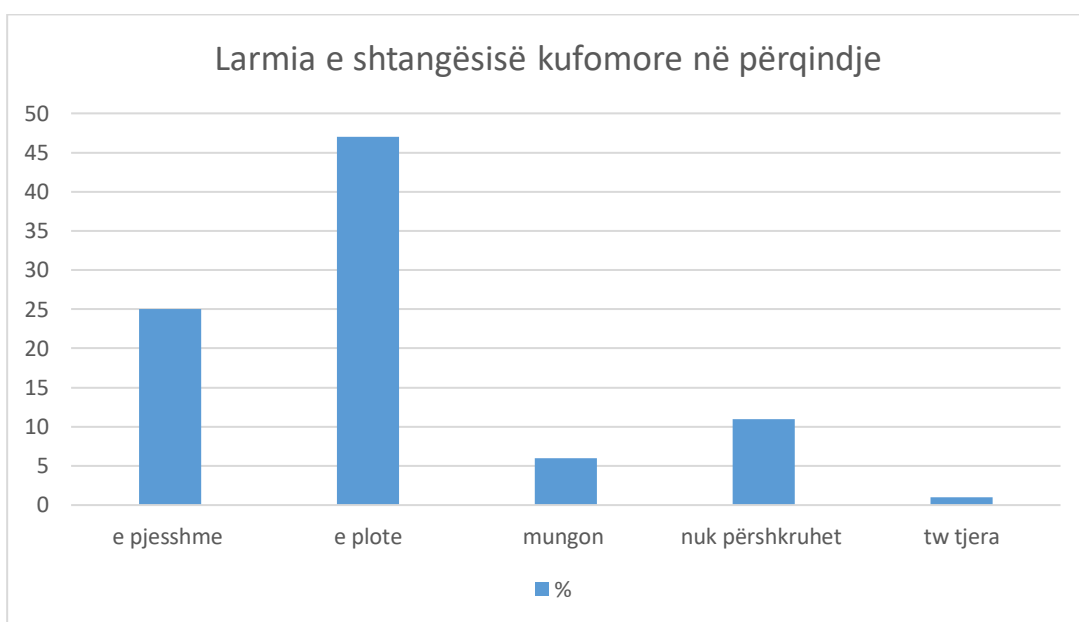
Pozicioni i boksierit, pozicioni i bretkocës më tepër orientojnë për shkakun sesa për kohën e vdekjes.

Njollat e Paltaufës shërbejnë më tepër për shkakun e vdekjes sesa për kohën e vdekjes.

Urat Brixh në muskulin kardiak orientojnë për shkakun e vdekjes, sesa për kohën e vdekjes.

5.5.13. Prania/jo, shpeshtësia e variacioneve të shtangësisë kufomore të 200 kufomave

Shtangësia kufomore	E pjesshme	E plotë	Mungon	Nuk përshkruhet	Të tjera
Nr	49	94	13	42	2
Përqindje	24.5%	47%	6.5%	21%	1%



Tek versioni të tjera përshkruhen dy shtangësi kufomore, e çliruar dhe shtangësi kufomore e thksuar që nuk ndryshon pozicionin fillestar dhe pas forcës së ushtruar

Atëherë kjo shenjë na ndihmon të përcaktojmë një interval të kohës së vdekjes

1. Tek kufomat, shtangësia kufomore **e pjesshme**, orienton për kohën e vdekjes deri në 2-7 orë
2. Tek kufomat me shtangësi kufomore **të plotë**, orientohemi për kohën e vdekjes 7-12 orë. Shtangësi kufomore zgjat 1-2 ditë pas vdekjes.
3. Tek kufomat ku shtangësia kufomore fillon **të mungojë**, orientohemi për kohën e vdekjes mbi 1-2 ditë. Procesi i prishjes së shtangësisë përfundon në ditën e tretë ose të katërt.
4. Tek kufomat ku shtangësia kufomore **është shumë e theksuar dhe nuk ndryshon edhe pas forcës së ushtruar**, orientohemi për kohën e vdekjes mbi 12 orë.
5. Tek kufomat me shtangësi kufomore të papërcaktuar orientohemi nga prania ose jo e njollave kufomore, me variantet e theksuara më lart ose nga shenja të tjera specifike, si psh: brazda e strangulimit, kërpuçha shkumore etj.

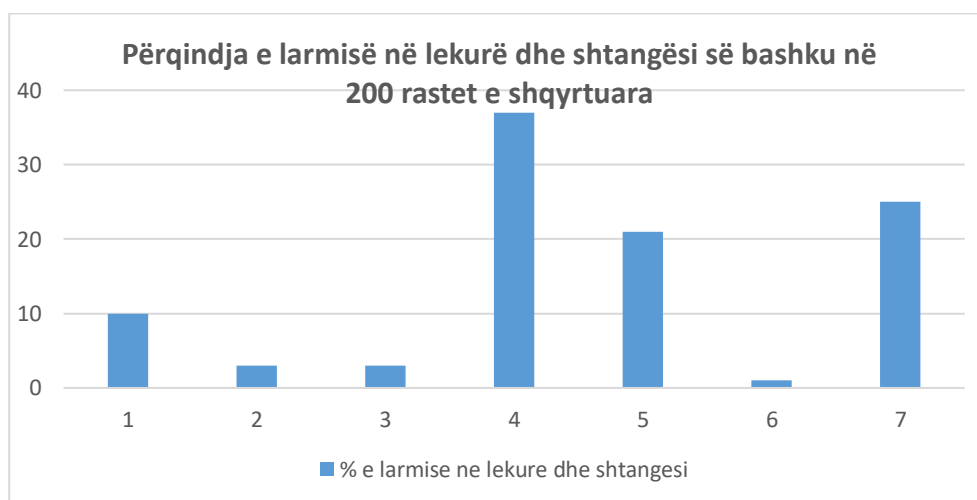
Pra natyra e shtangies kufomore, si element i kqyrjes së jashtme të kufomës, shërben dhe si instrument i përcaktimit të kohës së vdekjes ose më saktë, intervalit kohor brenda të cilit ajo ka ndodhur.

5.5.14. Larmia e ndërthurjes veçori të lëkurës dhe shtangësisë kufomore

Kemi shqyrtuar këto ndarje:

1. Lëkura e zbehtë dhe shtangësi kufomore e plotë;
2. Lëkura e zbehtë dhe shtangësi kufomore e pjesshme;
3. Lëkura e zbehtë dhe mungesa e shtangësisë kufomore;
4. Lëkura e zbehtë dhe e ftohtë dhe shtangësi kufomore e plotë;
5. Lëkurë e zbehtë dhe e ftohtë dhe shtangësi kufomore e pjesshme;
6. Lëkurë e zbehtë dhe e ftohtë dhe mungesa e shtangësisë kufomore;
7. Të tjera (Njëri variabël nuk përshkruhet ose është e pamundur të përshkruhet).

Lëkura dhe shtangësia	1	2	3	4	5	6	7
Numri absolut	20/200	6/200	6/200	74/200	42/200	2/200	50/200
Vlera (%)	10%	3%	3%	37%	21%	1%	25%



1. Lëkura e zbehtë dhe shtangësia totale, zë 10% dhe përkon me intervalin kohor të vdekjes 3-4 orë;
2. Lëkura e zbehtë dhe shtangësi e pjesshme zë 3% dhe përkon me intervalin kohor të vdekjes 2-3 orë;
3. Lëkura e zbehtë dhe mungesa e shtangësisë kufomore zë 3% dhe përkon me intervalin kohor të vdekjes 6-10 orë;
4. Lëkura e zbehtë dhe e ftohtë dhe shtangësia totale zë 37% dhe përkon me intervalin kohor të vdekjes 24-36 orë;
5. Lëkura e zbehtë dhe e ftohtë dhe shtangësia e pjesshme zë 21% dhe përkon me intervalin kohor të vdekjes 30-50 orë;
6. Lëkura e zbehtë dhe e ftohtë dhe mungesa e shtangësisë kufomore, zë 1% dhe përkon me intervalin kohor të vdekjes 10-14 orë;
7. Lëkura ose shtangësia kufomore ose nuk përshkruhet ose nuk ka mundësi të përshkruhet.

5.5 DISKUTIM

5.5.1 Vdekje qelizore, vdekje e organizmit apo fati i qelizës si *contiuum*

Përcaktimi i kohës së vdekjes, sjell së pari diskutimin cila është ajo pikë që ndan jetën nga vdekja, apo është proces tërësor? Diskutimi mbi vdekjen është një diskutim sa shkencor edhe filozofik, dhe fetar.

Para se të flasim për përcaktimin e kohës së vdekjes, duhet të kemi parasysh nëse po flasim për vdekje qelizore, vdekje indore, vdekje të organizmit. Nëse flasim për vdekje qelizore, a ndihmon kjo në përcaktorë të ndryshëm të cilët ndihmojnë mjekun ligjor të ketë tregues laboratorikë apo morfologjikë specifikë, të cilët hedhin më tepër dritë mbi shkakun e vdekjes.

Në përkufizimin klasik për vdekjen i referohemi ngjarjeve kardiovaskulare, pra organore dhe indore. Në një kartelë kur shënohet psh.: ora e saktë e vdekjes, cilësohet si një moment pikëzor. (161,168).

Edhe pse ende sot është kjo qasje, këndvështrimi i kërkimeve shkencore referuar vdekjes qelizore, apo vdekjes në tërësi dhe pasvdekjes shërben edhe si një *continuum*, ku mund të hulumtohet sikundër u theksua edhe më sipër në funksion të jetës.

Gjendja vegetative dhe fenomeni Lazarus janë po aq *pro* kësaj qasjeje, duke theksuar faktin se përkufizimi apo vendimmarrja ndaj vdekjes është shpesh një moment delikat dhe objekt studimesh të shumta, (160).

Studimi i kufomave, prerjet indore, ngjyrimet histopatologjike kanë hedhur dritë gjithnjë dhe më shumë jo vetëm për shkakun dhe kohën e vdekjes, por dhe për diagnoza dhe veçori të ndryshme diagnostike, (20,21,22,23,24,37,38).

Përkufizimi i vdekjes qelizore ose nekroza, apo dhe vdekjes natyrore, fiziologjike të programuar, apoptoza, të studiuar dhe në bazë të një qasjeje dikotomike, me zhvillimin e vullshëm të hulumtimit subqelizor me mikroskopi elektronike, i ka zënë vendin përkufizimit të vdekjes qelizore, në një larmi formash si piroptoza, ferroptoza, autofagia, mitofagia, degjenerimi wallerian, erebioza, nekroptoza etj, (1,2,3,4,93).

Studimi i tyre nxjerr në pah rolin e kaspazave ose treguesve të tjerë biologjikë si nekrostatina-1, annexina, kaspazat, apo rolin e hekurit dhe bakrit në lloje të veçana të vdekjes qelizore, të cilat nesër mund të jenë biomarker të paralajmërimit të vdekjes ose përcaktimit të kohës së vdekjes, (1,2,3,4,19,33,36,39,41,55,75,79).

Pra, idealja do të ishte që ne të përcaktonim (parashikonim) kohën e vdekjes qelizore dhe të organizmit, para, gjatë dhe pas ndodhjes, duke e parë vdekjen si një *continuum* dhe jo si një moment pikëzor.

2. Qasje klasike apo moderne

Edhe pse ne jemi ndalur në qasje më klasike të përcaktimit të kohës së vdekjes së organizmit, qasja ndaj vdekjes qelizore do hedhë dritë dhe do sjellë padyshim protokolle të reja më të imta sesa qasja klasike e hulumtimit të jashtëm, dhe të brendshëm të kufomës.

Nëse shohim hulumtimin klasik të një kufome ai i referohet kqyrjes së jashtme të kufomës, kqyrjes së brendshme,(27,28) ku zë një vend të veçantë kqyrja histopatologjike dhe ajo toksikologjike, por e ardhmja e afërt me sa duket do të jetë dhe përfshirja e mikroskopisë elektronike,(20,21) a. mjekësisë laboratorike, biokimike dhe të treguesve laboratorikë të gjakut lëngur vitreos, (30,31,32)dhe lëngjeve të tjera biologjike të organizmit kur tregues biokimikë dhe laboratorikë do japin gjithnjë e më shumë informacion mbi dinamikën e procesit të vdekjes, dhe b. imazherike ku metodat imazherike të përparuara do të ndërthuren me treguesit biokimikë, duke identifikuar “pathëays” rrugët biologjike të vdekjes si dhe binomit, ndryshimet biokimike sjellin ndryshime morfologjike dhe anasjelltas, (30, 31, 32).

5.5.2. Këqyrja e jashtme e kufomës, metoda e vjetër apo ende aktuale?

Në studimin e 400 ekspertizave të vdekjes, ku ndërthuret krimi me aksidentin, zhytesh në një botë të errët ku hulumtimi shkencor hedh dritë, si një detyrim ndaj jetës, pro dhe si respekt për viktimën apo të vdekurin që vjen prej shekujsh.

Në studimin tonë ne i jemi referruar në mënyrë selektive, më së shumti, këqyrjes së jashtme të kufomës me elementët e veçantë të saj, të cilët japin një informacion shumë të çmuar.

Edhe pse qasje klasike, ajo është e pazëvendësueshme dhe merr një rol të jashtëzakonshëm në përcaktimin e shkakut, rrethanave të ngjarjes por dhe kohës së vdekjes.

Hulumtimi i veçorive të njollave kufomore, varianteve të shtangies kufomore, varianteve të lëkurës, varianteve të ekspertimit laboratorik për praninë e alkoolit ose drogave të ndryshme, hulumtimi i të dhënave specifike si procesi i sapunifikimit apo skeletizimit, jep të dhëna interesante për ngushtimin e intervalit të kohës së vdekjes dhe rritjen e saktësisë, (30,31,32).

Koha e vdekjes ka shumë rëndësi për mjekësinë ligjore, për rrethanat e vdekjes, për ecurinë shkak-pasojë të vdekjes, për praninë të më shumë se një shkak, si dhe dinamikën e saj, (30,31,32).

5.5.3. Pse ky variacion moshor?

Nga shqyrtimi i 200 ekspertizave të selektuara, sipas rezultateve tona, njollat kufomore dhe shtangësia kufomore janë elementët kryesorë të përshkrimit dhe këqyrjes së jashtme të kufomës.

Kjo përputhet me të dhënat e literaturës ku këto elemente përmenden si vlerësues kryesorë të këqyrjes së jashtme të kufomës, (30,31,32).

Kufomat më tepër janë të moshës aktive që tregojnë më tepër për një ndërprerje të jetës jo për senilitet, por për shkaqe aksidentale apo kriminale, (30,31,32).

5.5.4. Shkaqet kryesore të vdekjes ndihmojnë në përcaktimin e kohës së vdekjes

Referuar shkaqeve shohim se hemorragjia, trauma ose shoku hemorragjik, apo kontuzionet e trurit, pra ngjarjet kardiovaskulare dhe ato trunore, apo insuficiencat kardiocirkulatore janë shkaqet kryesore mjekësore të vdekjes.

Kjo merr kuptim referuar dhe përkufizimit të vdekjes ku truri dhe zemra, së bashku me enët dhe gjakun, janë edhe elementet e përkufizimit të vdekjes së organizmit sipas nomenklaturës së organizmave shkencore, si dhe organet vitale të organizmit, edhe pse sikundër u tha më lart, studimet mbi vdekjen vegjetative dhe fenomenin Lazarus, mbajnë të hapur debatin mbi vdekjen e organizmit, si moment pikëzori, (1,2,3,4,5,26,27,30,31,32).

5.5.4.1 Lind pyetja pse kaq shumë moshë aktive? Po raste spitalore? Mbytja? Vetëvrasja?

Kufomat më tepër janë të moshës aktive që tregojnë më tepër për një ndërprerje të jetës jo për senilitet, por për shkaqe aksidentale apo kriminale.

Kufomat e shqyrtuara janë me dominancë mashkullore dhe të moshës aktive për shkak të dinamizmit dhe përfshirjes së kësaj moshë në përgjegjësi dhe aktivitete të panumërta legale, të punës, jetës, pse jo dhe të paligjshme.

Vërejmë se ka vrasje, ka vetëvrasje, ka trauma automobilistike, ka dhe patologji me vdekshmëri të lartë si insuficiencat organore, kryesisht kardiovaskulare, (171,172).

Varja, mbytja, djegia tregojnë edhe për qasje fatale si vetëvrasja, por dhe vdekje nga pakujdesia.

Në hulumtimin tonë përfshihet dhe zhvarrimi, vdekjet gjatë trajtimit në spital, si dhe disa autopsi fetomortem, edhe pse në një përqindje të papërfillshme të rasteve.

5.5.4.2 Domosdoshmëria e ekzaminimeve laboratorike

Rastet e gabimit mjekësor ose dyshimit për gabim mjekësor, gjatë shtrimit në spital apo trajtimit në qendrat e terapisë intensive, kërkojnë një hulumtim laboratorik shpesh të fuqishëm, po ose jo të pranishëm, (30,31,32).

Kjo nxjerr në pah domosdoshmërinë e njohurive laboratorike si ato të vlerave kritike, si bilirubina e neonatit, apo ecuria e glicemisë ose elektroliteve apo parametrave të ekuilibrit acido-bazik. Vlerësimi i kaliumit në lëngun vitreal, mund të jetë një kërkesë konstante në ekzaminimin e kufomave. (30,31,32)

5.5.4.3 Alkooli si problem i shëndetit publik dhe mjekësisë ligjore e laboratorike

Jam ndalur qëllimisht tek alkooli për të bërë një urë lidhëse midis mjekësisë ligjore dhe shëndetit publik, por dhe për një arsye të thjeshtë, sepse përdorimi i automjetit në gjendje të dehur është një shkak madhor për aksidentet, (15,17,30,31,32).

Nga ana tjetër, alkooli mbetet një ekzaminim i kërkuar toksikologjik për të parë ndikimin e tij në shkakun e vdekjes, (30,31,32).

Ekzaminimi i alkoolit ishte kërkuar në 25% të rasteve dhe ishte i pranishëm në 8% të rasteve, gjë që ndoshta për ko incidencë përputhet me intervalin 5-10% të hasur për Shqipërinë në

World Map të vdekjeve nga aksidentet, si dhe me intervalin 5-10% të vdekjeve nga aksidentet në Tiranë.

Alkooli në rastet kur ishte i pranishëm në gjak në masën 8%, u luhet nga gjurmë deri në vlera shumë e lartë që rezultoi 3.569g/l. Sipas literaturës vlerat mbi 0.5 g/l konsiderohen *risky* për individin që ka përdorur alkool. Me vlera mbi 0.5 g/l rezultuan 75% ($\frac{3}{4}$) = 12 raste nga 16 rastet tona totale, ku u vu re prania “*shqetësuese*” e alkoolit në gjak.

Vlera mesatare e alkoolit tek 15 rastet tona rezulton me luhatje në gjak = 0.96 ± 0.42 , duke qenë dukshëm në mesatare në nivelet e ndikueshme nga alkooli, ose nivelet “*risky*” ose “*very risky*”, (15,17).

Kjo tregon që edhe pse alkooli është renditur si shkak sekondar në shumë rrethana vdekjesh, ai rezulton qartë me vlera të ndikueshme në sjelljen e individëve dhe fatalitete.

5.5.4.4 Pse alkooli hedh dritë dhe për kohën e vdekjes

Ndërkohë duke matur nivelet e alkoolit ne shohim nëse alkooli ishte në nivele vdekjeprurëse, dhe nëse arsyetohet në kontekst dhe të shenjave të tjera si dhe referuar kurbës së përqendrimit plazmatik të alkoolit dhe farmakokinetikës dhe farmakodinamikës së tij, arsyetohet për kohën e vdekjes, nëse individi ka qenë në fazën absorbitive, kulmore apo të eliminimit të alkoolit, dhe nëse ka qenë në shifra vdekjeprurëse ose jo, (15,17,30,31,32).

5.5.4.5 Pse alkooli një problem ekipesh multidisiplinare

Nisur nga shifrat e mësipërme dhe të dhëna të tjera nga literatura apo raportimet e institucioneve shtetërore, alkooli apo kujdesi për përdorimin terapeutik të tij, mbetet një problem madhor i shëndetit publik, klinik dhe ligjor në të njëjtën kohë.

Krahas sensibilizimit që tek intitucionet arsimore merr rol dhe policia e shtetit, siguria rrugore, si dhe politikat e shëndetit publik apo kujdesi gjatë drejtimit të automjetit. Një sugjerim do të ishte kujdesi i përdorimit të automjetit jo vetëm pa alkool, por dhe sa më pak në ato orë që quhen “*peak flow*”, ose “*rush hours*”. Forcimi i ligjit që fillon nga marrja e lejeve të drejtimit deri tek edukimi i këmbësorit dhe drejtuesit të automjetit, pse jo dhe edukimi në shkolla që në mosha të vogla me respektimin e rregullave të qarkullimit rrugor, (170,171).

5.5.4.6 Asfiksia dhe vetëvrasjet

Vetëvrasjet asfiksia nga mbytja me lak në qafë, zënë një përqindje jo të vogël në shqyrtimin e 200 rasteve të studiuara.

Këtu tipike dhe patognomonike, është prania e brazdës së strangulimit dhe elementeve të tjerë të këqyrjes së jashtme të kufomës, (30,31,32). Kjo nuk përjashton këqyrjen e vëmendshme të kufomës dhe kërkesën e më shumë se një shkaku. Mbytjet me litar apo vetëvrasjet, zënë $\frac{9}{200} = 4.5\%$ të hulumtimit tonë, ose 45% të totalit të asfiksive.

Kjo shifër është shqetësuese. Ndaj këtu kemi të bëjmë me thellimin në shkaqet e vetëvrasjeve në vendin tonë dhe në botë. Padyshim varfëria, niveli ekonomik dhe social supozohet të jetë

shkaku, por dhe konfliktet e brendshme familjare, një shoqëri shqiptare në tranzicion të zgjatur, emigracioni, shpërbërja e familjes tradicionale dhe niveli aktual i emancipimit të shoqërisë. Edhe ky problem është multidisiplinar dhe del nga qasja e mjekut ligjor dhe është më tepër një shifër alarmi, për problematikat e mprehta të shoqërisë sonë, që kërkojnë dhe këto ekipe disiplinare dhe politika të forta sociale dhe shëndetësore.

5.5.4.7 Prania e monoksidit të karbonit

Edhe ky është një tregues njëshifror ($4/200=2\%$) shifror, krahas atyre sasiore dhe gjysëmsasiore, që aplikohet në rastet e indikuara, mjaft i rëndësishëm se merr rëndësi patognomonike, së bashku me shenjën karakteristike të boksierit. (30,31,32)

Referuar farmakodinamikës dhe përqendrimit të monoksidit të karbonit më saktë të karboksihemoglobinës në gjak marrim një informacion shtesë për përcaktimin e kohës së vdekjes. (164,165)

5.5.4.8 Prania e drogave dhe barnave psikotrope

Edhe pse raste të veçanta dhe jo në përqindje të lartë, janë gjetur viktime edhe në rrethanat e përdorimit të barnave psikotrope, të përcaktuara si gjurmë në ekzaminimin toksikologjik. (15,17,30,32)

Logjika është e njëjtë. Referuar gjysëmjetës së barit, dhe farmakodinamikës dhe farmakokinetikës së tij, ne orientohemi për intervalin e kohës së vdekjes dhe jo për shkakun, sidomos nëse këta tregues analizohen në vlera sasiore. (15,17,30,32))

5.5.4.9 A orientojnë shenjat klasike? Të rëndësishme apo shumë të rëndësishme?

Nga shqyrtimi i 200 ekspertizave të përzgjedhura, sipas rezultateve tona, njollat kufomore dhe shtangësia kufomore janë elementet kryesore të përshkrimit dhe këqyrjes së jashtme të kufomës. U vu re se, lëkura e zbehtë dhe e ftohtë ishte në 56% të rasteve, shtangësia kufomore e plotë në 47% të rasteve dhe njollat kufomore që shtypen dhe riformohen përsëri në 63% të rasteve.

Hulumtimi mjekoligjor pra, ka qenë midis stadi të hershëm të vdekjes me njollat kufomore që shtypen dhe riformohen përsëri dhe shtangësisë kufomore, si dhe lëkurës së zbehtë dhe të ftohtë, që jep një nga variacionet kohore të kohës së vdekjes sipas Simpsonit, (27).

Kjo merr kuptim edhe pse duhet një kohë mbi 6 orw, që shenjat kufomore të bëhen më të qarta, (30,31,32).

Në një përqindje më të ulët janë shtangësia kufomore e pjesshme apo variacionet e njollave kufomore si ato që shtypen dhe riformohen me vështirësi, mungesa e njollave kufomore, apo ato që riformohen me vështirësi ose nuk riformohen, (30,321,32).

Në një përqindje më të ulët janë edhe njollat e verdha në jeshile apo njollat jeshile, që flasin për prani më të vonë të stadi kufomor dhe për një kohë vdekjeje që luhetet në intervalin jo më pak se 4 ditë, (27,30,31,32).

Lëkura e zbehtë dhe e ftohtë apo lëkura e zbehtë, e ndërthurur me shenja të tjera merr një rëndësi të veçantë në përcaktimin e kohës së vdekjes duke patur parasysh dhe rrethanat e mundshme klimaterike të vendngjarjes, (27, 30, 31, 32).

Pra, edhe pse ka një vrull të jashtëzakonshëm teknologjik, laboratorik, imazherik, këqyrja e jashtme e kufomës, mbetet e pazëvendësueshme në përcaktimin e shkakut dhe rrethanave të vdekjes, por edhe një burim i jashtëzakonshëm informacioni për përcaktimin e kohës së vdekjes. Hulumtimi i jashtëm i kufomës është shumë i rëndësishëm dhe padyshim shpesh me vlera patognomonike, kohore dhe të përcaktimit të shkakut.

5.5.4.10 Shenja të përgjithshme apo dhe shenja tipike, të rralla dhe të veçanta

Tek qqyrja e jashtme e kufomës padyshim lëkur e zbehtë, ose e zbehtë dhe e ftohtë, por dhe ngjyra të tjera më rrallë të saj, njollat kufomore por edhe shtangësia kufomore, siç u përmend janë elemente kyç të qqyrjes së jashtme, (30,31,32)por dhe shenja të veçata si brazda e strangulimit, kërpudha shkumore, pozicioni i boksierit, pozicion kokëposhtë, pozicioni i bretkocës, procesi i sponifikimit, njollat e Paltaufës, shenja Brixh, janë shenja të veçanta të hasura në hulumtimin tonë. Këto shenja marrin vlerë të pazëvendësueshme në shkakun e vdekjes, si Shenja Brixh për Infarkt-in e Miokardit, shenja e Paltaufës për diagnozën tuberkulare, pozicioni i boksierit për diegiet. Ndërkohë për kohën e vdekjes merr rëndësi procesi i sponifikimit apo skeletizimit, duke referuar një kohë të ***paktën 1 muaj*** më parë.(27,30,31,32)

5.5.4.11 Autopsitë fetomortem, foshnjat e braktisura

Krahas problematikave nga ana e mjekësisë ligjore, ky është një moment tjetër që s'mund të rrimë pa u ndalur. Jeta seksuale e filluar herët, fëmijët e padëshiruar, përdhunimet, stresi psikologjik dhe depresioni, janë disa nga elementet e rëndësishëm të braktisjes së foshnjave por dhe të domosdoshmërisë së kundërbalancës së këtyre fenomeneve, (173,174).

Këtu merr rol edukata seksuale, jeta e rregullt seksuale, pakësimi i vatrave të "nxehhta" po e quajmë kështu, të një shoqërie të frustruar, rritja e nivelit ekonomik dhe punësimit, rritja e suportit social dhe psikologjik, (173,174).

5.5.4.12 A kanë rol ekzaminimet laboratorike klasike apo moderne

Ekzaminimi i likideve bologjike, gjakut, lëngut të stomakut, sidomos lëngut vitreoz ka tërhequr vëmendje gjithnjë dhe më të madhe të mjekësisë ligjore, (27,30,31,32). Tregues laboratorikë të veçantë klasikë janë bërë domosdoshmëri e matjes që nënkupton ngritjen e laboreve pranë mjekësisë ligjore, (27,30,31,32). Në studime të vecanta shohim përdorimin e vlerave të kaliumit krahas variacioneve të temperaturës së organizmit të organizuara në kalkulime duke përdorur formula të regresionit linear ose jolinear, duke iu referuar kaliumit në gjak ose dhe në lëngune vitreal, (27,30,31,32).

Ndërkohë shohim dhe përcaktimin e treguesve të tjerë laboratorikë kryesisht, si laktat dehidrogjenaza, karboksihemoglobina, alkooli, drogat, hipoksantina, (27,30,31,32).

5.5.4.13 Mjekësia moderne laboratorike dhe imazherike dhe mjekësia ligjore

Të paktën 16 forma të vdekjes qelizore aksidentale janë përkufizuar dhe ende studiohen në dekadat e fundit. Më pikante janë erebioza, ferroptoza, piroptoza dhe vdekja e lidhur me bakrin. Studimi në nivel subqelizor, të “*pathways*”, pra rrugëve biologjike drejt vdekjes qelizore dhe zbulimet e fundit si miRNA-t e ndryshme, janë në harmoni me metoda moderne imazherike, si tomografia me emision të pozitronëve, ose mikroskopia elektronike me multifotone, (16).

Duhet të shtojmë se, këqyrja e jashtme e kufomës për mjekun ligjor është e ngjashme me anamnezën dhe historikun e sëmundjes, pra ngjashëm me hulumtimin klinik.

Sot jemi në fazën e hulumtimit imazherik dhe laboratorik mjaft të imtësishëm, në klinikat dhe spitalet tona kudo në botë. Në mënyrë analoge, këtë ritëm duhet të ndjekë dhe mjekësia ligjore duke shfrytëzuar mikroskopinë elektronike apo tregues sa më të rinj laboratorikë qoftë patognomonikë, qoftë të hulumtimit të kohës së vdekjes apo kronologjisë së ngjarjeve që kanë sjellë vdekjen e një individi, (20,21,22,23,24,25,26).

5.5.4.15 Mjekësia moderne dhe mundësia për algoritme dhe modele të regresionit linear dhe jolinear.

Studimet e ndryshimeve morfologjike qelizore kanë qenë hapi i parë klasik dhe më domethënës i nekrozës qelizore. Me zhvillimin e vullshëm teknologjik dhe të shkencave të biokimisë, fiziologjisë dhe fizikës moderne, futja e metodave moderne laboratorike, hulumtimi jo vetëm organor dhe indor, por edhe qelizor dhe subqelizor, zhvillimi i mjekësisë ligjore nga ana tjetër, sidomos futja e metodave moderne si mikroskopia elektronike, metodat gas kromatografike, nxorën në pah larminë e formave të vdekjes qelizore.

Ndikimi i faktorëve *premortem*, pra sëmundshmëria dhe variablat moshore janë dy elemente mjaft të rëndësishme, të cilët nuk merren parasysh dhe është shumë e vështirë të merren parasysh tek njerëzit, sidomos tek vdekjet aksidentale.

Përcaktimi i treguesve laboratorikë përgjithësisht bëhet njësi/volum ndaj proceset dehidruese dhe fibrinolitike, apo dhe katabolike që aktivizohen tek një kufomë, vështirësojnë standardizimin e metodave dhe vlerave referente, referuar parametrave të gjakut komplet edhe pse një mori treguesish laboratorikë janë studiuar për të veçuar ato më domethënësit dhe më të besueshmit, si edhe më lehtësisht të realizueshmit referuar parimeve të kosto-efektivitetit, (27, 30, 32, 176).

Vështirësia e krijimit të modeleve *postmortem*, apo ndryshimet e përbërësve dhe natyrës qelizore tek kafshët, nxjerr në pah relativitetin e “*animal models*”, (175).

Gjithsesi përcaktimi i sulfurhemoglobinës, hipoksantinës, joneve ammonium, si dhe përcaktimi i shumatores glukoz+laktate në gjakun *postmortem*, duke pasur parasysh luhatjet *postmortem*, mbeten treguesit laboratorikë të besueshëm dhe të preferuar në përcaktimin e kohës së vdekjes, referuar gjakut të kufomës, (27, 30, 32).

Ndërkohë referuar lëngut vitreal mbeten të besueshëm treguesit laboratorikë glukozë+laktate, përcaktimi i Na⁺, Cl⁻, ku përcaktimi i Na⁺ është më i besueshëm sesa i Cl⁻, por ndërkohë duhet

të kemi parasysh situatën *premortem* ku mund të ketë të sëmurë spitalorë, psh: hiponatremikë, si *beer potomania*, ose dhe hipernatremia, (27, 30, 32).

Ndërkohë matja e K⁺ në likidin vitreal duke e marrë si variabël së bashku me moshën dhe temperaturën, mbetet një qasje e besueshme për përcaktimin e një algoritmi qoftë dhe rajonal, për përcaktimin e kohës së vdekjes, (30, 32.)

Literatura (disa burime) thekson, se regresioni linear bën sens në përcaktimin e kohës së vdekjes, referuar kaliumit për 24-72 orët e para (deri në 5 ditë).

Ndërsa pas kësaj marrëdhënia nuk është lineare, ndaj duhet të aplikojmë formulën e multiregresionit jolinear për përcaktimin e kohës së vdekjes, (30,32).

Ndërkohë a ka shkuar shkenca më tej. Me siguri nuk do të ketë një korrespondencë biunivoke mes rrugës së vdekjes qelizore dhe një ose treguesve laboratorikë, por përcaktime laboratorike si matja e nekrostatinës, matja e erastinës, apo shënimi i mundshëm i tyre fluorometrik apo me nanobioteknologji, janë një dritë e re për përcaktimin sa më të saktë të kohës së vdekjes, (16,18,19,20).

5.5.4.16 Roli i larmisë së formave të vdekjes qelizore

Përkufizimi i vdekjes sot shkon përtej përkufizimit të vdekjes organore dhe përcaktimi i kohës së vdekjes qelizore, apo ngjarjet *premortem* deri në vdekjen qelizore, zbulimet mbi jetëgjatësinë dhe shpejtësinë e shkurtimeve të telomerit e bëjnë përcaktimin e kohës së vdekjes referuar vdekjes qelizore, një sfidë jo me ndarje periodike, por studimi i ecurisë së qelizës si *continuitet*.

Ndërkohë zbulimi i më shumë së 18 formave të vdekjes qelizore, e ul mundësinë e përcaktimit të një algoritmi të vetëm të vdekjes qelizore apo të vdekjes në përgjithësi, apo të përcaktimit të kohës së vdekjes referuar ngjarjeve "*pathways*" brenda qelizore.

Gjithsesi nëse sot i referohemi kaliumit, laktateve, glukozes, sulfurhemoglobinës, karboksihemoglobinës etj, nesër mund t'i referohemi treguesve më të imët në nivel qelizor dhe organelor, si psh.: ersatinës, nekrostatinës, nivelit të lipideve perokside, përcaktimi i të cilave do kërkonte metoda më të sofistikuara se ato klasiket, (19,20,16,177). Të tilla metoda shkencore si TUNEL, mikroskopia me multifotone apo flow cytometri-a janë ekzaminime të përparuara dhe që pikërisht së bashku me evoluimin e konceptit ndaj vdekjes apo larmisë së formave të vdekjes qelizore, mund të ndikojë në zbulimin e terapive por edhe në hapa parandalues apo hulumtures të vdekjes qelizore, pse jo dhe përcaktimit të kohës së vdekjes me metoda më të shpejta, më të standardizuara dhe efikase, (16,177,175,30,32).

Ndërkohë zhvillimi i epigjenetikës, fluid biopsia, konceptet miRNA, exosomet (178,179,180), nxjerrin në pah qasjen për tregues laboratorikë *premortem* por edhe post mortem të treguesve në nivele të tilla, (16,178).

Edhe pse shpresëdhënëse dhe mjaft e zhvilluar, kjo teknologji kërkon përpjekje të tëra për të gjetur metoda sa më të aplikueshme, FDA-approved dhe kohë për të fituar qytetari dhe përhapje në të gjithë botën, (16,175,178).

Përcaktimi i kohës së vdekjes në rastet e aksidenteve, ka të bëjë me moshën e drejtuesve të automjeteve, me elemente të sigurisë rrugore, me shkallën e përdorimit të alkoolit apo drogave, me sëmundjet bashkëshoqëruese të drejtuesve të automjeteve, sidomos ato kardiovaskulare dhe neurologjike, (170,171,172).

Mbajtja e rripit të sigurimit dhe shenjat e “*air bag*” janë elemente të rëndësishme në vlerësimin e situatës postaksident tek përplasja me kalimtarët apo automjetet, (170,171,172).

Ora e artë që është ora e parë merr rëndësi të veçantë në masat e marra për të shmangur vdekjen fatale nga aksidentet. Pra, gjatë orës ose ½ orës së parë çdo sekondë është e çmuar, (27).

5.5.4.17 Vdekja dhe studimet *postmortem* si *continuum* i jetës dhe në shërbim të saj

Koha e vdekjes ka rëndësi për aspekte të rëndësishme ligjore, për përgjegjësi, por dhe për të përmirësuar cilësinë e jetës, për të kontribuar në jetëgjatësinë e njeriut, si dhe për të luftuar ndaj shkaktarëve të saj në të ardhmen.

5.6. KUFIZIMET E STUDIMIT

1. Shfrytëzimi i hollësishëm i këqyrjes së brendshme të kufomës, ka qenë një kufizim i studimit tonë, për shkak të relativitetit të informacionit në përcaktimin e kohës së vdekjes.
2. Një tjetër kufizim ka të bëjë me vështirësinë e mbledhjes të të dhënave laboratorike për secilin rast studimor, për shkak të pamundësisë së realizimit të tyre apo mungesës së protokolleve të përshtatura për këtë qëllim. Studimi i kohës së vdekjes është realizuar nga subjektivizimi i syrit të ekspertit dhe minimizon mjetet instrumentale. Kjo mund të shihet dhe si pikë e fortë e studimit tonë, sepse fokuson në elemente morfologjike, por nuk mundëson mbërritjen në algoritme duke shfrytëzuar të dhënat e regresionit linear dhe jolinear.

5.7. PËRFUNDIME

Referuar literaturës dhe punimit të mësipërm arrihet në këto përfundime dhe rekomandime:

1. Të dhënat morfologjike të këqyrjes të jashtme të kufomës, karakteristike janë më së shumti: a. lëkura e zbehtë ose lëkura e zbehtë ose e ftohtë; b. njollat kufomore, me larmi të zhdukjes ose formimit nga shtypja me gisht; c. shtangimi kufomor me larminë e tij, kryesisht përshkruhet si i pjesshëm ose i plotë; d. të dhënat laboratorike të alkoolit dhe të drogave apo barnave psikotrope, si dhe e. Procesi i sapunifikimit.
2. Pavarësisht faktit se, ka një vrull të jashtëzakonshëm teknologjik, laboratorik, imazherik, këqyrja e jashtme e kufomës mbetet e pazëvendësueshme në përcaktimin e shkakut dhe rrethanave të vdekjes, por edhe një burim i jashtëzakonshëm informacioni për përcaktimin e kohës së vdekjes. Hulumtimi i jashtëm i kufomës është shumë i rëndësishëm dhe padyshim shpesh me vlera patognomonike kohore dhe të shkakut.
3. Shkaqet e vdekjeve që predominojnë janë hemoragjia, shoku hemoragjik, ose traumatiko-hemorragjik, trauma kraniocerebrale dhe kontuzioni i trurit.
4. Vdekjet nga alkooli dhe drogat, janë sinjal alarmi për politika multidisiplinare dhe rezultuan, si dhe elemente shtesë për përcaktimin e kohës së vdekjes, referuar përqendrimit plazamatik si dhe farmakokinetikës dhe farmakodinamikës së barnave psikotrope.
5. Shenjat tipike të pozicionit dhe zhvarrimet na mundësojnë për shkakun por dhe me njohjen e shenjave tipike si ato të Paltaufës, Brixh, por edhe me procesin e sapunifikimit si element i përcaktimit të kohës së vdekjes.
6. Koncepti i përcaktimit të kohës së vdekjes është më i plotë nëse i referohemi asaj që në nivel qelizor dhe subqelizor. Kjo qasje ka sjellë risi spektakolare, referuar konceptit “*pathways*” të larmisë së vdekjeve qelizore, si në fizpatologji apo histobiopatologji, por edhe në hulumtimet diagnostike, terapuetike, algoritmet mjekësore të patologjive të ndryshme, deri në vdekjen qelizore, indore apo të organizmit.
7. Qasja dikotomike apoptozë ose nekrozë tani ka marrë fund. Janë zbuluar një larmi rrugësh drejt vdekjes qelizore, të gjitha me rrjedhje studimin e treguesve të njëjtë, por dhe të ndryshëm laboratorike (*indikatorë ose biomarker të vdekjes, nëse do t'i quanim kështu*).
8. Referuar ngjarjeve qelizore dhe subqelizore, si dhe larmisë së formave të vdekjes do të veçonim këta indikatorë të vdekjes ose biomarker të së nesërme, (ende në studime shkencore) sipas natyrës së vdekjes,
9. Përcaktimi laboratorik i kohës së vdekjes me tregues biokimikë klasikë, i referohet kaliumit si tregues i ndjeshëm i ngjarjeve qelizore.
10. Shpërndarja sipas kriterit “*moshw*” e shkaqeve të vdekjes nga përdorimi i alkoolit, substancave narkotike, sjell domosdoshmërinë e politikave edukuese dhe trajnuese që në shkolla. Ndërkohë, kjo duhet të shoqërohet me qasje sensibilizuese në emisione, media sociale pse jo dhe në kurrikula apo zhvillimin e politikave për parandalimin e krimeve.
 - a. Zhvillimet e sotme kërkojnë a. përshtatjen e institutit të mjekësisë ligjore me ekipe multidisiplinare, si mjekë laboratorik, gjenetistë, mjekë ligjorë, anatomopatologë, inxhinierë elektronikë; b. modernizimin me pajisje moderne; c. një njësi *research*

brenda këtij institucioni me punë të pavarur në drejtim të mikroskopisë elektronike apo më saktë me një ndërthurje mes më të mirës klasike dhe pa kosto me modernen, që nuk e shmang dot nëse i vjen koha.

11. Ngjarjet *postmortem* duhen parë pjesë e një *continuumi premortem* dhe jo vetëm sipas konceptit klasik *postmortem* pra, si një dinamikë e ekzistencës sonë që në ngjizje me elementët gjenetikë, mjedisorë, “*hostit*” të rritjes dhe zhvillimit, si dhe senilitetit apo ndërprerjes së papritur të jetës, me hulumtime në nivel qelizor dhe subqelizor, me qasje morfologjike, biokimike “*pathëays*”.
12. Metodrat kërkojnë edhe praninë e fizikës mjekësore apo të aplikuar, që nga njohuritë më të thjeshta deri tek njohuritë e thelluara të fizikës kuantike, që do të thotë prania e grupeve multidisiplinare që përshtatin kërkimet *research* më të fundit me laboratorët moderne, dhe i aplikojnë ato në praktikë.
13. Përcaktimi i kohës së vdekjes vlen dhe për gjetjen e mekanizmave të rinj të luftës antibakteriale, viruseve dhe mikrobeve të tjera, e për rrjedhojë terapive medikamentoze, aq më tepër në kontekstin e rezistencës ndaj barnave si një dukuri gjithnjë e më e shpejtë dhe më e përhapur.
14. Vdekja nga aksidentet ka disa veçori më të shpeshta të shkakut të vdekjes, pasojave të saj dhe përcaktimit të kohës së vdekjes.
15. Ashtu si fizikanët kaluan përtej atomit dhe kur zbuluan pjesëzat e tij, apo “përbërësit nënatomikë”, nëse mund t’i quajmë kështu, i dhanë një hov të jashtëzakonshëm, fizikës, shkencës dhe njerëzimit në përgjithësi, ashtu edhe koncepti i vdekjes, duke kaluar përtej indit dhe përtej qelizës, në nivel organelash, apo *pathëays*, i ka dhënë një hov të ri shkencës, por dhe përkufizimit të vdekjes, dhe kërkon një ripozicionim të vazhdueshëm të koncepteve, metodave dhe manualeve të mjekësisë ligjore, nëpërmjet revolucionarizimit në aparatura, metoda, manuale, praktika mjekësore, kriteret dhe protokolle.
16. Nisur nga larmia e formave të vdekjes qelizore, si: erebosis, ferroptosis, piroptosis, nekroptosis, vlerave *premortem* dhe situatave patologjike të mëparshme të individëve, akute ose kronike, me një ose disa patologji bashkëshoqëruese, sidomos pas dekadës 4^{-t} të vdekjes, wshtw pamundur të ekzistojë një formulë unike edhe pse referuar një parametri që ka besueshmëri dhe përfaqësohet grafikisht në mënyrë lineare ose jolineare nga një marrëdhënie grafike mes PMI dhe një ose disa variablave. Në mënyrë ideale do të ishte të kishim biomarkers specifikë përfaësues për secilën nga rrugët biologjike të vdekjes qelizore, natyrale aksidentale apo të rregulluar. Me sa duket e ardhmja i përket kësaj perspektive, ku dimensionet 3D, sipas një qasjeje matematikore logjike do të ishin, dimensionet I: një tregues morfologjik, dimensionet II një tregues laboratorik, dimensionet III, një tregues imazherik.

5.8. REKOMANDIME

1. Vdekja qelizore dhe *continuumi* qelizor ose fati i qelizës, kanë sjellë si domosdoshmëri vlerësimin laboratorik dhe modernizimin e Institutit të Mjekësisë Ligjore me laborator modern dhe grup multidisiplinar.
2. Hulumtimi biokimik dhe protokollet me ekzaminime biokimike, duhet të ekzistojnë në vlerësimin e kufomave dhe përshkrimet e autopsive.
3. Alkooli dhe aksidentet apo vetëvrasjet nga alkooli, imponojnë një vëmendje më të madhe të aktorëve dhe faktorëve, për të rritur shkallën e parandalimit të tij.
4. Koha e vdekjes mund të përcaktohet me algoritme karakteristike edhe për specifikat stinore dhe gjeografike apo individuale të territorit shqiptar.
5. Modelet matematike dhe hulumtimi me aparatura të mjekësisë moderne i larmisë së formave të vdekjes qelizore, duhet të jenë një e ardhme e afërt e mjekësisë ligjore shqiptare.
6. Këqyrja e kujdesshme e kufomës, varianteve të njollave kufomore, lëkurës, shtangësisë, dhe këqyrja e brendshme e kufomës, duhet të mbeten në themel të vlerësimit kufomor edhe me zhvillimin e teknologjisë.

5.9. LITERATURA

1. H.Zhao (2011) Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Signal Pathway Review, in Tech Open;
2. Berghe T, Linkerman A, Lanhauet S, Walczak H, Vandenabeele P (2014), Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways, Nature Reviews Molecular Cell Biology, vol 15, 135-147;
3. Hanson B (2016) Necroptosis: A new way of dying? Cancer Biology & Therapy 17(9): 899–910;
4. Li J., Cao F., Wang G. (2020); Ferroptosis: past present and future, Cell death and disease, 11, No 88;
5. Dong X., Tan Y., Zhuang D., Hu T., Zhao M. (2022); Global Characteristics and trends in research on ferroptosis: A data-driven bibliometric study, Oxidative Medicine and Cellular Longevity;
6. Liu J., Kang R., Tang D. (2021); Signalling pathways and defence mechanisms of ferroptosis;
7. Simona G, Valentina V. et al (2022); Oxidative Stress and Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Focus on Ferroptosis, Mitophagy and Neë Antioxidants, Antioksidants, vol 11(4):769;
8. Lu J, Zhao Y, Liu M, et al (2021) Toard improved human health: Nrf2 plays a critical role in regulating ferroptosis, food and function (20);
9. Li K, Deng W, Chen X, Zhang T et al (2014); Current and emerging biomarkers of cell death in human disease;
10. Danielle Glick, Sandar Barth, Kay F(2010)Autophagy:Cellular and molecular mechanisms, The Journal of Pathology, 221(1):3-12
11. Wen Xing, Xiao-Ming Yin(2012) Mitophagy; mechansms, pathophysiological roles, and analysis, Biological chemistry, 393(7):547-564
12. Yoo S et al(2022)Discovery report, Erebosis, a neë cell death mechanism during hemostatic turn over of gut enterocytes, Plos Biology
13. Cieselski M, Nishida H, Takano T, Fukuhara A(2022), Erebosis, a neë cell death mechanism during homeostatic turnover of gut enterocytes
14. *T.Rustic, V.Djordjevic, V.Cosic, V.Predrag(shih më sipër!),Biomarkers of apoptosis ad their signficance in ischemic heart disease patients*
15. Kidney electrolyte disorder(për kaliumin), tregues të tjerë lab dhe metodika
16. F.A.Davis (2007)Clinical Biochemistry
17. Kewal K.Jain (2010) The handbook of biomarkers
18. Burtis C, Ashwood E, Bruns D (2013)Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.
19. Xi-in Hu, Zhi Xin Li (2021) Guidelines for Regulated Cell Death Assays: A systematic summary, a categorical comparison, a prospective, Front Cell Dev Biol.
20. Chen X, Kang R (2021) Characteristics and Biomarkers of Ferroptosis, Frontiers in Cell Dev Biol.
21. Vermeij E (2008) Forensic application of Scanning electron microscopy, a brief overview

22. Larson A (2010) Multiphoton mikroskopia, naturephotonics
23. Jones B (2019) Microscopy in Forensic Science, Springer, Heidelberg
24. Corbin K, Krummel M (2014) Quantitative imaging in cell biology, Science Direct, Elsevier
25. Chen L, Mycek M (2013) Digital microscopy, Science Dorect, Elsevier
26. Dawson C, Muller S, Lindeman G, Visvader J et al (2021) Intravital microscopy of dynamic single-cell behavior in mouse mammary tissue, Apr;16(4):1907-1935.
27. Rognum T, hauge S, Yasaeter S, Saugstad O (1991) A new biochemical method for estimation of postmortem time,
28. Çipi S, Çipi B (2014) Manual i Mjekësisë Ligjore, (2002) La diagnosi di epoca della morte,
29. James R. Trimarchi, Lin Liu, Peter J.S. Smith, David L. Keefe (2000) Noninvasive Measurement of Potassium Efflux as an Early Indicator of Cell Death in Mouse Embryos, Biology of Reproduction, 63, 851–857,
30. Brita Zilg (2015) Postmortem analysis of vitreous fluid, Karolinska Institute,
31. Anatomia Patologjike, Medi Alimehmeti,
32. Estimation of post-mortem interval using biochemical markers (2015) Andrea Donaldson, Disertacion;
33. Zhao (2021) Apoptosis, Autophagy NET-osis, Necroptosis, and Pyroptosis Mediated Programmed Cell Death as Targets for Innovative Therapy in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol;
34. Trump B, Irene K, Pheplp P et al (1997) The Pathways of Cell Death: Oncosis, Apoptosis, and Necrosis;
35. K Hiroshi, Tanaka N, Jamal M, Ito A, Kumihashi M (2017) Application of CO-oximeter for Forensic Samples;
36. Chen J, Kos R, Garssen J (2019) Molecular Insights into the Mechanism of Necroptosis: The Necrosome as a Potential Therapeutic Target;
37. Selliah N (2019) FloW cytometry method validation protocols;
38. Elliot A (2019) Confocal Microscopy: Principles and Modern Practices, Current protocols in cytometry;
39. Toëers K, Wodetzki D, Thorburn A (2020) Autophagy and cancer: Modulation of cell death pathëays and cancer cell adaptations, J Cell Biol;
40. Noguchi M, Hirata N et al (2020) Autophagy as modulation of cell death machinery, Cell death&disease;
41. Vorobjeva NV et al (2020) NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology, Biochemistry;
42. Thiam R, Wong S, Wagner D, Waterman C (2020) Cellular mechanism of NET-osis, vol 36:191-218
43. Hidalgo A, Libby P et al (2021) Neutrophil extraxellular traps: from physiology to pathology. Cardiovascular Research
44. Kockritz-Blickëede, Wistel V (2022) Molecular prerequisites fro Neutrophil Extracellular Trap Formation and Evasipn Mechanisms of Staphylococcus aureus, Frpnt Immunol;
45. Yuzeir Sh, Garcheva L (2020) Inflammation in the 21-st Century;

46. Sandoel A (2014) Apoptotic cell death under hypoxia, Physiology (Bethesda), pyroptosis;
47. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C (2021) Pyroptosis: mechanisms and diseases, Signal Transduct Target;
48. Shi, J., Gao, W. & Shao, F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. Trends Biochem Sci. 42, 245–254 (2017);
49. Fernandes-Alnemri, T. et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. Cell Death Differ. 14, 1590–1604 (2007).
50. Song, L., Pei, L., Yao, S., Wu, Y. & Shang, Y. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. Front. Cell Neurosci. 11, 63 (2017).
51. Shen, H. H. et al. NLRP3: a promising therapeutic target for autoimmune diseases. Autoimmun. Rev. 17, 694–702 (2018).
52. Jia, C. et al. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases. Int. Immunopharmacol. 67, 311–318 (2019).
53. Pezuk, J. A. Pyroptosis in combinatorial treatment to improve cancer patients' outcome, is that what we want? EBioMedicine 41, 17–18 (2019).
54. Shi, J. et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. Nature 526, 660–665 (2015).
55. Ding, J. et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. Nature 535, 111–116 (2016).
56. He, W. T. et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1beta secretion. Cell Res. 25, 1285–1298 (2015).
57. Yu, J. et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. Proc. Natl Acad. Sci. USA 111, 15514–15519 (2014).
58. Kayagaki, N. et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. Nature 526, 666–671 (2015).
59. Liu, X. et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. Nature 535, 153–158 (2016).
60. Aglietti, R. A. & Dueber, E. C. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions. Trends Immunol. 38, 261–271 (2017).
61. Sollberger, G. et al. Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps. Sci. Immunol. 3, eaar6689 (2018).
62. Kambara, H. et al. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death. Cell Rep. 22, 2924–2936 (2018).
63. 2. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303:1532–1535.
64. Steinberg B. E., Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. Sci. STKE. 2007;379.
65. 4. Vorobjeva N. V., Pinegin B. V. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease. Biochemistry (Moscoë) 2014;79:1286–1296. doi: 10.1134/S0006297914120025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

66. 5. Ravindran M., Khan M. A., Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*. 2019;9:365.
67. 6. Yousefi S., Simon D., Stojkov D., Karsonova A., Karaulov A., Simon H. U. In vivo evidence for extracellular DNA trap formation. *Cell Death Dis*. 2020].
68. Rada B. Neutrophil extracellular traps and microcrystals. *J. Immunol. Res*.
69. 8. Pinegin B., Vorobjeva N., Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2015;14:633–640.
70. 9. Remijsen Q., Vanden Berghe T., Wirawan E., Asselbergh B., Parthoens E., et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation. *Cell Res*. 2011;21:290–304.
71. Feoktistova M, Leverkus M (2014) Programmed necrosis and necroptosis signalling *The Febs Journal*, Vol 82 (1):19-31.
72. Dhuriya YK(2018)Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death *Journal of Neuroinflammation* v 15, Article number: 199.
73. Dondelinger Y, Declercq W, Montessuit S, Roelandt R, Goncalves A, Bruggeman I, et al. MLKL compromises plasma membrane integrity by binding to phosphatidylinositol phosphates.
74. Hildebrand JM, Tanzer MC, Lucet IS, Young SN, Spall SK, Sharma P, et al. Activation of the pseudokinase MLKL unleashes the four-helix bundle domain to induce membrane localization and necroptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:15072–7.
75. Wang H, Sun L, Su L, Rizo J, Liu L, Wang LF, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3. *Mol Cell*. 2014;54:133–46.
76. He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell*. 2009;137:1100–11.
77. Murphy JM, Czabotar PE, Hildebrand JM, Lucet IS, Zhang JG, Alvarez-Diaz S, et al. The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular s \grave{e} itch mechanism. *Immunity*. 2013;39:443–53.
78. O'Donnell MA, Perez-Jimenez E, Oberst A, Ng A, Massoumi R, Xavier R, et al. Caspase 8 inhibits programmed necrosis by processing CYLD. *Nat Cell Biol*. 2011;13:1437–42.
79. Van Raam BJ, Ehrnhoefer DE, Hayden MR, Salvesen GS. Intrinsic cleavage of receptor-interacting protein kinase-1 by caspase-6. *Cell Death Differ*. 2013;20:86–96.
80. Ofengeim D, Yuan J. Regulation of RIP1 kinase signalling at the crossroads of inflammation and cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:727–36.
81. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25:453–72.
82. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:49–62.

83. Cullen SP, Henry CM, Kearney CJ, Logue SE, Feoktistova M, Tynan GA, et al. Fas/CD95-induced chemokines can serve as “find-me” signals for apoptotic cells. *Mol Cell*. 2013;49:1034–48.
84. Moriwaki K, Chan FKM. Regulation of RIPK3-and RHIM-dependent necroptosis by the proteasome. *J Biol Chem*. 2016;291:5948–59.
85. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013;38:209–23.
86. Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity*. 2011;35:908–18.
87. Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell*. 2003;114:181–90.
88. Han J, Zhong CQ, Zhang DE. Programmed necrosis: backup to and competitor of apoptosis in the immune system. *Nat Immunol*. 2011;12:1143–9.
89. Vandenabeele P, Galluzzi L, Berghe TV, Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:700–14.
90. Newton K, Dugger DL, Wickliffe KE, Kapoor N, de Almagro MC, Vucic D, et al. Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science*. 2014;343:1357–60.
91. Cieselski H, Nishida H, Tomomi T, Fukuhura A, Otani Tetsuhisa, Ikegaya Y et al (2022) Erebosis, a new cell death mechanism during homeostatic turnover of gut enterocytes, *Plos Biology*.
92. Aits S, Jaatela M (2013) Lysosomal cell death at a glance, *Journal of Cell Science*, 126(9):1905-1912.
93. W.Priya, Hallock S, Brown R, Buja LM(2018)Apoptosis and beyond: The many ways cell die, Wiley Online Library.
94. Iba T, Hashiguchi N, Murai M (2013) Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation.
95. Munoz L, Kaplan MJ, Herrman M (2017) NETosis2: The excitement continues, *Front Immunol*.
96. Zhao Y, Herrman M (2016)New insight into neutrophil extracellular traps (NET osis): mechanisms of formation and role in Inflammation, *Front Immunol*.
97. Conforti L, Gilley J, Coleman MP (2014) Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease, *Nature Reviews Neuroscience* 15, 394-409.
98. Liu Y, Levine B (2014) Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy, *Cell death and differentiation* 22, 367-376.
99. Nah H (2020) Autosis: A new target to prevent cell death, *JACC Basic Transl Sci*.
100. Kahlson M, Dixon SJ (2022) Copper mediated cell death, *Science*, vol 37, No 6586
101. Tsvetkov P et al (2022) Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins.
102. Ouyang Z, et al (2022) Bioinformatic profiling identifies the glutaminase to be a potential novel cuproptosis-related biomarker for glioma, *Front Cell Dev Biol*.

103. Prognostic implication of cuproptosis-related miRNA signature in hepatocellular carcinoma.
104. David KK, Andrabi SHA, Dawson L (2015) Parthanatos, a messenger of death, *Frontiers in Bioscience*.
105. Wang Y, Kim N, Daëson T (2011) (Poly(ADP-ribozë) (PAR) binding apoptosis-inducing factor is critical for PAR-polimerase-1-dependent cell death (Parthanatos), *Science signalling*, vol. 4, No 167.
106. Yan G, Elbadawi M, Efferth Th (2020) Multiple cell death modalities and their key features(review) *World Academy of Science*.
107. Taddei ML (2012)Anoikis: an emerging hallmark in health and disease, *J.Pathol*.
108. A novel anoikis-related gene signature predicts prognosis in patients ëith head and neck squamous cell carcinoma and reveals immune ifiltration.
109. K. Shefali, Overholtzer M(2016) Menchanisms and consequences of entosis, *Cellular and Molecular Life of Sciences*, 73: 2379-2386.
110. Natalie Le Bot (2007) Entosis: cell death by invasion, *Nature Cell Biology* 9, 1346.
111. Overholtzer M (2021) Cell death leaves a new TRAIL, *The Journal of Cell Biology*.
112. Romero-Boada E, Martinez J, Green D(2020)The clearance of dead cell by efferocytosis, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
113. Pan Y, Li J, Hou Y (2022) Ferroptotc MSCs protect mice againsr sepsis via promoting macrofage efferocytosis, *Cell Death and Disease*.
114. Kakaria R et al(2020)Apoptotic cell derived exosomes: messages from dying cells, *Experimental and Molecular medicine*.
115. Jang HJ, Lee TJ (2021) The role of miRNAs in cell death pathways, 38(2)107-117, *Yeungham Univ J Med*.
116. Kplan L, Pesce A, Kazmierczak S (2004) *Clinical Chemistry, Theory, Analysis, Correlation*.
117. Rao LV, Snyder LM (2021) Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests, *Pathëays to Arriving at a Clinical Diagnosis*.
118. Carini C, Fidock M, Van Gool A(2020)*Handbook of biomarkers and precision medicine*.
119. *Human Physiology 7th Edition* (2002) Mac Graw Hill.
120. Nikoletopouou V, Tarvernarakis N(2013)Crosstalk between apoptosis, necrosis, and autophagy, *Molecular Cell Research*, vol 1833(12):3448-3459.
121. Nixon R (2020) The aging lysosome: an essential catalyst for late onset of neurodegenerative diseases, *Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics* 1868(9):140443.
122. Navarro Guerrero L, Jansen Durr P, Cavinato M (2022) Age-related Lysosomal Dysfunction, *Cells* vol 11(12).
123. Zhu Sh, Yao R, Li Y et al(2020) Lysosomal quality control of cell fate: a novel therapeutic target for human disease, *Cell Deat&Disease*, vol 11 No:817.
124. Pan Ch, Benerjje K, Lebman G, Nociati M (2021)Lipofuscin causes atypical necroptosis through lysosomal membrane permeabilisation, *PNAS*.
125. Yan G, Elbadawi M, Efferth T(2020) Multiple cell death modalities and their key features(Revieë), *World academy of science journal*.

126. Bock FJ, Tait S (2020) Mitochondria as multifaceted regulators of cell death, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 21: 85-100.
127. Tian Ch, Liu Y, Li Zh, Zhu P, Zhao M(2022)Mitochondria related cell death modalities and disease, *Cell Dev biol.*
128. Tang D, Kang R, Berghe T et al (2019)The molecular machinery of regulated cell death, *Life Sciences, Cell Biol.*
129. Holze C (2018) Oxceptosis, a ROS-indeuced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway.
130. Scaturro P, Pichlmar A (2018) Oxceptosis: a discreet way to respond to radicals, *Current Opinion in Immunology.*
131. Human Physiology, 7th edition, Stuart Ira Fox.
132. Ndok Marku, Arben Lasku, Anyla Bulo, Gjin Ndrepepaj (2009) Biokimia Mjekësore.
133. Schoenwolf G, Bleyl S, Brayer Ph, Francis Eest Ph(2009), Larsen's human Embryology, Elsevier.
134. Ervin Marku (2015) Gjenetika Mjekësore.
135. E. Pilly, Sëmundjet infektive.
136. Laugier J, Gold F (1991) Neonatologjia.
136. Robert Andoni dhe bp (2010) Mikrobiologjia Diagnostike.
137. Përshtatje në shqip, Jovan Basho(2009) Hepatologjia.
138. Josif Adhami, Bashkim Resuli(1987) Hepatologjia.
139. Jacques Wallach (2009) Interpretation of diagnostic tests.
140. Chau T, Wang K (2020) An association between air pollution and daily most frequently visits of eighteen outpatient diseases in an industrial city, *Scientific Reports* 10, No2321.
141. Keswani A, Akselrod H, Anenberg S et al (2022) Health and Clinical Impact of air pollution and linkages with climate change, *NEJM.*
142. Manisalidis J, Stavropoulou (2020) Environment and health impact of air pollution: A review.
143. Adamai G, Pontalti M, Cattani G et al (2022) Association between long term exposure to air pollution and immune-mediated diseases: a population based cohort study, *RMD.*
144. Admir Nake, Lidra Spahiu, Elizana Petrela (2017) Biokimia e Aplikuar.
145. Admir Nake, Doktoratura(2013) Korelacione paraklinike në patologji të sistemit riprodhues femëror.
146. Frank S, Schmid-Hempel P (2019) Evolution of negative immunoregulators, *Plos Pathogens.*
147. Enida Xhaferri (2016), Mjekësia klinike dhe sëmundjet e brendshme.
148. Amisha F, Malik P, Pathania M, Rataur V (2019) Overview of artificial intelligence in medicine, *Journal of family medicine and primary care.*

149. Galluci L, Vitale I, Kroemer G (2018) Molecular mechanism of cell death: Recommendations of NCCD.
150. Hu X, Li Zh et al (2019) The molecular machinery of cell death< Cell Research 29:347-364.
151. (2021) Guidelines for regulated cell death assays: A systematic summary, a categorical comparison, a prospective, Cell Dev Biol.
152. Subashi Sh, Haxhihseni E (2004) Anatomia Patologjike.
153. Carini C, Fidock M, Van Gool A (2020) Handbook of biomarkers and precision medicine.
154. Gouch N (2011) Understanding Atrophy, Science Signalling, Vol 4 No154;
155. Egerman M, Glass D (2014) Critical review on biochemistry and mathematical biology, Crit Rev Biochem Mol Biol.
156. Guo Z(2018)The 2018 Nobel Prize in Medicine goes to Negative Immunoregulation.
157. Peng Y, Croce C(2016) The role of miRNA in human cancer, BMC Cancer.
158. Dajani S, Serpalli A(2018)AQP in cancer.
159. Lone S, Niser S, Macha M(2022)Liquid biopsy a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments;
160. Yamin A The Lazarus Phenomen, Journal of Society Medicine.
161. Shrehorn Th (2013) Recognition of life extinct and the processes of death, Journal of Paramedic practice.
162. A Monte Carlo Based Model of steady statediffuse reflectance spectrometry in human skin: estimation of Co concentration in livor mortis.
163. Estimation of Co poisoning frequency based on CO-Hb, determination performed in Toxicology Laboratory in Krakow, 2002-2010.
164. Carbon monoxide poisoning in the autopsy material of the Department of Forensic medicine, medical university Biaylstock in the years 1998-2003.
165. Zaouter C, ZAvorsky G (2012)nThe measurment of carboxyhemoglobin and methemoglobine using a non-invasive pulse Co-oximeter, Respiratory Physiology and Neurobiology 182.
166. Wimmer K, Oehler R (2020)nCirculating biomarkers of cell death, Clinica Chimica Acta, vol 500:87-97.
167. Danielle Glick, Sandar Barth, Kay F(2010) Autophagy, cellular and molecula rmechanisms, The Journal of Pathology,221(1):3-12.

168. Patel F(2008)Recognition of life extinct(ROLE)-multidiscipline role of healthcare professionals, Journal of Forensic and Legal Medicine.
169. Kinoshita H et al(2020)Karbon monoxide poisoning, Toxicology Reports.
170. Syko.Gj, Nake A (2022) Road trafficking accidents and necessity of institutional interction preventing them, International Preventive Medicine Conference, Athens.
171. Syko Gj, Kreci A, Nake A(2022)The importance of institution interaction reducing road traficking accidents in Albania, IJEES.
172. INSTAT (2020) Statistics of causes of death in Albania.
173. Nake Admir, Petrela E (2015) Are Only features of Sexually transmitted disease a condition for successful therapies (Numerous facts by studies,question, comments, recommandations and conclusion).
174. Nake A, Gega M (2017) A jemi ne një shoqëri e frustruar, AITA conference.
175. Carini C, Fidock M, Van Gool A (2020) Handbook of biomarkers and precision medicine.
176. Nake A(2016) Principet bazë të laboratorit, leksione.
177. Nake A, Spahiu L, Petrela E (2017)Bokimia e Aplikuar.
178. Jang J, Tae L (2021) The role of miRNA-s in cell death pathways, YUJM.
179. Su Zh (2015) miRNA-s as regulator of apoptosis, autophagy and necroptosis, Oncotarget.
180. Sanwlani R, Gangoda L (2021) Role of extracellular vesicles in cell death and inflammation; Cells.

ABSTRAKT

Përcaktimi i kohës së vdekjes

Hyrje: Sot flitet për vdekjen e individit dhe vdekje qelizore. Përtej apoptozës dhe nekrozës, larmia e rreth 20 formave të vdekjes qelizore e ka thyer qasjen dikotomike. Sot flitet për continuum ngjarjesh premortem sesa një ngjarje pikëzore e përcaktimit të kohës së vdekjes. Edhe pse kanë evoluar konceptet dhe metodat laboratorike, përfshi teknologjinë moderne, kqyrja e kufomës dhe përvoja e mjekut ligjor mbetet çelës i artë jo vetëm në përcaktimin e shkakut të vdekjes, por edhe në përcaktimin e kohës së vdekjes.

Qëllimi: Përcaktimi i kohës së vdekjes nëpërmjet hulumtimit të jashtëm, por dhe të dhënave laboratorike, të përqendrimit plazmatik të alkoolit, me kosto-efektivitet sa më të ulët.

Materiali dhe Metoda: Janë selektuar 200 ekspertiza autopsish, nga 400 autopsi viti 2007-2020, fokusuar tek këqyrja e jashtme e kufomës, të dhënat për alkoolin, të dhëna specifike.

Rezultatet: Shkaku kryesor i vdekjes ishte shoku hemorragjik traumatik dhe traumat kraniocerebrale =31%, ngjarjet kardiake=19% . Njollat kufomore që zhduken dhe riformohen përsëri, nga shtypja, =63%, që përkon me kohën e vdekjes 6-15orë. Shtangësia kufomore e plotë =47%, koha e vdekjes, 6-48 orë. Lëkura e zbehtë, e ftohtë dhe shtangësi e plotë=37%, koha e vdekjes=24-48 orë. Sasira alkooli=8% me luhatje= 0.96±0.84 g/l, koha e vdekjes <1orë.

Përfundim: Kqyrja e jashtme e kufomës, edhe pse metodë klasike, mbetet e pazëvendësueshme në përcaktimin e kohës së vdekjes. Abuzimi me alkoolin dhe aksidentet rrugore, mbeten një sfidë për uljen e numrit të vdekjeve në Shqipëri. Shfrytëzimi i algoritmave referuar mesazherëve biologjikë të larmisë së formave vdekjes qelizore ose lëngut vitreal janë një perspektivë e afërt për përcaktimin e kohës së vdekjes, dhe në Shqipëri, dhe kontributin në jetëgjatësi.

Determination of time of death

Nowadays we talk about the death of organism and cell death and beyond dicotomic approach of cell death. We talk about discoveries and extraordinary importance of investigation of about 20 forms of diverse forms of cell death. Further more, we talk about continuum of premortem events than the concept of death at any moment of time.

Aim: Determination of time of death, using external examination of the corpse, and some classical laboratory data, such as plasma level concentration of alcohol, remain a golden key with lowest possible cost effectiveness, although laboratory methods are modernized.

Material and Methods: We've selected 200 expertises from 400 autopsies, from 2007-2020, focus on external examination of the corpse, and laboratory alcohol data.

Results: Main causes of the death were traumatic hemorrhagic shock and craniocerebral trauma=31%, cardiac events=19%. Corpse stains, that dissapeared and reappeared, after pressure=63%, equivalent with time of death=6-12 hours. Complete cadaveric stupor=47%, equivalent with time of death=12-48h. Alcohol used=8%, with levels=0.96+/-0.84.

CONCLUSIONS: External examination of corpse, although classical method, remain irreplaceable in determination of the time of death. Alcohol abused and drive trafficking accidents, remain a challenge to low the number of death in Albania. Using of algorithms referred biological messengers and diverse of forms of cell death, or vitreous liquid belongs to very next years, to determine the time of death, in Albania, including contribution to the longevity.