

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 27 (1) · 2022

Original scientific paper

- 7 EFFICACY OF TRICHLOROACETIC ACID IN TREATMENT OF HPV RELATED INFECTIONS OF THE UTERINE CERVIX**
Anita Morarcalieva Chochkova¹, Nevenka Velickova², SimonidaKotlarova Poposka³, Gligor Dimitrov³, Marina Nakova¹
- 14 LEISHMANIASIS IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA, 1975-2020**
Dejan Filipovikj¹, Maja Dimova¹, Julija Mitrova Telenta¹, Ivana Dohcheva Karajovanov¹, Nevzat Elezi²
- 18 QT SEGMENT INTERVAL INDICES AT ADULTS WITH UNCOMPLICATED OBESITY**
Atilla J Rexhepi¹, Valon N Asani¹, Hysni I Ismaili¹, Fisnik F Demiri², Vlora Ibrahimij²
- 23 ИНСУЛИН-ЛАЈК ГРОУТ ФАКТОР-1 И ВАСКУЛАРНО ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ГРОУТ ФАКТОР – РАНИ ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ ЗА РЕТИНОПАТИЈА НА ПРЕМАТУРИТЕТ**
Елизабета Петковска¹, Никола Оровчанец², Викторија Јовановска¹, Стојка Нацева Фуштиќ³

Professional paper

- 32 ASST AND AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA**
Trajkova Vesna¹, Velichkova Nevenka², Breshkovska Hristina³
- 39 LIFE THREATENING UROLOGY CONDITIONS AS COMPLICATIONS OF SARS COV2 INFECTION – SYMPTOMS, DIAGNOSE, CONSERVATIVE, OPERATIVE AND POST-OPERATIVE TREATMENT**
Ivchev J^{1,2}, Gjorevski A^{2,3}
- 47 INDEX OF THE OSTEOPOROTIC RISK IN THE EVALUATION OF THE DENOSUMAB TREATMENT**
Slavica Shubeska Stratrova^{1,5}, Snezana Markovik Temelkova^{1,5}, Irfan Ahmeti^{1,5}, Jasmina Meceska Jovcevska², Dejan Spasovski^{3,5}
- 54 HEARING RECOVERY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS**
Lidija Ristovska¹, Zora Jachova²
- 60 ПРОМЕНИ НА ВНАТРЕШНА ЛИМИТНА МЕМБРАНА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ОКЛУЗИЈА НА ЦЕНТРАЛНА РЕТИНАЛНА ВЕНА**
Петрушевска Андријана, Голубовиќ Милена, Ѓошевска Даштевска Емилија, Нивичка Каева Јана
- 65 DHURIMI I GJAKUT NË KOMUNËN E TETOVËS NË PERIUdhËN 2018 - 2021**
Ekrem Ismani¹, Sani Bajrami², Mazllum Belegu²
- 70 IMPLEMENTATION OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AS A NEW METHOD IN THE CLINIC OF GASTROENTEROHEPATOLOGY – SKOPJE**
Arzana Hasani Jusufi, Meri Trajkovska, Atip Ramadani, Arta Bina, Xhem Adem, Georgi Janevski.
- 77 MATERNAL PLASMA BIOMARKERS (ANTITHROMBIN 3, PLASMOINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1, SOLUBLE TIE 2, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR2) AS INDICATORS FOR PLACENTA ACCRETA SPECTRUM (PAS) IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY**
Iva Malahova Gjoreska¹, Vesna Antovska¹, Goran Kochoski¹, Katerina Nikoloska¹, Josif Gjoreski¹

Review

- 81 МЕХАНИЧКИ ПОВРЕДИ НА ОЧИТЕ – МОЖНОСТИ ЗА НИВНА ПРЕВЕНЦИЈА И РЕХАБИЛИТАЦИЈА**
Ѓошевска Даштевска Емилија, Петрушевска Андријана, Голубовиќ Милена
- 87 EVALUIMI DHE MENAXHIMI I DHIMBËS SKROTALE**
Ilibert Ademi¹, Majlinda Ademi²
- 92 МОЖНИ КОМПЛИКАЦИИ ОД ФАКОЕМУЛЗИФИКАЦИОНА ХИРУРГИЈА НА КАТАРАКТА**
Велковска Б¹, Трпевска Шекеринов Н^{1,2}, Петрушевска А¹, Нивичка Каева Ј^{1,2}, Шекеринов Д³
- 100 EMBRYOLOGY, MORPHOLOGY, CLASSIFICATION AND SURGERY OF SYNDACTYL**
Ermira Hamzai¹, Djordje Dzokic², Elizabeta Mircevskaja Zogovska²
- 106 SOME CONSIDERATIONS ABOUT POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.**
Anna Mandi¹, Estela Muho¹, Majlinda Naço^{1, 2}, Haxhire Gani¹, Agron Dogjani³

Case report

- 111 ХИРУРШКИ ТРЕТМАН НА DIGITUS QUINTUS VARUS BILATERALIS**
Андријана Ѓорѓеска¹, Ѓорѓе Џокиќ¹, Томислав Јованоски¹, Маргарита Пенева¹, Христина Брешковска
- 119 LARGE OVARIAN CYST PRESENTING AS WEIGHT GAIN IN AN ADOLESCENT GIRL: A CASE REPORT**
Milica Pashoska¹, Elizabeta Stojovska Jovanovska², Zlatica Jovanovska², Marta Kamcheva², Marija Dukovska²
- 123 PERIRENAL URINOMA IN A YOUNG WOMAN AFTER CHILDBIRTH.**
Eva Shagla¹, Liri Cuko², Arlinda Hysenj¹, Ariola Fida¹, Agron Dogjani²
- 126 БИЛАТЕРАЛНО ЗГОЛЕМУВАЊЕ НА СУБМАНДИБУЛАРНИТЕ И ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ, ИНИЦИЈАЛЕН СИМПТОМ НА АКУТНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА**
Поповски В¹, Бранко А²
- 134 BROWN СИНДРОМ КАКО ПОСЛЕДИЦА НА РОДИЛНА ТРАУМА ВО ПРЕДЕЛ НА ДЕСНА ОРБИТА**
Беким Татеш¹, Сузана Кленкоски¹, Стефан Пандилов¹
- 139 CASES OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19**
Teuta Dalipi¹, Ivan Barbov¹, Frosina Stojkovska¹, Jasmina Mitrevska Velkov¹, Marija Babunovska¹
- 143 POST-COVID-19 POLYRADICULONEURITIS WITH SEVERE RESPIRATORY INSUFFICIENTION. A CASE REPORT.**
Vanja Trajkovska^{1,2}, Biljana Andonovska^{1,2}, Maja Mojsova Mijovska¹, Saso Popovski¹, Amela Mumunovik¹
- 147 POST COVID-19 AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN 21 YEAR OLD MAN**
Daniela Misoska Pendova



MEDICUS

Original scientific paper

- 7 EFFICACY OF TRICHLOROACETIC ACID IN TREATMENT OF HPV RELATED INFECTIONS OF THE UTERINE CERVIX**
Anita Morarcalieva Chochkova¹, Nevenka Velickova², SimonidaKotlarova Poposka³, Gligor Dimitrov³, Marina Nakova¹
- 14 LEISHMANIASIS IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA, 1975-2020**
Dejan Filipovikj¹, Maja Dimova¹, Julija Mitrova Telenta¹, Ivana Dohcheva Karajovanov¹, Nevzat Elezi²
- 18 QT SEGMENT INTERVAL INDICES AT ADULTS WITH UNCOMPLICATED OBESITY**
Atilla J Rexhepi¹, Valon N Asani¹, Hysni I Ismaili¹, Fisnik F Demiri², Vlora Ibrahim²
- 23 ИНСУЛИН-ЛАЈК ГРОУТ ФАКТОР-1 И ВАСКУЛАРНО ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ГРОУТ ФАКТОР – РАНИ ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ ЗА РЕТИНОПАТИЈА НА ПРЕМАТУРИТЕТ**
Елизабета Петковска¹, Никола Оровчанец², Викторија Јовановска¹, Стојка Нацева Фуштиќ³

Profesional paper

- 32 ASST AND AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA**
Trajkova Vesna¹, Velichkova Nevenka², Breshkovska Hristina³
- 39 LIFE THREATENING UROLOGY CONDITIONS AS COMPLICATIONS OF SARS COV2 INFECTION – SYMPTOMS, DIAGNOSE, CONSERVATIVE, OPERATIVE AND POST-OPERATIVE TREATMENT**
Ivchev J², Gjorevski A^{2,3}
- 47 INDEX OF THE OSTEOPOROTIC RISK IN THE EVALUATION OF THE DENOSUMAB TREATMENT**
Slavica Shubeska Stratrova^{1,5}, Snezana Markovik Temelkova^{1,5}, Irfan Ahmeti^{1,5}, Jasmina Meceska Jovcevska², Dejan Spasovski^{1,3}
- 54 HEARING RECOVERY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS**
Lidija Ristovska¹, Zora Jachova²
- 60 ПРОМЕНИ НА ВНАТРЕШНА ЛИМИТНА МЕМБРАНА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ОКЛУЗИЈА НА ЦЕНТРАЛНА РЕТИНАЛНА ВЕНА**
Петрушевска Андријана, Голубовиќ Милена, Ѓошевска Даштевска Емилија, Нивичка Каева Јана
- 65 DHURIMI I GJAKUT NË KOMUNËN E TETOVËS NË PERIUHDËN 2018 - 2021**
Ekrem Ismani¹, Sani Bajrami², Mazllum Belegu²
- 70 IMPLEMENTATION OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AS A NEW METHOD IN THE CLINIC OF GASTROENTEROHEPATOLOGY – SKOPJE**
Arzana Hasani Jusufi, Meri Trajkovska, Atip Ramadani, Arta Bina, Xhem Adem, Georgi Janevski.
- 77 MATERNAL PLASMA BIOMARKERS (ANTITHROMBIN 3, PLASMOINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1, SOLUBLE TIE 2, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR2) AS INDICATORS FOR PLACENTA ACCRETA SPECTRUM (PAS) IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY**
Iva Malahova Gjoreska¹, Vesna Antovska¹, Goran Kochoski¹, Katerina Nikoloska¹, Josif Gjoreski¹

Review

- 81 МЕХАНИЧКИ ПОВРЕДИ НА ОЧИТЕ – МОЖНОСТИ ЗА НИВНА ПРЕВЕНЦИЈА И РЕХАБИЛИТАЦИЈА**
Ѓошевска Даштевска Емилија, Петрушевска Андријана, Голубовиќ Милена
- 87 EVALUIMI DHE MENAXHIMI I DHIMBJES SKROTALE**
Ilbert Ademi¹, Majlinda Ademi²
- 92 МОЖНИ КОМПЛИКАЦИИ ОД ФАКОЕМУЛЗИФИКАЦИОНА ХИРУРГИЈА НА КАТАРАКТА**
Велковска Б.¹, Трпеска Шекеринов Н.^{1,2}, Петрушевска А.¹, Нивичка Каева Ј.^{1,2}, Шекеринов Д.³
- 100 EMBRYOLOGY, MORPHOLOGY, CLASSIFICATION AND SURGERY OF SYNDACTYLY**
Ermira Hamzai¹, Djordje Dzokic², Elizabeta Mircevska Zogovska²
- 106 SOME CONSIDERATIONS ABOUT POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.**
Anna Mandi¹, Estela Muho¹, Majlinda Naço^{1, 2}, Haxhire Gani¹, Agron Dogjani^{3*}

Case report

- 111 ХИРУРШКИ ТРЕТМАН НА DIGITUS QUINTUS VARUS BILATERALIS**
Андријана Ѓорѓеска; Ѓорѓе Џокиќ; Томислав Јованоски; Маргарита Пенева; Христина Брешковска
- 119 LARGE OVARIAN CYST PRESENTING AS WEIGHT GAIN IN AN ADOLESCENT GIRL: A CASE REPORT**
Milka Pashoska¹, Elizabeta Stojovska Jovanovska², Zlatica Jovanovska², Marta Kamcheva², Marija Dukovska²
- 123 PERIRENAL URINOMA IN A YOUNG WOMAN AFTER CHILDBIRTH.**
Eva Shagla¹, Liri Çuko², Arlinda Hysen¹, Ariola Fida¹, Agron Dogjani²
- 126 БИЛАТЕРАЛНО ЗГОЛЕМУВАЊЕ НА СУБМАНДИБУЛАРНИТЕ И ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ, ИНИЦИЈАЛЕН СИМПТОМ НА АКУТНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА**
Поповски В¹, Бранко А.²
- 134 BROWN СИНДРОМ КАКО ПОСЛЕДИЦА НА РОДИЛНА ТРАУМА ВО ПРЕДЕЛ НА ДЕСНА ОРБИТА**
Беким Татеш¹, Сузана Кленкоски¹, Стефан Пандилов¹
- 139 CASES OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19**
Teuta Dalipi¹, Ivan Barbov¹, Frosina Stojkovska¹, Jasmina Mitrevska Velkov¹, Marija Babunovska¹
- 143 POST- COVID-19 POLYRADICULONEURITIS WITH SEVERE RESPIRATORY INSUFFITIENTION. A CASE REPORT.**
Vanja Trajkovska^{1,2}, Biljana Andonovska^{1,2}, Maja Mojsova Mijovska¹, Saso Popovski¹, Amela Mununovik¹
- 147 POST COVID-19 AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN 21 YEAR OLD MAN**
Daniela Misoska Pendova

Betimi i Hipokratit

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

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

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

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

The Oath of Hippocrates

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

My colleagues will be my brothers.

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

Medical Journal

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 27 (1) · 2022

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD, PhD

Redaktorët

Prof. Dr. Omer Xhemaili, Zurich, Zvicër

Prof. Dr. Florin Ramadani, Wels, Austri

Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë

Prof. Dr. Nevzat Elezi, Tetovë Maqedoni - Ud. Dekan i

Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë

Doc. Dr. Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

Editors

Omer Dzemaili, MD, PhD, Zurich, Switzerland

Florin Ramadani, MD, PhD, Wels, Austria

Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Nevzat Elezi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia - Dean of

Faculty of Medical Sciences - Tetovo

Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA

Prof. Dr. Alex Leventa, Jerusalem, Izrael

Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi

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

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

Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani

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

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

Prof. dr. Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari

Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni

Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni

Prof. dr. Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri

Prim. dr. Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi

Prof. dr. Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë

Dr. Sc. Spec. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Dr. Sc. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni

Editorial Board

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

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA

Alex Leventa, MD, PhD Jerusalem, Israel

Sedat Ustündağ, Edirne, Turkiye

Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA

Minir Hasani, MD, PhD, Germany

Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania

Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria

Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania

Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro

Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Bordi Këshillëdhënës

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

Sekretariati i redaksisë

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

Këshilli Botues

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

Dizajni & Pamja

Aleksandar Kostadinovski

Shtypur në

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë
Revista shperndahet falas

Advisory Board

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

Editorial Secretariat

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

Editorial Council

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

Design & Layout

Aleksandar Kostadinovski

Printed in:

Print House "Pruf Print", Skopje

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

EFFICACY OF TRICHLOROACETIC ACID IN TREATMENT OF HPV RELATED INFECTIONS OF THE UTERINE CERVIX

Anita Morarcalieva Chochkova¹, Nevenka Velickova², SimonidaKotlarova Poposka³, Gligor Dimitrov³, Marina Nakova¹

¹PHI General Hospital, Gevgelija, N. Macedonia

²Faculty of medical sciences, University GoceDelcev, Stip, N. Macedonia

³Private Hospital Remedika, Skopje, N. Macedonia

Corresponding author:

Anita Morarcalieva Chochkova, MD, PHI General Hospital Gevgelija, Republic of North Macedonia, Slobodan Mitrov Danko No.38, Gevgelija, RN Macedonia,
cell: +389 70 346 468,
e-mail: dr.anita_morarcalieva@hotmail.com;

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 7-13

ABSTRACT

Objective: To establish the efficacy of single topical 85% trichloroacetic acid (TCA) treatment of the subclinical Human papillomavirus (HPV) infections of the uterine cervix.

Methods: This is a retrospective study including patients with HPV infection of the uterine cervix established by HPV DNA PCR assay. All the patients were treated with 85% TCA, applied topical and treatment response was followed up by HPV DNA PCR assay in various groups of patients, two, three, four, six and twelve months after the treatment with TCA. Remission was defined as complete clearance of HPV.

Results: In total, 173 patients with HPV specific type were included in the study. Unfortunately 70 patients didn't return for following check up after the treatment and in 103 patients follow up HPV DNA PCR was made, which showed that 70 of them had complete HPV clearance. In addition, 68% and 33 patients were confirmed as positive, 32% and 10 of the HPV positive group still had the same type of HPV, 30% and 23 of them were typed with new type of HPV, 70%.

Conclusion: A single treatment of topical TCA for subclinical HPV infections is associated with high HPV clearance, especially two, three and four months after the treatment. The HPV clearance six and twelve months after the treatment, decreases progressively. This gives us the right to think of TCA as an effective agent for subclinical HPV infection treatment.

Key words: #human papillomavirus #trichloroacetic acid #cervical intraepithelial neoplasia #cervical cancer

INTRODUCTION

Cervical cancer remains the third most common cancer in women worldwide. There are 604 237 new diagnosed cases, representing 6.5% of all female cancers and 341843 deaths in 2020 year, 90% of whom were in less developed countries. Incidences of cervical cancer are disproportionally distributed between developed

and less developed countries. Developed countries have progressively declined the incidence of cervical cancer by providing cancer screening programs and HPV vaccination programs. According to Global Cancer Observatory, our country, North Macedonia is among the countries with middle high age standardized rate of 7,5 (1).Statistical evaluation or annual review of Institute of public health of North Macedonia, showed that in average

there are 150 new diagnosed cases of cervical cancer per year in our country, and one third of them died (2).

HPV is the cause of almost all cervical cancers and is responsible for a substantial fraction of other anogenital cancers and oropharyngeal cancers (3). It is one of the most common causes of sexually transmitted disease in men and women worldwide. Papillomaviruses are ubiquitous and more than 200 types were recognized by DNA sequence data, showing genomic differences. 40 of them show anogenital tropism. Based on their association with cervical cancer and precursor lesions, HPVs can also be grouped to high risk and low risk HPV types. Low risk types include types 6, 11, 42, 43 and 44. High risk HPV types include types 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 and 70 (4).

The HPV genome encodes DNA sequences for six early (E) proteins associated with viral gene regulation and cell transformation, two late (L) proteins which form the shell of the virus and a region of regulatory DNA sequences. Most important HPV proteins in the pathogenesis of malignant disease are E6 and E7 (5). They act in a cooperative manner to immortalize epithelial cells through binding with two intracellular proteins p53 and retinoblastoma (Rb). In normal cells p53 protein is a negative regulator of cell growth and also functions as a tumor suppressor protein by halting cell growth after chromosomal damage and allowing DNA repair enzymes to function. Binding of E6 to p53 allows unregulated cellular cycling, promoting the antiapoptotic effect, permitting accumulation of chromosomal mutations without DNA repair. This leads to chromosomal instability in the HPV containing cells. The Rb protein inhibits the effect of positive growth regulation and induces cell apoptosis in response to DNA damage (6,7,8,9). E7 interacts with Rb protein via an E2F/Rb protein complex which allows cyclin A to promote cell cycling. This results with unchecked cell growth in the presence of genomic instability that may lead to malignant change (10, 11, 12, 13). Cooperative interaction between E6 and E7 enhances immortalization efficiency. High risk HPV E6 and E7 expressing cells have a decreased ability to maintain genomic integrity as they act as mitotic mutators and induce mitotic abnormalities, including anaphase bridges, unaligned or lagging chromosomes and multipolar mitoses, which are histopathological hallmark of high risk HPV associated cervical lesions and cervical cancer (5,14).

The infectious cycle of HPV is tailored to the differentiation program of the target cells, keratinocytes, from basal

cell to terminally differentiated superficial squames. The time from infection to virus release takes about 3 weeks, the time needed for the basal keratinocytes to migrate through the epithelium and undergo complete differentiation and desquamation. The period between infection and appearance of lesion ranges from weeks to months, suggesting that the virus effectively evades host defenses. There is no cytolysis or cytopathic death as a consequence of virus replication and therefore no inflammation. There appears to be little or no release of proinflammatory cytokines. As an exclusively intracellular pathogen, HPV doesn't induce blood born viremic phase of the life cycle and only minimal amount of virus is exposed to immune defenses, so the virus is practically invisible to the host defense (15, 16). Its invisibility is due to limiting expression of viral protein until later stages of epithelial differentiation, infecting only cells of basal layer of the cervical epithelium and virally mediated suppression of the proinflammatory proteins that activate cytotoxic T lymphocytes, which assist in killing infected cells. Although most women clear the infection within a few months, those who do not are at risk for development of cervical precancer and cancer (16, 17).

Factors that contribute to development of cervical dysplasia are age older than 55, as 50% of high risk infections persist in women older than 55. Duration of infection is well known as predisposing factor for appearance of cervical precancerous lesion and high oncogenic HPV DNA types are more related to cervical lesions. If the HPV remains in an episomal nonintegrated state, it results with low grade lesion and if virus becomes integrated into the human genome, high grade lesions and cancer may develop (18). Low grade lesion is cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN1) and it refers to mildly atypical cellular changes in the lower third of the epithelium. High grade cervical lesions are cervical intraepithelial dysplasia 2 (CIN2) and 3 (CIN3). CIN 2 refers to moderately atypical cellular changes confined at the basal two thirds of the epithelium and CIN 3 refers to severely atypical cellular changes encompassing greater than two thirds of the epithelial thickness. If the lesion breaks through the basal membrane than microinvasive carcinoma is diagnosed (19).

The detection of HPV is facilitated by advances in molecular biology and molecular detection of HPV DNA is the golden standard for identification of HPV. Many studies showed high sensitivity and specificity for detecting HPV. Three categories of molecular assays

are available for detection of HPV infection in tissue and exfoliated cell samples, all of which are based on the detection of DNA of HPV and include non amplified hybridization, hybrid capture assays and polymerase chain reaction. Detection of HPV E6/E7 mRNA and the presence of oncogenic activity in cervical specimens can be performed by reverse transcriptase PCR or nucleic acid sequence based amplification (NASBA). These tests indicate similar sensitivity as HPV DNA tests with slightly higher specificity for detecting high level lesions. Nowadays three DNA based and one RNA based assay have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA). Although there are a lot of tests in development, S5 test is taken for accurate and early detection of HPV. S5 test is a type of a test that measures DNA methylation of the most common high risk HPV DNA types 16, 18, 31, 33 and EPB41L3 gene expression from cervical smear samples and urine samples. Then a score is generated, which is proportional to the risk of cervical lesion. The HPV E7 protein disrupts cell cycling, leading to an increase in cellular p16 protein expression. Studies are in progress to determine the role of p16 as a possible diagnostic marker. Recently, scientists have developed nanoparticle assisted PCR assay for detection of HPV 16 and 18 DNA. More studies are needed to confirm the utility of these tests in clinical practice. None of them is FDA approved yet (20, 21, 22, 23, 24).

According to Sexually transmitted infections treatment guidelines 2021 by CDC, the treatment of HPV is directed to the macroscopic or pathologic precancerous lesions caused by HPV. Subclinical HPV infection typically clears spontaneously, therefore antiviral therapy is not recommended to eradicate HPV infections (26). But in our experience, a huge amount of HPV infections, especially those caused by high risk HPV types, are persistent and high risk for premalignant or malignant lesions development, more often in patients older than 30. It is very important in HPV infected patients to achieve remission. By remission we obtain complete clearance of the virus. This decreases the viral load of the epithelial cells and postpone the possibility of malignant alteration of the cells. Performing a peeling of the cervical transformational zone denudes the cervix from the infected cells and provides the means to reepithelize with new HPV noninfected cells.

The treatment involves using 85% trichloroacetic acid which is traditionally used for medical and cosmetic skin peeling. It is a small molecule, approved by FDA as an

active substance in 2016. It can be found in concentration from 10-90%. It is primarily used in cosmetics as a chemical peeling for acne scars, melasma, xanthelasmas and in treatment of anogenital condylomas and warts. It makes precipitation and denaturation of the cell proteins, so the epithelium desquamates to the basal membrane. There are no registered cases of acute intoxication after topical use. Systemic levels of trichloroacetic acid which are reached after topical administration for clinical indication, cannot reach the systemic levels of TCA needed for mutagenicity. These features make the TCA perfect agent for cervical peeling and lowering the epithelial burden with HPV (27, 28).

MATERIALS AND METHODS

We have first started practicing 85% TCA as an agent for treatment of HPV related cervical infection since April 2017 in a private general hospital Remedika, Skopje, North Macedonia, associated with Medical Faculty of University Goce Delcev Stip, North Macedonia, as a response to the great results from the Austrian scientists who had applied it as an agent for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. The study encompasses 173 patients, from April 2017 to December 2021. All of them confirmed with HPV DNA PCR assay for presence of HPV that persisted for minimum of 6 months. TCA is a clinically applied treatment and it was used in 85% concentration, provided by General Hospital Remedika. Inclusive criteria are: patient with HPV confirmed with HPV DNA PCR assay, persistent at least for 6 months, who voluntarily by signing informed consent, agreed to take part in the study. Exclusive criteria are: known allergy to TCA, patients at an age younger than 21, patients with biopsy confirmed cervical intraepithelial neoplasia, patients with cervical operative procedures and laser procedures for treatment of cervical dysplasia or malignancy and pregnant women. The treatment was provided only by specialist in gynecology and obstetrics.

After reviling the cervix with a speculum, about 2ml of 85% trichloroacetic acid was topically applied to the ectocervix and TZ and a small amount of the solution that was left in the syringe was inserted into the internal os of the cervix to treat the caudal part of the endocervix. Furthermore, the TZ turned white, indicating denaturation and precipitation of proteins. TCA has low viscosity, therefore care was taken because it can easily drop onto normal tissue, which can also become chemically coagulated. Patients were advised not to have

sexual intercourse for 2 weeks, to choose showering instead of bathing for 4 weeks and to use sanitary pads rather than tampons during menstruation. The follow up was scheduled for 8 weeks after the TCA treatment. On the follow up visit we found that reepithelization of the cervical surface was assessed. Moreover, an endocervical and ectocervical smear was taken for HPV DNA PCR assay for confirmation of the HPV infection. We had five groups of patients and in some of them HPV DNA PCR assay was made at the second, third, fourth, sixth and twelfth month, respectively. To asses side effects patients were asked for vaginal bleeding or discharge, signs of pelvic inflammatory disease, postcoital bleeding, need for medical treatment and using pain reliefs and were asked to report for any other treatment related symptoms. Patients with complete HPV clearance were recommended to have their next PAPtest in 12 months and in case of HPV persistence, repeated HPV DNA PCR test was recommended as well.

The material was statistically analyzed using the methods of descriptive statistics.

RESULTS

In total 173 patients with HPV specific type were included in the study. The patients were divided in four age groups, 21-30 years old (79 patients), 31-40 years old (65 patients), 41-50 years old (28 patients) and 51 years old, as well as older patients group (1 patient). 28 types of HPV were identified and one group with mixed HPV infection was identified, too. Most common HPV type among young patients in the age group from 21 to 30 years old, was HPV type 16 with 11% and mixed infection with 13%. HPV type 31 was most frequent in the age groups of 31 - 40 and 41- 50 years old , 13% and 9% respectively.

Type of HPV	21-30	31-40	41-50	51-	Total
type 06	1				1
type 16	9	6	3		18
type 17	2		1		3
type 18	7	2	2		11
type 19	1				1
type 30		1			1
type 31	6	9	6		21
type 32		1	1		2
type 33	1	1	2		4
type 34		2			2
type 35	6	5	2		13

type 39	3	2	1		6
type 40	2	1			3
type 45	4	2	1		7
type 46	1		1		2
type 51	2	2	1		5
type 52	4	4		1	9
type 53	3	4	2		9
type 56	2	4	1		7
type 58	3	1	1		5
type 59	2	3			5
type 62	1	1			2
type 63	1				1
type 66	4	3	1		8
type 68	1	1	1		3
type 73	1	1			2
type 82	1	1	1		3
type 86		1			1
Mixed infection	11	7			18
Total	79	65	28	1	173

Table 1. Type specific Human papillomavirus by age groups

Unfortunately 70 patients didn't return for follow check up after the treatment and in 103 patients follow up HPV DNA PCR was made and showed that 70 of them had a complete HPV clearance and 33 patients were confirmed as positive, thus 68 % and 32% in the given order.



1. Follow diagram representing Human papillomavirus status

10 of the HPV positive group still had the same type of HPV and 23 of them were diagnosed with a new type of HPV, 30 % and 70% respectively.

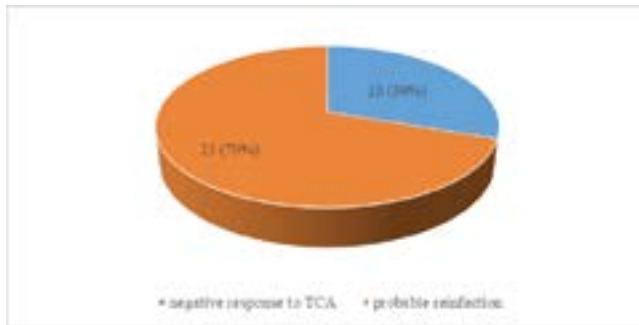


Chart 1. Number of Human papillomavirus positive patients after treatment with TCA

Remission rate among the groups divided by age, 21-30 years (34 %), 31-40 years (21%), 41-50 years old (12%) and patients older than 50 (100%) . HPV infection rate after the treatment, among groups divided by age were 55%, 30% and 15% respectively. Two months after the treatment with TCA, 18 patients were HPV positive (40%), and 27 were negative (60%). After three months, HPV positive were 4 patients (19%) and 17 were negative (81%). Four months after the procedure, HPV negative were 19

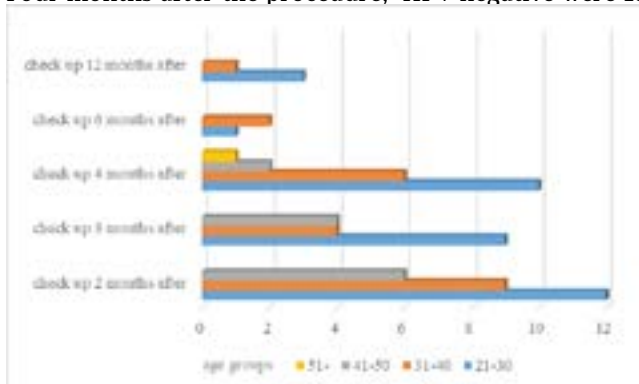


Chart 2. Number of Human papillomavirus negative patients by age groups after the treatment with TCA

This also applies to the HPV infected group.

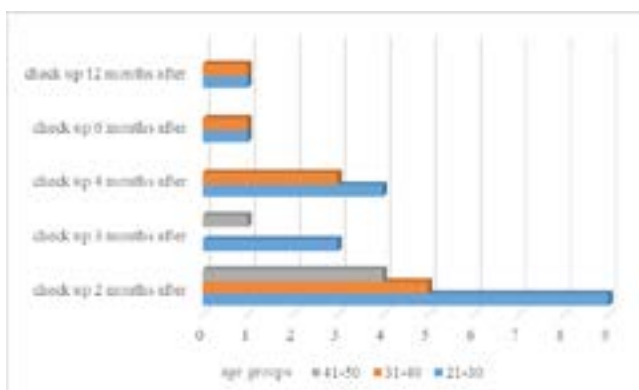


Chart 3. Number of Human papillomavirus positive patients by age groups after the treatment with TCA

There were no side effects observed during the treatment and follow up, such as heavy bleeding, pain, heavy vaginal discharge, postcoital bleeding or pain and vasovagal symptoms. At the follow up visit, reepithelisation of the cervix was complete in all patients.

DISCUSSION

TCA is a potential treatment for subclinical HPV infections. The acid is cheap, the technique does not require special training to perform, anesthesia is not needed because the treatment causes little or no pain at all. Moreover, it can be performed outpatient without hospitalization and the patient can be discharged home immediately after the treatment, advised not to have sexual intercourse for two weeks, to take showers instead of a bath and to use sanitary towels instead of menstrual tampons (29, 30, 31). In the study of Geisler et al. 2016, the efficacy of TCA after a single topical application was established, with no major differences between high grade and low grade CIN and with remission rates of 80,3% and 82,3% respectively (31). Based on the Suwartono and Andrijono's (2020) study, there is no significant difference between application of 85% TCA compared with cryotherapy for treatment of patients with positive visual inspection with acetic acid (VIA) result. So the TCA treatment should be favored unlike the cryotherapy, which represents an invasive technique requiring special professional and logistic support (32). The ongoing prospective study, TRICIN, which is sponsored by Krankenhaus Barmherzige Schwestern Linz and is planned to end in December 2022, expects high remission and regression rates after single topical use of 85% TCA for CIN I and II, of 70% or even higher (33). Our study demonstrated that by a chemical coagulation of proteins, a single treatment of topical 85% TCA for subclinical HPV infections is associated with high HPV clearance, especially two, three and four months after the treatment. The HPV clearance six and twelve months after the treatment, decreases progressively. This study confirms the future perspective of TCA as an effective agent for subclinical HPV infection treatment. It seemed that the type of HPV does not affect the efficacy of the treatment so it could be applied to all HPV types and mixed infections. The limitation of this study is that it can not answer the question why the efficacy of the treatment decreases progressively six months later. There are three theories according to whom either it comes to a reinfection due to change of sexual partner, it may come to a reinfection due to an infected vaginal epithelium

which is in direct contact with the cervical epithelium, or HPV persists in latent form in some of the basal epithelial cells. Nevertheless, we established that the cervical epithelium is safe from HPV infection at least 6 months and more, so the time necessary for subclinical infection to evolve to cervical lesion is postponed. More studies are needed to establish the long term outcome of the treatment with TCA. It can be considered reapplication of TCA for treatment of reinfections or persistent HPV infection, but further studies are needed to prove the safety of the reuse of TCA, six months after the primer treatment. Therefore, the treatment with TCA indirectly can affect the preterm birth rate, preventing from the invasive surgical techniques, required for treatment of high grade cervical lesions.

REFERENCE

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- Rechica V, Tahiri J (2020). Cancer in the Republic of North Macedonia 2010-2019
- Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type Catherine de Martel, 1 Martyn Plummer, 1 Jerome Vignat, 1 and Silvia Franceschi
- Burd EM (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003
- Pinidis P (2016). Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. *Maedica* 11(1):48-54. PMID: 28465751
- Dupuy C, Buzoni-Gatel D, Touze A, et al. (1997). Cell mediated immunity in mice by HPV 16L1 virus like particles. *Microb Pathog* 22(4):219-25. doi: 10.1006/mpat.1996.0113
- Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM (1993). The HPV 16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 75(3):495-505. doi: 10.1016/0092-8674(93)90384-3.
- Harve PA, Yuan J, Hedrick L, et al. (1995). P53 inactivation by HPV 16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. *Cancer Res.* 55(19):4420-4. PMID: 7671255
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM (1990). Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 248(4951):76-9. doi: 10.1126/science.2157286.
- Pagano M, Durst M, Joswing S, et al. (1992). Binding of the human E2F transcription factor to the retinoblastoma protein but not to cyclin A is abolished in HPV 16 immortalized cells. *Oncogene* 7(9):1681-6. PMID: 1323816
- Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. (1985). Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 7-13;314(6006):111-4. doi: 10.1038/314111a0
- Tommasino M, Adamczewski JP, Carlotti F, et al. (1993). HPV 16 E7 preprotein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. *Oncogene* 8(1):195-202 PMID: 8380917
- Demers GW, Foster SA, Halbert CL, Galloway DA (1994). Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(10):4382-4386. doi: 10.1073/pnas.91.10.4382
- McLaughlin-Durbin ME, Munger K (2008). Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1782(3):127-150. doi: 10.1016/j.bbadis.2007.12.005
- Stanley M. (2012). Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.* 25(2):215-22. doi: 10.1128/CMR.05028-11.
- Stanley M. (2006). Immune responses to human papillomaviruses. *Vaccine* 24(Suppl 1):S16-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
- Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, et al. (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 9(6):347-56 doi: 10.1016/S1473-3099(09)70108-2.
- Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol* 2007; 212:356
- DiSaia PJ, Creasman WT (2011). *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th edition, Elsevier Inc.
- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:368.
- Lie AK, Kristensen G. Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma. *Expert Rev MolDiagn* 2008;8:405-415.
- Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, French D, Rosini S, Zappacosta R, Terrenato I, Ciccocioppo L, Frega A and Rossi PG. (2011). Sensitivity, Specificity, and Clinical Value of Human Papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA Assay as a Triage Test for Cervical Cytology and HPV DNA Test. doi:10.1128/JCM.02570-10

23. Cook DA, Kraiden M, Brentnall AR, Gondara L, Chan T, Law JH, Smith LW, Van Niekerk DJ, Ogilvie GS, Coldman AJ, Warman R, Reuter C, Cuzick J, Lorincz AT. (2018). Evaluation of a validated methylation triage signature for human papillomavirus positive women in the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. PMID: 30412281 PMCID: PMC6492122 DOI: 10.1002/ijc.31976
24. Ma X, Li Y, Liu R, Wei W, Ding C. (2020). Development of a sensitive and specific nanoparticle-assisted PCR assay for detecting HPV-16 and HPV-18 DNA. *J Med Virol*. Doi: 10.1002/jmv.25962
25. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, Bothou A, Galazios G. (2016). Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON* 21(2):320-5. PMID: 27273940
26. CDC. Sexually transmitted guidelines 2021
27. Rajalingam D, Loftis C, Xu JJ, Kumar TKS (2009). Trichloroacetic acid induced protein precipitation involves the reversible association of a stable partially structured intermediate. *Protein science*. 18(5):980-93.
28. FDA briefing information for the November 3, 2016 Meeting of the Pharmacy Compounding Advisory Committee
29. Malviya VK, Deppe G, Pluszczynski R, Boike G. (1987 Jul); 70(1):72-4. Trichloroacetic acid in the treatment of human papillomavirus infection of the cervix without associated dysplasia. PMID: 3037457
30. Menéndez Velázquez JF, González Sánchez JL, Rodríguez de Santiago JD, Muñoz Reyes R, Bailón Uriza R. (1993 Feb); 61:48-51. The treatment of cervical human papillomavirus (HPV) infection with trichloroacetic acid]. PMID: 8406118
31. Boothby RA, Carlson JA, Rubin M, Morgan M, Mikuta JJ. (1990 Aug); 76(2):278-80. Single application treatment of human papillomavirus infection of the cervix and vagina with trichloroacetic acid: a randomized trial. PMID 2164652
32. Geisler S, Speiser S, Speiser L, Heinze G, Rosenthal A, and Speiser P. (2016) 127(2):1. Short-Term Efficacy of Trichloroacetic Acid in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. DOI:10.1097/AOG.0000000000001244
33. Suwartono H, Andrijono (2020). Efficacy of Trichloroacetic acid (TCA) compared to cryotherapy in treating patients with positive VIA result. *INAJOG*. doi.org/10.32771/inajog.v8i4.1382
34. TRICIN: Prospective study on the efficacy of single topical trichloroacetic acid (TCA) 85% in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1/2) (2020). Clinical NCT04400578

LEISHMANIASIS IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA, 1975-2020

Dejan Filipovikj¹, Maja Dimova¹, Julija Mitrova Telenta¹, Ivana Dohcheva Karajovanov¹, Nevzat Elezi²

¹PHO Dermatovenerology Clinic – Skopje, Republic of North Macedonia

²Tetovski Univerzitet- Fakultet za Medicinski Nauki

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 14-17

ABSTRACT

Leishmaniasis (kala-azar, black fever) is a transmission disease, caused by the parasite *Leishmania*, which is transmitted by phlebotomy vectors (*Phlebotomus*). Leishmaniasis is registered in 98 countries around the world, where about 350 million people live. About 4-12 million people in the world are currently infected.

In the RNM in the period 1975-2020, a total of 221 cases of leishmaniasis with 5 deaths, were registered. Disease trend is increasing. The most common age category is 0-9 years with an annual average morbidity rate of 3.47/100 000. According to place of residence, the largest number of cases was registered in Skopje (32,0% of the total), Debar (12,0%), Strumica (12,0%), Stip (12,0%) and Struga (7,0%). 54,0% of patients live in urban areas, while 46,0% live in rural areas. 90,0% of patients don't remember the insect bites of the last 6 months.

Preventive measures are the most important activities in the prevention of leishmaniasis and certainly, if it already occurs, timely detection. Preventive measures are voluminous, long-lasting and uncertain and they are directed towards: reservoir of infection (domestic and wild animals, rodents) and vectors (phlebotomies). There is still no vaccine for humans, only for dogs.

INTRODUCTION

Leishmaniasis (kala-azar, black fever) is a transmission disease, caused by the parasite *Leishmania*, which is transmitted by phlebotomy vectors (*Phlebotomus*). Sources of infection are different according to the type of focus and geographical region: domestic or wild animals or sick people. The incubation period of leishmaniasis is 1-6 months (1-12 months). Leishmaniasis may be divided into the following types:

Cutaneous leishmaniasis is the most common form, which causes an open sore at the bite sites, which heals in a few months to a year and half, leaving an unpleasant-looking scar. Diffuse cutaneous leishmaniasis produces widespread skin lesions which resemble leprosy.

Mucocutaneous leishmaniasis causes both skin and mucosal ulcers with damage primarily of the nose and mouth.

After a painful phlebotomy, a nodule forms on the skin, which is usually painless and spreads and sometimes ulcerates in the following days (one or more volcano-like wounds are created - with raised edges and a central crater). In this region the lymph nodes may be enlarged. Untreated changes can last for months, even years, and leave ugly scars. Some patients develop postcalar dermal leishmaniasis. This syndrome is manifested by skin lesions (pigmented or depigmented macules, papules, nodules and plaques), most pronounced on the face. Lesions may occur several months or several years after therapy. The diagnosis is most often made by microscopic examination of the points of the healthy edge of the lesion stained by Giemsa-Romanowski and biochemical blood tests. Treatment is carried out by infiltrating the bottom of the wound with an aqueous solution of pentavalent antimony, paromomycin, fluconazole or pentamidine may also have an effect

Visceral leishmaniasis or kala-azar («black fever», «black death») is the most severe form of this disease. The parasite leaves the skin and attacks the organs of the immune system (the symptoms are: fatigue, headache, anorexia, fever, sweating, diarrhea, enlarged spleen, liver and lymph nodes, swollen and deformed abdomen). Other consequences, which can occur a few months to years after infection, include fever, damage to the spleen and liver, and anemia. If left untreated, it leads to severe chronic disease accompanied by dark skin pigmentation, extreme weight loss and anemia that ends in death. If the disease is not diagnosed in time, complications, accompanied by bleeding and infections, can be fatal.

Diagnosis is made by microscopic examination of bone marrow, spleen, liver, lymph node, blood smear stained according to Giemsa-Romanowski, cultivation in condensed water of IUU-blood oblique agar, while skin test with promastigote antigen has epidemiological significance.

The treatment is carried out with pentavalent antimony, for 20 days. Some possible medications used for visceral disease include liposomal amphotericin B, a combination of pentavalent antimonials and paromomycin and miltefosine.

Worldwide distribution: Leishmaniasis is registered in 98 countries around the world, where about 350 million people live: Central and South America, Southern Europe (Mediterranean), parts of South Asia and parts of Africa. It is absent in Australia, Oceania and Antarctica.

About 4-12 million people in the world are currently infected. About 2 million new cases (about 0.5 million people get skin Leishmaniasis) and between 20 and 50 thousand deaths occur each year.

The characteristics of the epidemic process:

In endemic naturalists, the cycle of transmission is: animal -phlebotomus -animal,

In anthropopurging foci, the cycle of transmission is: domestic animal -phlebotomus - healthy man,

In demographic endemicity in anthroponotic foci, the cycle of transmission is: sick man -phlebotomus - healthy man.

OBJECTIVE

To show the distribution of Leishmaniasis in Republic of North Macedonia in the period 1975-2020, according to

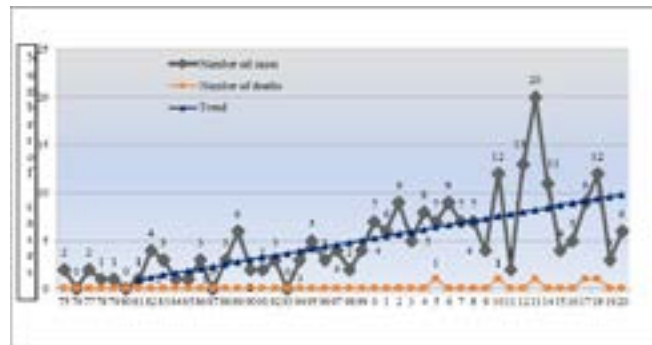
certain registered variables of infected persons.

MATERIAL AND METHODS

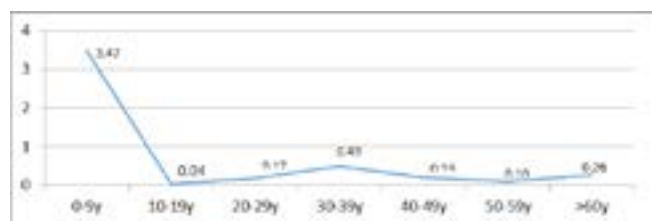
Data from Monthly and Annual Reports of Infectious Diseases of the IPH RNM were used.

This study is an epidemiological-descriptive analysis using appropriate statistical methods (tabular and graphical representation, trend, percentages of structure, specific morbidity rates).

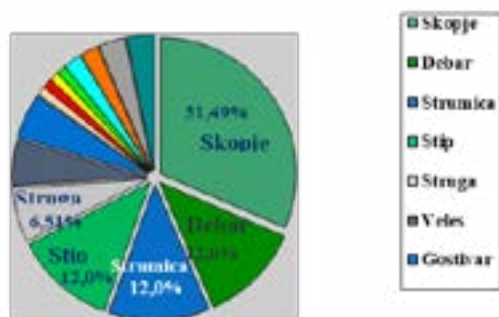
Results: In the RNM in the period 1975-2020, a total of 221 cases of leishmaniasis with 5 deaths, were registered (Graph 1). The highest number of cases (20) was recorded in 2013 (Graph 1). The disease trend is increasing (Graph 1). The most common age category is 0-9 years with an annual average morbidity rate of 3.47/100 000 (Graph 2). According to place of residence, the largest number of cases was registered in Skopje (32,0% of the total), Debar (12,0%), Strumica (12,0%), Stip (12,0%) and Struga (7,0%) (Graph 3). 54.0% of patients live in urban areas, while 46.0% live in rural areas (Table 1). 90,0% of patients don't remember the insect bites of the last 6 month (Table 1).



Graph 1: Number of cases of Leishmaniasis in the RNM, 1975-2020



Graph 2: Annual average morbidity rate of Leishmaniasis by age in the RNM, 1975-2020(1:100 000)



Graph 3: Distribution of registered cases of leishmaniasis in RNM by place of living, 1975-2020

Table 1: Distribution of registered cases of leishmaniasis in RNM by place of living and mode of infection, 1975-2020

Place of living				They don't remember the insect bites of the last 6 months		They have not traveled abroad in the last 6 months	
Town		Village		Number	%	Number	%
Number	%	Number	%				
119	54.0	102	46.0	198	90.0	221	100.0

DISCUSSION AND CONCLUSION

Preventive measures are the most important activities in the prevention of leishmaniasis and certainly, if it already occurs, timely diagnosis.

Preventive measures are voluminous, long-lasting and uncertain and they are directed towards:

- Reservoir of infection (domestic and wild animals, rodents),
- Vectors(phlebotomies)-vectorcontrol:environmental sanitation, nets (Leishmaniasis can be partly prevented by using nets treated with insecticide while sleeping but many Phlebotomine sandfly attacks occur at sunset rather than at night, so it may also be useful to put nets over doors and windows), clothing (put on thin clothes with long sleeves and socks, repellents (using insect repellent to exposed skin and under the ends of sleeves and pant legs),
- Health education of people regarding this disease is also an important preventive activity.

Timely detection of diseases and hospitalizations, reporting of diseases, epidemiological research with the aim of discovering the source of infection and breaking the chain of infection - are very important.

No leishmaniasis vaccine for humans is available. Research to produce a human vaccine is ongoing. Currently, some effective leishmaniasis vaccines for dogs exist. There is also consideration that public health practices can control or eliminate leishmaniasis without a vaccine.

REFERENCES

1. "Leishmaniasis definition and meaning | Collins English Dictionary". Archived from the original on 24 December 2013. Retrieved 23 December 2013.
2. Jump up to:"Leishmaniasis Magnitude of the problem". World Health Organization. Archived from the original on 26 October 2013. Retrieved 17 February 2014.
3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. (GBD 2015 Mortality Causes of Death Collaborators) (October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053):1459-1544. doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1. PMC 5388903. PMID 27733281.
4. Jump up to: Minodier P, Parola P (May 2007). "Cutaneous leishmaniasis treatment". *Travel Medicine and Infectious Disease*. 5 (3): 150-8. doi:10.1016/j.tmaid.2006.09.004. PMID 17448941.
5. Ejazi SA, Ali N (January 2013). "Developments in diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis during the last decade and future prospects". *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 11 (1): 79-98. doi:10.1586/eri.12.148. PMID 23428104. S2CID 20508342.
6. James WD, Berger TG, Elston DM (2006). *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier. pp. 422-428. ISBN 978-0-7216-2921-6.
7. "Parasites - Leishmaniasis". Centers for Disease Control and Prevention. January 2013.
8. Jump up to:a b Prevention, CDC-Centers for Disease Control and (19 February 2020). "CDC - Leishmaniasis - Prevention & Control". www.cdc.gov. Retrieved 26 June 2021.
9. Jump up to:a b * Alexander B, Maroli M (March 2003). "Control of phlebotomine sandflies". *Medical and Veterinary Entomology*. 17 (1): 1-18. doi:10.1046/j.1365-2915.2003.00420.x. PMID 12680919. S2CID 31387956.
10. Aoun K, Bouratbine A (2014). "Cutaneous leishmaniasis in North Africa: a review". *Parasite*. 21: 14. doi:10.1051/

- parasite/2014014. PMC 3952656. PMID 24626301.
11. “Leishmaniasis: Situation and trends”. WHO Global Health Observatory. Retrieved 30 May 2018.
 12. “Leishmaniasis: Magnitude of the problem”. World Health Organization. Archived from the original on 26 October 2013.
 13. “Epidemiological situation: Epidemiology”. World Health Organization. Archived from the original on 30 June 2004. Retrieved 30 May 2018.
 14. “Dallas News: Rare, non-fatal skin disease found in N. Texans”. Archived from the original on 27 December 2009. Retrieved 2 June 2015.
 15. González C, Wang O, Strutz SE, González-Salazar C, Sánchez-Cordero V, Sarkar S (January 2010). Galvani AP (ed.). “Climate change and risk of leishmaniasis in north america: predictions from ecological niche models of vector and reservoir species”. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 4 (1): e585. doi:10.1371/journal.pntd.0000585. PMC 2799657. PMID 20098495.
 16. Birsel R (7 May 2007). “Disfiguring skin disease plagues Afghanistan”. *e-Ariana*. Reuters. Archived from the original on 10 December 2015. Retrieved 8 December 2015.
 17. ^ Aguado M, Espinosa P, Romero-Maté A, Tardío JC, Córdoba S, Borbujo J (May 2013). “Outbreak of cutaneous leishmaniasis in Fuenlabrada, Madrid”. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 104 (4): 334–42. doi:10.1016/j.adengl.2013.03.005. PMID 23567452.
 18. van Thiel PP, Leenstra T, de Vries HJ, van der Sluis A, van Gool T, Krull AC, et al. (December 2010). “Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment”. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 83 (6): 1295–300. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0143. PMC 2990047. PMID 21118937.
 19. Cox FE (October 2002). “History of human parasitology”. *Clinical Microbiology Reviews*. 15 (4): 595–612. doi:10.1128/CMR.15.4.595-612.2002. PMC 126866. PMID 12364371.
 20. Hoare CA (1938). “Early discoveries regarding the parasite of oriental sore”. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 32 (1): 67–92. doi:10.1016/S0035-9203(38)90097-5.
 21. Ross R (November 1903). “Further Notes on Leishman’s Bodies”. *British Medical Journal*. 2 (2239): 1401. doi:10.1136/bmj.2.2239.1401. PMC 2514909. PMID 20761210.
 22. “Drug Program – Clinical Trial of Paromomycin”. Institute for OneWorld Health. Archived from the original on 6 June 2010. Retrieved 10 February 2011.
 23. Srivastava S, Shankar P, Mishra J, Singh S (May 2016). “Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis”. *Parasites & Vectors*. 9 (1): 277. doi:10.1186/s13071-016-1553-y. PMC 4866332. PMID 27175732.
 24. Jump up to:a b c Ghorbani M, Farhoudi R (2018). “Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy?”. *Drug Design, Development and Therapy*. 12: 25–40. doi:10.2147/DDDT.S146521. PMC 5743117. PMID 29317800.
 25. Moafi M, Rezvan H, Sherkat R, Taleban R (2019). “Leishmania Vaccines Entered in Clinical Trials: A Review of Literature”. *International Journal of Preventive Medicine*. 10: 95. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_116_18. PMC 6592111. PMID 31360342.

QT SEGMENT INTERVAL INDICES AT ADULTS WITH UNCOMPLICATED OBESITY

Atilla J Rexhepi¹, Valon N Asani¹, Hysni I Ismaili¹, Fisnik F Demiri², Vlora Ibrahimimi²

¹Faculty of Medicine, University of Tetovo-Tetovo, R.N. Macedonia

²Clinical Hospital Tetovo-Tetovo, R.N. Macedonia

³“Heart Diagnostic”- Private Clinic, Debar, R.N. Macedonia

Corresponding author

Atilla Rexhepi, Faculty of Medicine, UT, Tetovo-R.N. Macedonia

email: atilla.rexhepi@unite.edu.mk

cell: +389 70209156

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 18-22

ABSTRACT

Background: Obesity has been recognized as a risk factor for cardiovascular disease and the development of arrhythmias and sudden death. Long QT interval (QT) and abnormal QT dispersion (QTd) are associated with ventricular arrhythmia and sudden death. The aim of this study is to investigate the effect of obesity on QT segment indices.

Methods: The study included 80 obese adults, men and women with a mean age of 48.17±8.19 years, and 20 gender and age matched healthy volunteers with a normal BMI (BMI <25), recruited in family medicine services.

Results: Obese subjects had longer QT segment intervals than non-obese subjects (max QT 412.26 ± 31.89 vs 384.97 ± 22.05 p <0.001; min QT 358.43 ± 32.10 vs. 334.74 ± 19.04, p <0.001; max QTc 437.55 ± 26.46 vs. 418.41 ± 18.30, p = 0.001; min QTc 380.39 ± 28.35 vs. 360.73 ± 15.33, p = 0.001). There were no significant differences between obese and non-obese subjects for the QT and QTc (QTd 37.04 ± 8.40 vs. 35.71 ± 5.78, p = 0.439; QTcd 39.47 ± 8.77 vs. 40.76 ± 6.54 0, p = 0.477).

Conclusion: Obesity without accompanying complications is accompanied with prolongation of the QT interval but not with a change in QT dispersion.

Keywords: Obesity, QT interval, QT dispersion

INTRODUCTION

Obesity is presented worldwide as a global problem with an alarming prevalence. [1,2]. Many studies have shown that obesity, which is often associated with metabolic disorders such as dyslipidemia, insulin resistance and diabetes mellitus, increases the risk of developing cardiovascular disease [3] [4]. Obesity also appears as an independent risk factor for coronary heart disease [5,6,7,8]. It has been demonstrated that increased BMI increases the likelihood of the developing heart failure

[9,10]. An association between obesity and the risk of cardiac arrhythmias and sudden death has also been demonstrated. [11,12].

QT segment dispersion, which represents variability in the QT interval between standard ECG derivations as an indicator of disturbed homogeneity of myocardial repolarization, has been used as an indicator of fatal arrhythmias in various cardiac pathologies. QT dispersion is increased in patients with acute myocardial infarction increasing the risk of ventricular tachyarrhythmia's in these patients (13). Increased QT dispersion also

increases the risk of severe ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, congestive heart failure, hypertensive cardiomyopathy and diabetes mellitus (14,15,16,17). Although the association of obesity with the occurrence of cardiac arrhythmias and sudden deaths has been determined, the role of QT dispersion as a predictor for these complications in obese individuals has not been fully clarified and often with contradictory results(26,27,28). The aim of this study is to investigate the effect of obesity on QT segment indices in uncomplicated obese individuals.

METHODS

The study included 80 obese adults, men and women with a BMI > 30, with a mean age of 48.17±8.19 years, and 20 gender and age matched healthy volunteers with a normal BMI (BMI <25), recruited in family medicine services.

Subjects with diseases or conditions that could directly affect the length and dispersion of the QT interval were excluded from the study: Coronary heart disease (acute myocardial infarction, post by-pass conditions or PTCA, coronary artery disease confirmed by positive coronary angiography or stress test), hypertension (arterial tension less than 140/90 mmHg), branch block, impaired systolic function (EF less than 50%), renal insufficiency, diabetes mellitus, valvular diseases, as well as persons who used medications that are known to affect the length of the QT segment. All respondents were men and women who participate voluntarily in the study. ECG is done with a BOSCH device with 12 channels at a speed of 25 mm / sec. The QT interval was measured in all 12 ECG leads, in 3 consecutive cycles. The QT interval was measured (by another doctor who had no knowledge of BMI results), by hand from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, which is defined as its return to the T-P baseline. If there was a U wave, then the QT interval was measured until the end of the curve extension between the U and T. waves. The corrected QT interval is calculated according to the Bazet formula: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$. The QT and QT_c dispersion is calculated as the difference between the maximum and minimum values of the QT and QT_c intervals. Anthropometric measurements were made in accordance with standard techniques and equipment in subjects in light clothing and without shoes. The measurements were made twice and their mean was used as the final reading. Height is measured in centimeters, with the smallest difference

of 1 cm. on a stadiometer in accordance with WHO standards. Weight was measured with portable digital scales placed on a flat surface. Weight was measured in kg with the smallest difference of 1 Kg. Calibration of the scale was done before each measurement. Venous blood samples for measurements of total cholesterol(TC), high density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), low density lipoprotein(LDL), and glucose, were collected in the morning after 12 hours of overnight fasting. All samples were analyzed on the same day, using automatic biochemical analyzer. Statistical analysis: Distribution of data were tested by Tests of Normality. The data were expressed as mean values ± standard deviation and minimal and maximal value of the analyzed parameters. Differences in the values of the analyzed parameters were performed by using Students t - test. The data were analyzed using the SPSS 14 statistical software and are presented in tables.

RESULTS

Table 1 shows the differences of the analyzed parameters between obese and non-obese subjects. Obese subjects had significantly higher values of BMI (39.17 ± 8.19 vs. 22.62 ± 1.71, $p < 0.001$), TG (2.48 ± 1.13 vs. 5.39 ± .63, $p < 0.001$), cholesterol (5.44 ± 1.39 vs. 4.54 ± .91, $p < 0.001$) and LDL (3.91 ± 1.46 vs. 3.11 ± .82, $p < 0.005$), in relation to non-obese persons. The value of HDL was higher in non-obese persons compared to obese ones (1.11 ± .27 vs. 1.03 ± .29, $p = 2.02$), however not significant. Glucose values (5.42 ± .73 vs. 5.39 ± .63, $p = 0.83$), systolic blood pressure (132.22 ± 22.58 vs. 130.49 ± 22.96, $p = 0.41$) and diastolic blood pressure (82.17 ± 12.17 vs. 81.01 ± 13.39, $p = 0.49$) had no significant differences between groups.

Table 1. Basic characteristics of obese and non-obese subjects

	Obese (n=60)	Norm. weight (n=35)	P
Age	48.17±8.19	47.14±8.09	0.499
BMI	39.01±7.13	22.62±1.71	0.000
HR	76.03±8.4	72.77±9.71	0.78
Glu	5.42±.73	5.39±.63	0.849
TC	5.44±1.39	4.54±.91	0.001
TG	2.48±1.13	.62±.79	0.000
HDL	1.03±.29	1.11±.27	0.202
LDL	3.91±1.46	3.11±.82	0.003
SP	132,22 ± 22.58	130.49± 22.96	0.41
DP	82.17±12.17	81.01±13.39	0.49

Data presented as mean \pm standard deviation. BMI: body mass index, HR: Heart rate, Glu: Fasting glucose, TC: Total cholesterol, TG: Triglycerides, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein.

Table 2. presents the data from the electrocardiographic measurements of the studied subjects. Obese subjects had longer QT segment intervals than non-obese subjects (max QT 412.26 ± 31.89 vs 384.97 ± 22.05 $p < 0.001$; min QT 358.43 ± 32.10 vs. 334.74 ± 19.04 , $p < 0.001$; max QTc 437.55 ± 26.46 vs. 418.41 ± 18.30 , $p = 0.001$; min QTc 380.39 ± 28.35 vs. 360.73 ± 15.33 , $p = 0.001$). On the other hand, the dispersion of the QT and corrected QT (QTc) segment although longer in the group of obese subjects, the difference was not significant (QTd 37.04 ± 8.40 vs. 35.71 ± 5.78 , $p = 0.439$; QTcd 39.47 ± 8.77 vs. 40.76 ± 6.54 , $p = 0.477$).

Table 2. QT interval indices in obese and non-obese subjects

	Obese N=60	Normal weight N=35	P
max QT	412.26 ± 31.89	384.97 ± 22.05	0.000
min QT	358.43 ± 32.10	334.74 ± 19.04	0.000
max QTc	437.55 ± 26.46	418.41 ± 18.30	0.001
min QTc	380.39 ± 28.35	360.73 ± 15.33	0.001
QTd	37.04 ± 8.40	35.71 ± 5.78	0.439
QTcd	39.47 ± 8.77	40.76 ± 6.54	0.477

Max QT: Maximal QT, Min QT: Minimal QT; QTc: QT corrected, QTd: QT dispersion

DISCUSSION

Obesity is definitely a growing problem worldwide. Its prevalence is high and constantly increasing, both in developed and developing countries (1). Due to its epidemic proportions, obesity has become not only a health but also a socio-economic problem worldwide. (2). Since obesity is also presented as a risk factor for cardiac arrhythmias and sudden death, there is a need to use indicators that could help us detect obese patients at risk of ventricular arrhythmias and sudden death (18). One such indicator used in cardiovascular pathologies to detect patients at risk of arrhythmias and sudden death is QT segment dispersion, which represent the difference between maximum and minimum QT interval as an indicator of the ventricular repolarization [14,15,16,]. de Bruyne et al. MCs in their study concluded that the increased interval of QT segment presents an increased risk of developing ventricular arrhythmias

(19). In our study the QT and QTc (QT corrected) segments were significantly longer in the obese group than in the non-obese group. There are several studies that have tried to explain the effect of obesity on the myocardium which can lead to electrophysiological changes. There have been mechanical effects, disorders of the autonomic vegetative system, secretion of pro-inflammatory cytokines, dyslipidemias, as well as other metabolic disorders that usually accompany obesity and can cause electrophysiological changes that also affect the QT segment indices. [20,21,22,23,24]. Similar to the conclusions of our study, for the increased interval of QT segments of obese subjects, are also the conclusions of study of Girola et al. and some other studies (25). However, there are also studies that have shown a significant difference in both, increased interval as well as increased dispersion interval of QT segment between obese and non-obese (27,28). In our study, we also noticed an increased dispersion interval of QT segment at obese subjects, but it was not significant. This seems to be attributed to the fact of the sample selection criteria in various studies, because it is well known that hypertension, ischemic disease, and other cardiopathies, electrolyte disorders and diabetes can influence changes in the dispersion of the QT segment. In our study we excluded all subjects who may have had conditions affecting the QT segment.

LIMITATIONS

Our study had small number of participants and among them we did not have many participants with more pronounced obesity. Also, the exclusion of participants from ischemic heart diseases we have done only on the basis of anamnestic data. These may have influenced the outcome of the study. In conclusion, obesity without accompanying complications is accompanied with prolongation of the QT interval but not with a change in QT dispersion. Other studies would be needed to determine the value of ventricular repolarization indicators, through measurements of QT segment indices as an easy non-invasive diagnostic method for detecting ventricular arrhythmias in obese individuals.

REFERENCES

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-567.

2. M. Ng, T. Fleming, M. Robinson et al., "Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," *The Lancet*, vol. 384, no. 9945, pp. 766–781, 2014.
3. P. Poirier, T. D. Giles, G. A. Bray et al., "Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism," *Circulation*, vol. 113, no. 6, pp. 898–918, 2006.
4. Schulze PC, Drosatos K, Goldberg IJ. Lipid use and misuse by the heart. *Circ Res*. 2016;118(11):1736–1751.
5. H. B. Hubert, M. Feinleib, P. M. McNamara, and W. P. Castelli, "Obesity as an independent risk factor for cardiovascular-disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study," *Circulation*, vol. 67, no. 5, pp. 968–977, 1983.
6. J. A. E. Manson, G. A. Colditz, M. J. Stampfer et al., "A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women," *New England Journal of Medicine*, vol. 322, no. 13, pp. 882–889, 1990.
7. P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, L. Sullivan, H. Parise, and W. B. Kannel, "Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience," *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, no. 16, pp. 1867–1872, 2002.
8. S. R. Das, K. P. Alexander, A. Y. Chen et al., "Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-segment elevation myocardial infarction results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry)," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 25, pp. 2642–2650, 2011.
9. S. Kenchaiah, J. C. Evans, D. Levy et al., "Obesity and the risk of heart failure," *New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 5, pp. 305–313, 2002.
10. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J*. 1988; 115(4): 869–875.
11. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, et al. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med*. 1987;147(10):1725–1728.
12. T. J. Wang, H. Parise, D. Levy et al., "Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation," *JAMA*, vol. 292, no. 20, pp. 2471–2477, 2004.
13. Zabel M, Klingenhoven T. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarctions. *Circulation*. 1998;97: 2543-50.
14. Miorelli M, Buja G, Melocchini P. QT interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. *Int J Cardiol* 1994; 45: 121-7.
15. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffman J, Maisch B. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 458-61.
16. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71: 268-73.
17. Vasheghani, M., Sarvghadi, F., Beyranvand, M.R. et al. The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study. *Diabetol Metab Syndr* 12, 102 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00609-0>
18. Curione M, Tego A, Capoccia D, et al. Prediction of QTc length as function of BMI: a clinical tool to establish arrhythmias risk in obesity. *Clin Ter*. 2011;162(6): e155–159–e159.
19. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE, et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 1999; 20:278-84
20. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90–100.
21. Ternacle J, Wan F, Sawaki D, et al. Short-term high-fat diet compromises myocardial function: a radial strain rate imaging study. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*. 2017;18(11):1283–1291.
22. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obese Res*. 2004;12(2): 180–186.
23. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subject's release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847–850.
24. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA, et al. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* 1988; 318:1077-83

25. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res.* 2001 Feb;9(2):71-7. doi: 10.1038/oby.2001.9. PMID: 11316349.
26. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Francavilla G. Novel electrocardiographic parameters of altered repolarization in uncomplicated overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Apr;19(4):875-81. doi: 10.1038/oby.2010.252. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966908.
27. Mukerji R, Terry BE, Fresen JL, Petruc M, Govindarajan G, Alpert MA. Relation of left ventricular mass to QTc in normotensive severely obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Sep;20(9):1950-4. doi: 10.1038/oby.2011.255. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21818155.
28. Seyfeli E, Duru M, Kuvandik G, Kaya H, Yalçin F. Effect of weight loss on QTc dispersion in obese subjects. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006 Jun;6(2):126-9. PMID: 16766274.

ИНСУЛИН-ЛАЈК ГРОУТ ФАКТОР-1 И ВАСКУЛАРНО ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ГРОУТ ФАКТОР – РАНИ ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ ЗА РЕТИНОПАТИЈА НА ПРЕМАТУРИТЕТ

Елизабета Петковска¹, Никола Оровчанец², Викторија Јовановска¹, Стојка Нацева Фуштиќ³

¹Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Р.С. Македонија

²Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје, Р. С. Македонија

³Универзитетска Клиника за детски болести, Скопје, Р. С. Македонија

Corresponding author: Elizabeta Petkovska

Email: elizabetap@hotmail.com

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 23-31

АБСТРАКТ

Вовед и цели: Ретинопатија на прематуритет (РОП) е постнатално нарушување во развојот на ретиналните крвни садови што ја зафаќа некомплетно васкуларизираната ретина кај предвремено родените деца. Инсулин-лајк гроут фактор-1 (IGF-1) и васкуларно ендотелијален гроут фактор (VEGF) се два ангиогени фактори што имаат клучна улога во васкуларизација на ретината. Во студијата се одредуваа предиктивните вредности на IGF-1 и VEGF во серум за РОП во трета недела по раѓање.

Материјал и методи: Во пресечна студија со проспективен пристап се вклучени 88 прематурни новороденчиња со возраст ≤ 32 гестациски недели. Пред да биде реализиран скринингот за РОП, постнатално на возраст од 3 недели се одредуваа серумските вредности на IGF-1 и VEGF по метод ELISA. Четириесет и шест новороденчиња развија некаков тип на РОП, додека 43 не развија РОП. Податоците се анализирани со програмите: Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 23.0. $p < 0,05$ се сметаше за статистички значајно.

Резултати: Вредностите на IGF-1 ($27,03 \pm 7,04 \text{ ng/ml}$ и $82,8 \pm 65,74 \text{ ng/ml}$) и на VEGF ($387,60 \pm 168,49 \text{ pg/ml}$ и $284,56 \pm 136,73 \text{ pg/ml}$) во групата со РОП и групата без РОП во трета недела од раѓање значително се разликуваа; IGF-1 беше повисок во групата без РОП, а VEGF во групата со РОП. Ентер моделот беше применет за одредување на предиктивните вредности на IGF-1 и VEGF за РОП. Глобалната точност на моделот да предвиди РОП беше 81,80%, со сензитивност 91,30% и специфичност 71,40%.

Заклучок: Серумските вредности на IGF1 and VEGF можат да го предвидат ризикот за развој на РОП и се вклучат во изработка на предклинички скрининг модел за РОП за издвојување на ниско од високо-ризичните новороденчиња за развој на РОП.

Клучни зборови: Инсулин-лајк гроут фактор-1 (IGF-1), васкуларно ендотелијален гроут фактор (VEGF), ретинопатија на прематуритет (РОП), прематурни новороденчиња, претклинички скрининг модел

ВОВЕД

Ретинопатија на прематуритет (РОП) претставува постнатално нарушување во развојот на ретиналните крвни садови што ја зафаќа некомплетно васкуларизираната ретина кај предвремно родените новороденчиња (1). Покрај импресивниот напредок во неонатологијата, РОП сè уште претставува главна причина за трајна загуба на видот во детската возраст како во развиените, така и во земјите во развој (2).

Долг временски период како главен ризик фактор за развојот на РОП е обвинувана спроведуваната кислородната терапија кај предвремно родените деца (3). Сепак, денес добро е познато дека заради мултифакторијалното потекло на болеста, РОП може да се манифестира и при многу внимателно дозирана и мониторирана кислородна суплементација (4).

Ризик факторите за развој на потешките форми на РОП кај прематурните новороденчиња се однесуваат динамично и се во зависност од гестациската возраст на раѓање, па така оние со помала гестациска возраст развиваат РОП пред сè заради нивната поголема незрелост на раѓање, а оние со поголема гестациска возраст како резултат на поврзаноста на прематуритетот со пратечкиот коморбидитет (5,6).

РОП е болест што се развива во две фази (7,8,9). Првата фаза на РОП вклучува одложен васкуларен развој на ретината заради предвременото раѓање и настанува по раѓањето до 30-31 гестациска недела (г.н.). По раниот постнатален период, изложеноста на хипероксија предизвикува дополнителна ретинална васооблитерација, преку процесот на апоптоза и прекумерна капиларна регресија, што резултира прво со прекин на нормалната васкуларизација, а подоцна и со исхемија на ретината (10,11). Втората фаза на РОП се надоврзува на првата фаза и започнува во 31-32 г.н. кога хипоксичните рилизинг фактори го стимулираат растот на новите крвни садови и предизвикуваат трака наречен процес на вазопрлиферација. При тоа, се зголемуваат метаболичните потреби на ретината, а незрелите, неперфузибилни подрачја на ретината стануваат сè похипоксемични, што само по себе поттикнува патолошки зголемена продукција на васкуларниот ендотелијален гроут фактор (VEGF) (11).

Поголем број на ангиогени фактори, вклучувајќи ги неоксигено-регулirаниот инсулин-лајк гроут факторот-1 (IGF-1) и оксигено-регулirаниот VEGF имаат различни улоги во ретиналниот васкуларен развој (12).

Како се развив ретината и нејзината васкуларизација, така се зголемуваат и нејзините метаболични потреби, но и подрачјата што се со релативна ретинална исхемија. VEGF, хипоксично индуциран вазоактивен фактор на раст е потентен митоген фактор на васкуларните клетки и е неопходен за процесот на физиолошка ангиогенеза (13). VEGF учествува во сите фази од ретиналниот васкуларен развој и функционира заедно со другите фактори, пред сè со IGF-1, за кој што се мисли дека е одговорен за нормалната ангиогенеза во текот на ембриогенезата, а по раѓањето за патолошката неоваскуларизација на ретината (12,14).

Во програмата ВИЗИЈА 2020 на Светската здравствена организација, РОП е дефинирана како заболување што може да се открие преку скрининг програмата за рана детекција и третман, со цел да се превенира потешка или трајна загуба на видот и се намалат трошоците поврзани за третман и рехабилитација како за поединецот и семејството, така и за општеството во целина (15).

Постоечките скрининг програми за РОП базираат главно на два перинатални фактори: мала гестациска возраст и мала родилна маса на раѓање и се со висока сензитивност, а мала специфичност бидејќи, само околу 10% од прематурните новороденчиња со реализиран скрининг за РОП имаат потреба од офталмолошки третман (16). Создавањето на поефикасни скрининг програми преку воведување на дополнителни критериуми за порано предвидување на РОП би ги издвоиле прематурите со низок од оние со висок ризик за РОП (11).

Затоа, спроведовме студија во која што ги испитувавме серумските вредности на IGF-1 и VEGF во трета недела од раѓање, со цел за воведување на дополнителни критериуми за рана предикција на РОП и за подобрување на постоечката скрининг програмата за РОП.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е дизајнирана како пресечна студија со проспективен пристап во испитувањето. Во студијата се вклучени 88 високо-ризични прематурни новороденчиња родени во Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје и лекувани на одделите за интензивна и за специјална нега и терапија во периодот од 01.12.2018 до 31.03.2019 година.

Критериуми за вклучување:

- Возраст на новороденчињата: 26-та до 32-ра гестациска недела
- Пол: машки и женски
- Отсуство на хромозомски аномалии или мајорни конгенитални малформации
- Исход: преживување односно испис на новороденчето
- Потпишана информирана согласност од страна на родител или старател.

Критериуми за исклучување:

- Новороденчиња кои се на возраст помала од 26 или поголема од 32 гестациска недела;
- Новороденчиња кои се со хромозомски аномалии или со мајорни конгенитални малформации;
- Новороденчиња кои имаа неповолен клинички исход односно егзистирале
- Новороденчиња кои немаа потпишана информирана согласност од страна на родител или старател.

Студијата е спроведена во согласност со Декларацијата од Хелсинки за изведување на студија врз луѓе (World Medical Association Declaration of Helsinki) и ги следи принципите на Добрата клиничка пракса. Пред отпочнување на студијата е обезбедено одобрение од Етичката Комисија за истражување на луѓе на Медицински факултет при Универзитетот «Св. Кирил и Методиј» во Скопје.

По добивањето на информирана согласност од родител или старател, се мереа серумските вредности за IGF-1 и VEGF во примероци од венска крв. Препрандијалните венски крвни примероци каде што се испитуваа IGF-1 и VEGF се земаа еднаш на ден, во 08 часот наутро, по пат на периферна венепункција со венски катетер во количина од 1ml, во текот на третата недела од раѓањето на новороденчето во склоп на контролните лабораториски ивентигации. Серумот од венските крвни примероци прво се издвојуваше во серум сепарирачки епруветите, потоа се одлеваше, центрифугираше и смрзнуваше на $\leq -20^{\circ}\text{C}$ во лабораторијата при Универзитетската Клиника за гинекологија и акушерство во Скопје. Лабораториските анализи се изведуваа во стандардизирана биохемиска лабораторија на Биотек во Скопје, а мерењата на серумските вредности за IGF-1 и VEGF во сите примероци се направени според препорачаните протоколи на производителот за комерцијално квантитативни ELISA китови (Quantikine ELISA,

Human IGF-1 Immunoassay со сензитивност од 0,026ng/ml и Invitrogen Human VEGF ELISA Kit со сензитивност од $< 5\text{pg/ml}$).

Новороденчињата се следеа до нивниот испис и статистички се анализираа според офталмолошките резултати од скринингот за РОП. Првичниот преглед за РОП беше реализиран на возраст од 4 до 6 недели по раѓањето, а контролните на 1 до 2 недели со метод на индиректна офталмоскопија, според индикација поставена од сертифициран офталмолог за скрининг за РОП од ЈЗУ Универзитетска Клиника за уво, нос и грло во Скопје.

Прематурусите кои имаа развиено било кој стадиум од РОП ја сочинуваа испитуваната или експерименталната група, а оние кои немаа РОП ја сочинуваа контролната група. Демографските карактеристики, гестациска возраст на раѓање, телесна маса на раѓање и пол се превземени од историите на прематурните новороденчиња.

Анализата на податоците е изведена во статистички програми Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 23.0 и при тоа се применети се следните методи: во анализата на атрибутивни белези одредувани се проценти на структура (%); разликите помеѓу двете групи кај сериите со атрибутивни белези анализирани се со Pearson Chi-Square (p) и Fisher's Exact Test/Monte Carlo Sig.(p), а кај сериите со нумерички белези изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation; $\pm 95,00\%$ CI; Median; Minimum; Maximum). Дистрибуцијата на податоците тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p). Разликите помеѓу двете групи кај сериите со нумерички белези анализирани се со t-test, independent, by groups (t, p); Mann-Whitney U Test (Z, p), во зависност од дистрибуцијата на податоците. При утврдување на предиктивните вредности на анализираните параметри за РОП применета е Binary Logistic regression analysis (Wald, Exp(B), 95,0% CI for Exp(B), p). Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$. Податоците се прикажани табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

Во пресечна студија со проспективен пристап се вклучени 88 високо-ризични прематурни новороденчиња на возраст $\leq 32\text{г.н.}$ родени во ЈЗУ Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, Скопје и лекувани на одделите за интензивна и за специјална нега и терапија во периодот од 01.12.2018

до 31.03.2019 година. Во експерименталната група, 46 новороденчиња развија некаков тип на РОП, додека во контролната, 43 не развија РОП.

Во групата новороденчиња кои развиле РОП гестациската возраст варира во интервалот $29,65 \pm 1,80$ гестациски недели (г.н.), $\pm 95,00\%CI: 29,12-30,19$; медијаната изнесува 30г.н., минималната гестациска возраст изнесува 26г.н., а максималната гестациска возраст изнесува 32г.н.. Родилната маса варира во интервалот $1282,13 \pm 333,57g$, $\pm 95,00\%CI: 1183,07-1381,18$; медијаната изнесува 1255g, минималната родилна маса изнесува 720g, а максималната родилна маса изнесува 2080g.

Во групата новороденчиња кои не развиле РОП гестациската возраст варира во интервалот $31,48 \pm 0,94g.н.$, $\pm 95,00\%CI: 31,18-31,77$; медијаната

Табела 1. Разлика помеѓу групи / Гестациска возраст

Variable	Rank Sum Експериментална	Rank Sum Контролна	U	Z	p-level	N Експе.	N Контр.
Гестациска возраст (недели)	1457,50	2458,50	376,50	-5,14	0,000	46	42

Разликата во вредностите на родилната маса кај новороденчињата од двете групи прикажана е на табела 2..

Родилната маса кај прематурните новороденчиња од контролната група (новороденчиња кои не развиле

Табела 2. Разлика помеѓу групи / Родилна маса

Variable	Mean Експериментална	Mean Контролна	t-value	df	p	N Екс.	N Кон.	Std. Dev.	Std. Dev.
Родилна маса (g)	1282,13	1585,21	-4,82	86	0,000	46	42	333,57	244,11

Во експерименталната група (со РОП), 24(52,2%) новороденчиња биле од машки пол, а 22(47,8%) новороденчиња од женски. Во контролната група (без РОП), 21(50,0%) новороденчиња биле од машки пол, а 21(50,0%) новороденчиња биле од женски.

За Pearson Chi-Square = 0,042 и $p > 0,05 (p = 0,839)$ нема значајна разлика во однос на полот помеѓу новороденчиња кои развиле РОП и новороденчиња кои не развиле РОП.

Дескриптивна статистика на вредностите кои се однесуваат на IGF-1 и VEGF кај новороденчиња кои развиле РОП прикажана е на табела 3..

Вредноста на IGF-1 во трета недела по раѓање варира во интервалот $27,03 \pm 7,04$ ng/ml; $\pm 95,00\%CI: 24,94-29,12$; медијаната изнесува 25,80 ng/ml; минималната

изнесува 32г.н., минималната гестациска возраст изнесува 27г.н, а максималната гестациска возраст изнесува 32г.н.. Родилната маса варира во интервалот $1585,21 \pm 244,11g$, $\pm 95,00\%CI: 1509,15-1661,28$; медијаната изнесува 1600g, минималната родилна маса изнесува 940g, а максималната родилна маса изнесува 1980g.

Разликата во вредностите на гестациската возраст кај новороденчињата од двете групи прикажана е на табела 1..

Гестациската возраст кај прематурните новороденчиња од контролната група (прематуриси кои не развиле РОП) за $Z = -5,14$ и $p < 0,001 (p = 0,000)$ значајно е поголема во однос на гестациската возраст кај прематурните новороденчиња од експерименталната група (новороденчиња кои развиле РОП).

РОП) за $t = -4,82$ и $p < 0,001 (p = 0,000)$ значајно е поголема во однос на родилната маса кај прематурните новороденчиња од експерименталната група (прематуриси кои развиле РОП).

вредност изнесува 15,83 ng/ml, а максималната вредност изнесува 45,75 ng/ml.

Вредноста на VEGF во трета недела по раѓање варира во интервалот $387,60 \pm 168,49$ pg/ml; $\pm 95,00\%CI: 337,56-437,63$; медијаната изнесува 331,61 pg/ml; минималната вредност изнесува 128,16 pg/ml, а максималната вредност изнесува 837,84 pg/ml.

Табела 3. Дескриптивна статистика / IGF-1 (во трета недела по раѓање) и VEGF (во трета недела по раѓање)/ Новороденчиња кои развиле РОП

Variable	N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Median	Minimum	Maximum	Std. Dev.
IGF-1	46	27,03	24,94	29,12	25,80	15,83	45,75	7,04
VEGF	46	387,60	337,56	437,63	331,61	128,16	837,84	168,49

Дескриптивна статистика на вредностите кои се однесуваат на IGF-1 и VEGF кај новороденчиња кои не развиле РОП прикажана е на табела 4.

Вредноста на IGF-1 во трета недела по раѓање варира во интервалот 82,84±65,74 ng/ml; ±95,00%CI:62,36-103,33; медијаната изнесува 48,47 ng/ml; минималната вредност изнесува 21,94 ng/ml, а максималната

вредност изнесува 242,23 ng/ml.

Вредноста на VEGF во трета недела по раѓање варира во интервалот 284,56±136,73 pg/ml; ±95,00%CI:241,95-327,17; медијаната изнесува 273,18 pg/ml; минималната вредност изнесува 123,62 pg/ml, а максималната вредност изнесува 689,11 pg/ml.

Табела 4. Дескриптивна статистика /IGF-1 (во трета недела по раѓање) и VEGF (во трета недела по раѓање)/ Новороденчиња кои не развиле РОП

Variable	N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Median	Minimum	Maximum	Std. Dev.
IGF-1	42	82,84	62,36	103,33	48,47	21,94	242,23	65,74
VEGF	42	284,56	241,95	327,17	273,18	123,62	689,11	136,73

При утврдување на предиктивните вредности на IGF-1 и VEGF постнатално во трета недела по раѓање за РОП, применет е методот ентер.

Глобалната точност на овај модел да предскажи РОП е 81,80%. Сензитивноста изнесува 91,30% а специфичноста изнесува 71,40%. (табела 5.).

Табела 5. Предиктивни вредности на IGF-1 и VEGF/(во трета недела по раѓање) за РОП/Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			РОП		Percentage Correct
	He	Да			
Step 1	РОП	He	30	12	71,4
		Да	4	42	91,3
	Overall Percentage				81,8

a. The cut value is ,500

Поголема значајност / придонес за предикција на РОП во моделот има IGF-1 / (Wald=7,33 / p<0,01(p=0,007) во однос на VEGF (Wald=4,44 / p<0,05(p=0,04) (табела 6.).

Зголемувањето на IGF-1 (трета недела по раѓање) кај новороденчињата за единечна вредност (1 ng/ml) за 10,00% (Exp(B)=0,90) ја намалува веројатноста за ретинопатија на прематуритет (РОП), значајно за 95%

C.I. for EXP(B):0,84-0,97 / p<0,01.

Зголемувањето на VEGF/(трета недела по раѓање) кај новороденчињата за единечна вредност (1 pg/ml) за 0,40% (Exp(B)=1,004) ја зголемува веројатноста за ретинопатија на прематуритет (РОП), значајно за 95% C.I. for EXP(B):1,00-1,01 / p<0,05.

Табела 6. Бинарна Логистичка регресиона анализа за предикција на ретинопатија на прематуритет (РОП)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1a	IGF-1	-,10	,04	7,33	1	,007	,90	,84	,97
	VEGF	,004	,002	4,44	1	,04	1,004	1,00	1,01
	Constant	2,25	1,16	3,762	1	,05	9,45		

a. Variable(s) entered on step 1: IGF-1, VEGF.

Проценката на ROC ареата не може да се изврши. Поголемите вредности на променливата на резултатите од тестот покажуваат посилни докази за позитивната фактичка состојба.

ДИСКУСИЈА

РОП е вазопродиферативна болест со мултифакторијелна етиологија што може да предизвика слепило кај предвремено родените деца. Преваленцата на РОП се движи од 0-30%, во зависност од квалитетот на неонаталната нега и влијанието на бројните пренатални, интрапартални и постпартални ризик фактори (17,18,19).

Современите препораки за скрининг на РОП базираат само на два фактори на ризик: гестациска возраст и телесната маса на раѓање (9). Во нашата студија потврдивме дека гестациската возраст и родилната маса кај прематурните новороденчиња од контролната група, односно новороденчињата кои не развиле РОП за $Z = -5,14$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) и за $t = -4,82$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$), последователно, значајно се поголеми во однос на гестациската возраст кај прематурните новороденчиња од експерименталната група, односно новороденчиња кои развиле РОП, наод што коренспондира со повеќето досегашни студии (12). Повеќето истражувачи укажуваат и на многу други ризик фактори што се поврзани со развојот на РОП (19).

Несомнено е дека IGF-1 и VEGF се двата клучни ангиогени фактори за развојот на ретиналната васкулатура. Нарушувањето во интеракцијата на VEGF и IGF-1 во раната фаза на РОП води до нивно неконтролирано зголемување во пролиферативната фаза од болеста, што укажува на нивната битна улога во патогенезата на РОП (18).

VEGF е кислородно-зависен ангиоген за кој што се мисли дека ја има клучната улога во развојот на двете фази на РОП. Наоѓајќи се во релативно хипероксична вон утерина средина и во услови на дополнителна суплементација со кислород заради самата незрелоста, прематурното новороденче е изложено на дополнителна хипероксија што влијае на експресијата на VEGF и во текот на првата фаза го намалува неговото создавање, а со тоа доведува до дополнителен прекин во растот на ретиналните крвни садови и до патолошки промени на веќе постоечките. Во текот на втората фаза во релативна хипоксија заради програмираниот развој, пролиферација и диференциација на ретиналните

неврални клетки, а со тоа и зголемените метаболни потреби во ретината, настанува така наречена релативна хипоксија што поттикнува зголемена продукција на VEGF и неоваскуларизација пропратена со патолошко разраснување на нови крвни садови со лош квалитет, процес што може да доведе до загуба на видот (9, 20).

Не постојат многу студии каде што се испитувани серумските вредности на VEGF и нивната поврзаност со појавата на РОП. Во систематската ревија на Kandasamy Y и сор. (21) во однос на одредувањето на VEGF во венска крв биле добиени негови различни вредности; така во четири од студиите не постоело значајна разлика во вредностите на VEGF мерени кај новороденчињата со и без развој на РОП, во една студија тие биле покачени, а во друга ниски кај испитуваните прематурни новороденчиња. Во студијата на Hellgren G. и сор. иницијално покачените вредности на VEGF, биле намалени во периодот на третман на РОП (22).

Во нашата студија вредностите на VEGF ($387,60 \pm 168,49 \text{ pg/ml}$ и $284,56 \pm 136,73 \text{ pg/ml}$) во групата со развој на РОП и групата без развој на РОП во трета недела од раѓање значително се разликуваа; VEGF беше повисок во групата на новороденчиња со развој на РОП, што соодветствува со резултатите од студиите на Zhu D и сор. (23) и Hellgren G и сор. (22), со тоа што во нашата студија VEGF беше со повисоки вредности во пораната фаза на РОП, за што во студиите со експериментални модели Budd S и сор. (24) и Geisen P и сор. (25) Претпоставуваат дека екцесивната VEGF сигнализација не предизвикува само вазопродиферација во втората фаза, туку изгледа дека има допринос и на аваскуларната ретина во текот на првата фаза. Истото беше потврдено во студијата на Hellgren G и сор. (22) во која што серумските вредности за VEGF биле повисоки кај сите новороденчиња кои имале развиено некаква форма на РОП или пак имале потреба од третман многу порано, во текот на непролиферативната фаза на РОП, но не и во текот на пролиферативната или кога новороденчињата имале потреба од третман заради РОП. Можно толкување на овие наоди е дека антиангиогени и ангиогени фактори различни од VEGF играат битна улога во текот на развојот на вазопродиферативната фаза од РОП (26).

IGF-1 во феталниот период обезбеден преку плацентата и амнионската течност кај прематурните новороденчиња раѓање, сепак е на пониско ниво заради нивната хепаталната незрелост, постнаталната

малнутриција, забавениот раст и во поголемиот број на случаи заради здруженоста со неонатална сепса. Се претпоставува дека растот на крвните садови во ретината забавува или престанува, бидејќи IGF-1 е неопходен за да обезбеди VEGF сигнализација за васкуларниот ендотелен пораст (12,15). Како созрева, ретината станува сè повеќе метаболно активна и кислород-зависна, па во услови на релативна хипоксија испраќа сигнали за зголемена продукција на VEGF. Со созревањето на органите и системите кај прематурното новороденче, вредностите на IGF-1 повторно растат, предизвикувајќи брз пораст на VEGF што го поттикнува порастот на ретиналните крвни садови, што резултира со развој на деструктивно неоваскуларно разраснување во ретината и можна постојана загуба на видот (13,19).

Во нашата студија вредностите на IGF-1 ($27,03 \pm 7,04 \text{ ng/ml}$ и $82,8 \pm 65,74 \text{ ng/ml}$) во групата со РОП и групата без РОП во трета недела од раѓање значително се разликуваа; IGF-1 беше повисок во групата на новороденчиња без развој на РОП. Како и во нашата студија, во студијата на Pérez-Muñuzuri и сор. ниските вредности на IGF-1 мерени постнатално, во третата недела беа независен ризик-фактор значајно поврзан со развојот на РОП. Добиените резултати се дополнително потврдени по внатрешна и надворешна валидација на предиктивниот модел за IGF-1 и неонатална сепса во студиите на Pérez-Muñuzuri и сор. (27,28,29).

Прегледите во склоп на скринингот за РОП може да предизвикаат дополнителен стрес и значителен морбидитет, вклучително хипоксија, тахикардија и зачестени апноични кризи. Непотребните прегледи може да ги зголемат медицинските трошоци за скрининг на РОП и дополнително ги оптеретат неонатолошките и офталмолошките тимови. Макар што преобемниот скрининг за РОП се смета за прифатлив, бидејќи недетектирањето на потешка форма на РОП може да предизвика катастрофални последици, би било идеално да се работи на развивањето на нови протоколи за скрининг со висока сензитивност и специфичност во различни популации (30,31).

Еден од предиктивните модели за РОП е WINROP дијагностичкиот алгоритам каде што е искористено сознанието за значајната поврзаност на ниските серумски вредности на IGF-1 и малиот пораст во телесна маса по раѓање во предвидување на ризикот за развој на пролиферативната форма на РОП (32).

Во нашата студија глобалната точност на моделот базиран на мерење на серумските вредности на IGF-1 и VEGF постнатално, во трета недела по раѓање да предскажи РОП е 81,80%. Сензитивноста изнесува 91,30% а специфичноста изнесува 71,40%. Заради високата сензитивност и специфичност на моделот, истиот би можел да се искористи како дополнителен критериум во изработка на предклинички скрининг модел за откривање на РОП, пред се во раното откривањето и издвојувањето на ниско од високо-ризичните новороденчиња за развој на РОП.

ЗАКЛУЧОК

Вредноста на IGF-1 во трета недела по раѓање кај новороденчињата кои не развиле РОП значајно е поголема во однос на вредноста на IGF 1 во трета недела по раѓање кај новороденчињата кои развиле РОП. Вредноста на VEGF во трета недела по раѓање кај новороденчињата кои развиле РОП значајно е поголема во однос на вредноста на VEGF во трета недела по раѓање кај новороденчињата кои не развиле РОП. Студијата покажа дека серумските вредности на IGF1 and VEGF можат да го предвидат ризикот за развој на РОП. Се препорачува нивно вклучување како дополнителен критериум во изработка на предклинички скрининг модел за откривање на РОП со што би се издвоиле ниско од високо-ризичните прематурни новороденчиња и би се подобрила постоечката програма за скрининг на РОП во нашата земја.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. Vol 1 9th ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2011:1764-1769.
2. Askin DE, Diehl-Jones W. Retinopathy of prematurity. Crit Care Nurs Clin North Am 2009; 21:213-233.
3. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: history, classification and pathophysiology. Neoreviews 2001; 2:e153-166.
4. Wright KW, Sami D, Thompson L, et al. A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. Trans Am Ophthalmol Soc 2006; 104:78-84.
5. Abdel HA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of

- Prematurity: A Study of Incidence and Risk Factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol* 2012;1(2):76-81.
6. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Dos Santos PG, da Costa MC, Procianoy RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(6):893-900
 7. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1954;38:397-432.
 8. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8(6):469-473.
 9. Hartnett EM, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2012;367:2515-2526.
 10. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10:133-140
 11. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Apr;23(2):173-178.
 12. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804-5808.
 13. Leung D, Cachianes G, Kuang WS. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-1309.
 14. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-845.
 15. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79:227-232.
 16. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(12):5177-5182.
 17. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)* 2012;26(3):400-406.
 18. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol* 2013;40(2):201-214.
 19. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:618-37.
 20. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:200-10.
 21. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2017;101: 21-24.
 22. Hellgren G, Löfqvist C, Hård AL, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in relation to retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2016;79:70-5.
 23. Zhu D, Chen C, Shi W. Variations of Vascular Endothelial Growth Factor and Pigment Epithelial-derived Factor are Related to the Retinopathy of Prematurity in Human Babies. *West Indian Med. J.* 2015;65:251-255.
 24. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, Geisen P, Hartnett ME. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res*. 2009;89:718-27.
 25. Geisen P, Peterson LJ, Martiniuk D, Uppal A, Saito Y, Hartnett ME. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreal neovascularization and does not interfere with vascularization of avascular retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2008;14:345-57.
 26. Werdich XQ, McCollum GW, Rajaratnam VS, Penn JS. Variable oxygen and retinal VEGF levels: correlation with incidence and severity of pathology in a rat model of oxygen-induced retinopathy. *Exp Eye Res*. 2004;79:623-30.
 27. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF-1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010; 99:519-25.
 28. Pérez-Muñuzuri A, Couce-Pico ML, Bana-Souto A, et al. (2014) Preclinical Screening for Retinopathy of Prematurity Risk Using IGF1 Levels at 3 Weeks Post-Partum. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88781
 29. Pérez-Muñuzuri A, López-Suárez O, Mandiá-Rodríguez N, López-Sanguos C, Blanco-Teijeiro MJ, Couce ML. Validation of an IGF1 Screening Method for Retinopathy of Pre-maturity. *Front Pediatr*. 2020 Dec 14;8:615716.
 30. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening exami-

- nations. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(4):291-7.
31. Rush R, Rush S, Nicolau J, et al. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004;24(2):242-5.
 32. Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):622-627.

ASST AND AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Trajkova Vesna¹, Velichkova Nevenka², Breshkovska Hristina³

¹Department of Dermatology, City General Hospital “8mi Septemvri”Skopje;

²Faculty of Medical Sciences University “GoceDelchev”, Shtip;

³Department of Plastic surgery, Hyberbaric Unit, State ClinicUniversity, Skopje

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 32-38

ABSTRACT

Objective: To invest possible association between HSU and: i) ASST ii) autoimmune diseases, iii) autoimmune serology, iv) atopy and dermatographism.

Methods: This is a perspective study. Patients with CSU (chronic spontaneous urticaria) were studied. UAS7 was applied to all of them. ASST and the following blood analyses were performed: anti-TPO, anti-nuclear antibodies (ANA) and rheumatoid factor (RF).

Results: We analyzed 48 patients with CSU; most of them were women, angioedema was associated with CSU in more than half of the patients, ASST was positive in more than one third of the patients and almost the same number of patients had positive autoimmune status. Almost half of the patients had a personal history of atopy and presence of dermatographism.

Conclusions: This study brings additional evidences of interest in patients with CSU as they could be associated to ASST and autoimmunity.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, ASST, autoimmunity

INTRODUCTION

Chronic spontaneous (idiopathic) urticaria (CSU), defined as the occurrence of wheals, angioedema, or both for more than 6 weeks, affects 1-2% of the population (1). Females are affected at least twice as often as males, and most patients are over 20 years of age (1). CSU represents an important burden that compromises patient's quality of life, interferes with routine daily activities (2). Several potential biomarkers for urticaria have been proposed, but only 5 of them have shown good clinical correlation: (3,4,5) Total serum IgE levels, C-reactive protein (CRP), Autologous serum skin test (ASST), Anti-thyroid peroxidase autoantibodies (IgG anti-TPO). Autoimmunity (ie, autoimmune mechanisms of skin mast cell activation) is held to be a frequent underlying cause of CSU (6). CSU is associated with autoimmunity

in 30-45% of the cases, sharing some immunological mechanisms with other autoimmune diseases, and is associated with autoimmune thyroid disease (ATD) in about 4.3% -57.4% patients (9). It is determined that patients with CSU have higher levels of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies, antinuclear antibodies (ANA), antithyroglobulin (i.e., antimicrosomal) antibodies, rheumatoid factor, anti-transglutaminase IgA antibodies, and anti-parietal cell antibodies with anti-dsDNA, and anti-cardiolipin antibodies trending toward significance (7). Autoimmune chronic spontaneous urticaria (CSU) is due to mast cell (MC)-activating autoantibodies, which are screened for by the autologous serum skin test (ASST) and basophil tests (BTs). (8). The above-mentioned factors, alone or combined are often used to classify patients as autoimmune and non- autoimmune CSU.

MATERIALS AND METHODS

This prospective study was conducted from January 2021- November 2021 in the department of Dermatology in City General Hospital "8mi Septemvri", Skopje, North Macedonia. The study and the data collection were conducted with the approval of the institutional and ethical committee. Informed consent was obtained from all patients.

Patient selection and clinical data collection

Forty-eight adults and adolescents, 15-70 years of age, with a diagnosis of CSU, confirmed by a dermatologist according to the international Guideline 2013 (10), were included.

Inclusion criteria: Patients with active CSU.

Exclusion criteria: Patients with pure chronic inducible urticaria or bradykinin-mediated angioedema.

Also the medical history, including history of personal or familial atopy (asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis) and autoimmune diseases, as well as previous and current treatments for CSU were recorded.

The Weekly Urticaria Activity Score (UAS7) was used to assess disease activity (10). Patients were asked to record their symptoms for seven consecutive days prior to day of inclusion. Patients were classified as follows: severe CSU (UAS7 = 28-42), moderate CSU (UAS7 = 16-27), mild CSU (UAS7 = 7-15), well-controlled CSU (UAS7 = 1-6) and itch-and wheals- free (UAS7 = 0) (11).

Disease duration was defined as the time from the first onset of symptoms to day of inclusion. Recurring episodes of CSU, defined as recurrence of symptoms after at least 6 months of spontaneous remission, were also recorded.

For ASST and blood analyses, patients were considered as untreated, if they had stopped H1-antihistamines for at least 48 hours(12), anti-leukotrienes and H2-antihistamines for at least 7 days, and corticosteroids or cyclosporine

Autoimmunity

Autoimmunity was defined in the case of a personal history of autoimmune disease or in the presence of at least one type of autoimmune antibodies (AAbs) (included anti- TPO, anti-nuclear antibodies (ANA) and rheumatoid factor (RF)).

No autoimmunity was defined as the absence of autoimmune disease and AAbs.

Autologous skin serum test

ASST was performed on 48 untreated patients by the intradermal injection of 50 µL of the patient's own serum into the volar part of the forearm (12).

Positive control: Prick tests with histamine

Negative control: Intradermal injection of normal saline solution.

Positive test: appearance of a red wheal with a diameter of 1.5 mm or greater than the wheal produced by the injection of normal saline solution within 20 minutes.

Patients were classified as having a positive or a negative ASST.

Biological tests

Blood analyses include the following autoimmune antibodies (AAbs): Anti-TPO, ANA and RF

Autoimmune Titers were considered positive if: Anti-TPO > 60 (0-60) U/ml, ANA > 1:160, and RF >15.9 (0-15.9)

Statistical analyses

Data for categorical variables are expressed as frequencies followed by the number of patients positive for this parameter in brackets over number of patients studied, and for continuous variables as mean ± standard deviation (SD) with minimum and maximum values in brackets.

RESULTS

Clinical data: This study included 48 patients with CSU, 34 of them were women (70,8%), and 14 of them were men (29.2%) (table 1, figure 1), mean age in this study was 45.1 years (table 1) and mean duration of CSU in studied patients was 7.5 years (table 1).

Associations with angioedema: In this study angioedema was associated with wheals in 31 patients (64,5%) (table 1, figure 2).

Disease activity: Concerning disease activity based on UAS7 21/48 patients (43.7%) had severe disease, 7/48 patients (14.5 %) had moderate disease, 15/48 patients (31.2 %) had mild disease, 2/48 patients (4.1%) had well-controlled disease and 3/48 patients (6.5%) were itch-and wheals-free. (table 3, figure 3).

Associations with ASST: ASST was performed on 48 patients and 20 of them (41.6%) were positive, and in 28 (58.4%) it was negative. (table 1, figure 4)

Associations with autoimmune disease: Considering the autoimmune status 17/48 patients (35,4%) had clinical history and/or serological markers of autoimmunity, and were considered as having a positive autoimmune status. (table 1, figure 5)

Personal history of autoimmune diseases was present in 13/48 patients (27%), familial history of autoimmune disease was found in 9/48 (18,7%) of cases (table 1, figure 6). In patients with personal history of autoimmune diseases Thyroiditis was found in 9/13 (69,2%), and Vitiligo was found in 4/13 (30,8 %) of the cases. (table 1, figure 7)

Associations with autoimmune serology: Considering autoimmune serology, anti-TPO was present in 10/48 (20,8 %) (table 2 , figure 8), ANA was present in 5/48 (10,4 %) (table 2, figure 9) and RF was present in 2/48 (4.1 %) (table 2, figure 10).

Associations with atopy and dermatographism: Almost half of the patients 27/48 (56,3 %) had a personal history of atopy and 14/48 (29,1%) of the patients had familial history of atopy (based on anamnesis) (table1, figure 11). Presence of dermatographism was confirmed in 25/48 (52%) of the patients. (table 1, figure 12).

Tables

	N studied	Numbers (%) or mean ± SD (min-max)
Sex (female)	48	34 (70,8%)
Mean age (years)	48	41,5 years (15-68 years)
Disease duration	48	7,5 years (2 months-180 months)
Angioedema	48	31 (64,5%)
Symptomatic dermatographism	48	25 (52%)
Personal history of atopy	48	27 (56,3%)
Familial history of atopy	48	14 (29,1%)
Personal history of concomitant autoimmune disease	48	13 (27%)
Thyroiditis	13	9 (69,2%)
Vitiligo	13	4 (30,8%)
Familial history of autoimmune disease	48	9 (18,7%)
Positivity of ASST	48	20 (41,6%)

Table 1: Clinical data of the cohort of patients with CSU.

	N studied	Numbers (%)	Reference value
Positivity of AAbs			
Anti-TPO	48	10 (20.8 %)	> 34 U/ml
ANA	48	5 (10,4 %)	> 1:160
Rheumatoid factor	48	2 (4,1 %)	RF > 1:40

Table 2: Titers for AAbs were considered positive if anti-TPO > 34 U/ml, ANA > 1:160, and RF > 1:40.

UAS7	N studied	Numbers (%)
Activity based on UAS7 28-42: severe	48	21 (43,7%)
16-27: moderate	48	7 (14,5%)
7-15: mild	48	15 (31,2%)
1-6: well-controlled	48	2 (4,1%)
0: itch-and wheals-free	48	3 (6,5 %)

Table 3: Weekly Urticaria Activity Score (UAS7) was recorded by the patients for seven consecutive days prior to sampling day. Patients were classified according UAS7 as follows: severe CSU (UAS7 = 28-42), moderate CSU (UAS7 = 16-27), mild CSU (UAS7 = 7-15), well-controlled CSU (UAS7 = 1-6) and itch-and wheals-free (UAS7 = 0).

Figures

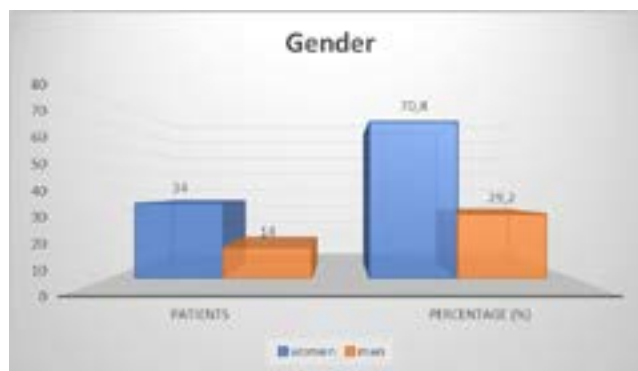


Figure 1: Number of patients (gender)

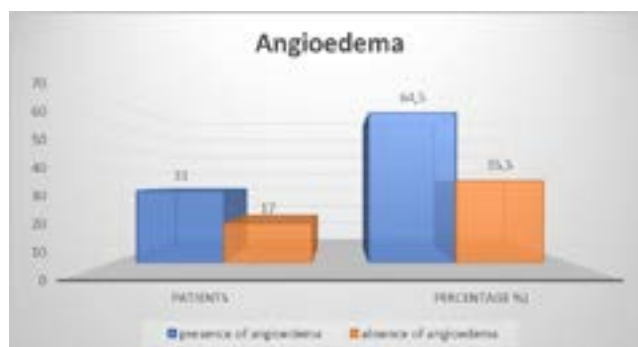


Figure 2: Presence of angioedema

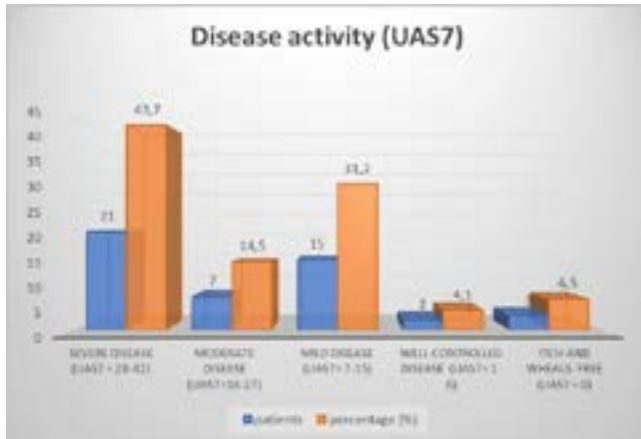


Figure 3: Disease activity (UAS7)

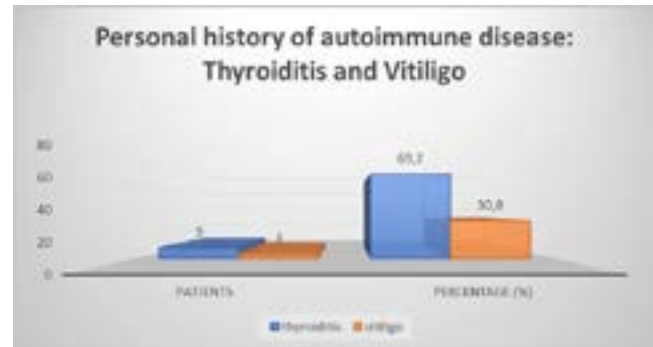


Figure 7: Personal history of autoimmune disease: Thyroiditis and Vitiligo

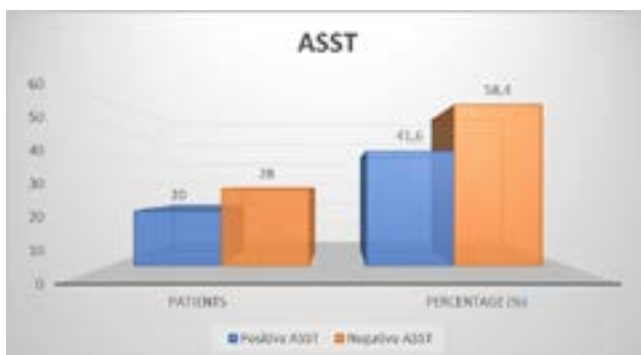


Figure 4: ASST

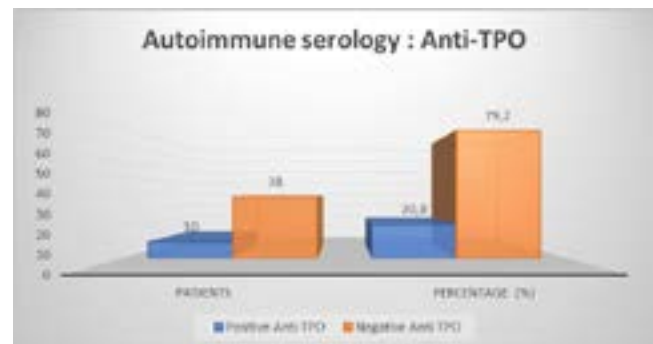


Figure 8: Autoimmune serology: Anti-TPO

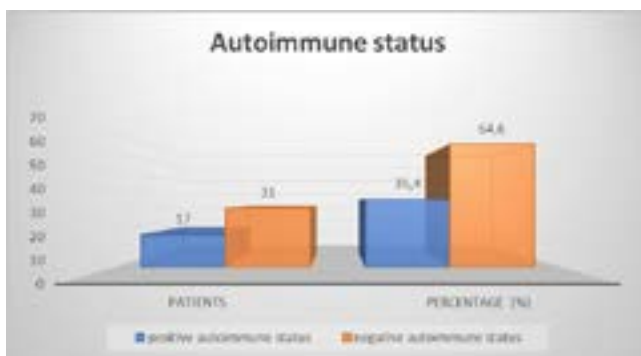


Figure 5: Autoimmune status

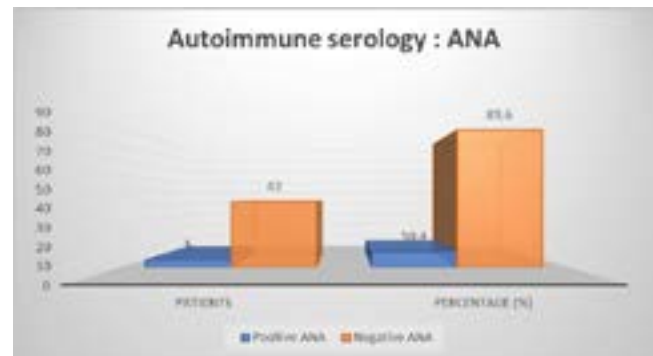


Figure 9: Autoimmune serology: ANA

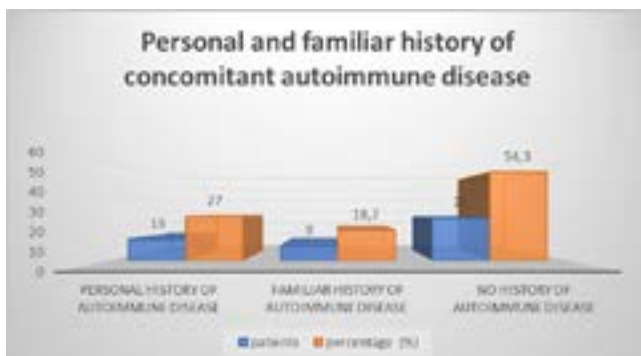


Figure 6: Personal and familiar history of concomitant autoimmune disease

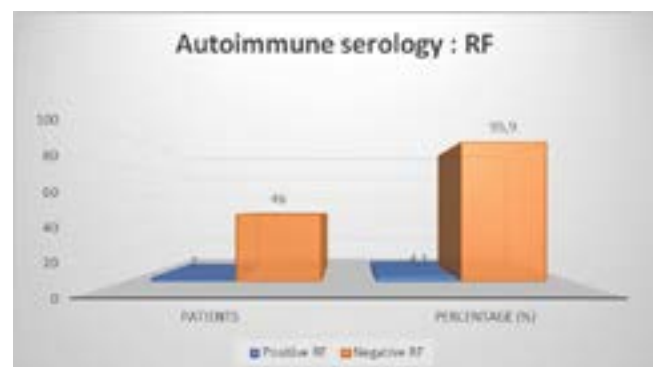


Figure 10: Autoimmune serology: RF

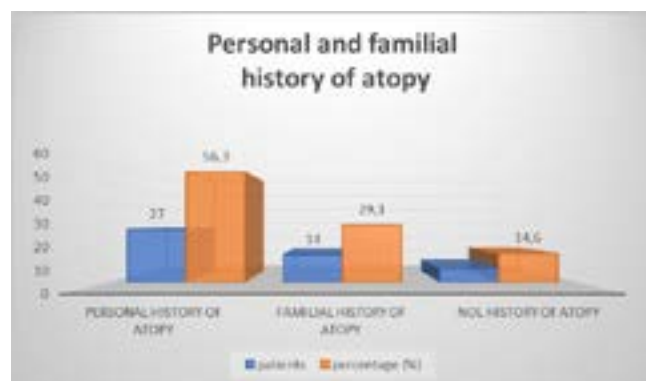


Figure 11: Personal and familiar history of atopy

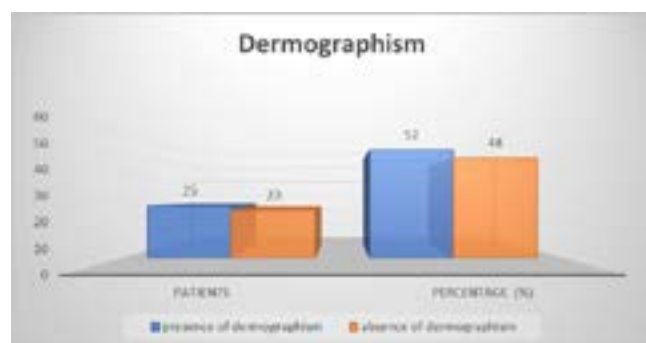


Figure 12: Personal and familiar history of dermographism

DISCUSSION

For more than 30 years, several lines of evidence argue for an auto-immune basis of CSU, or at least in a subgroup of them. In this study, we focused on associations of concomitant autoimmune disease and/or presence of AAbs (IgG-TPO, ANA and RF) and positivity of ASST. We found a relatively high incidence of autoimmune disorders and AAbs (autoimmune status) in patients with CSU. One third of the patients had concomitant autoimmune disease and/ or AAbs, mainly autoimmune thyroiditis. Moreover, a familial history of autoimmune disease was also found in 18,7% of patients. A positive wheal-and-flare reaction to ASST was found in 41,6 % of patients.

In a sentinel study conducted by Grattan et al., 12 patients with chronic urticaria were subjected to intradermal autologous serum injection (13). Seven of the 12 subjects (of whom six were female) mounted a positive wheal-and-flare reaction to this test, and fewer of these patients described a history of disease exacerbation with application of pressure when compared to patients with a negative injection test. Though theoretically performed by Grattan et al. (13), the autoimmune etiology of CSU was further supported by formal development of the

autologous serum skin test (ASST), an in vivo assay of mast cell activation that is induced by intradermal injection of a patient's serum. Furthermore, the positivity of the test has been shown to persist even when CSU patients are in clinical remission, particularly in subjects with autoimmune thyroiditis (14).

An increased prevalence of clinical hypothyroidism (i.e., Hashimoto's thyroiditis) as well as hyperthyroidism has been found among patients with CSU, with one study estimating 23 times and seven times greater odds for hypothyroidism in female and male patients with chronic urticaria compared to control subjects, respectively (15). Patients with CSU also demonstrate higher levels of IgE anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies relative to healthy controls, though this distribution was found to be bimodal with 39% of CSU patients exhibiting IgE anti-TPO levels similar to control subjects (IgE anti-TPO low) (16). Autoallergic mast cell activation has been shown to occur in a variety of skin disorders including atopic dermatitis (16,17). Thyroid disease is the most commonly reported autoimmune condition in patients with CU. In the literature, the frequency of thyroid autoimmunity in patients with CU encompasses a vast range of values, varying from 6.5%(18) to 57%(19). In a recent large study of 12,778 CU patients by Cofino-Cohen et al.,(15) it was found that 9.8% of patients had hypothyroidism, compared with 0.6% in the control group. In the same study (15), anti-thyroid antibodies were significantly more common in CU patients than controls. Of the patients with CU who were clinically euthyroid, anti-thyropoxidase antibodies were found in approximately 2.7% and antithyroglobulin antibodies were found in 0.6%. Treatment of concomitant thyroid disease was reported to induce remission of CU (20). Of patients with CU and hypothyroidism, RA was the most frequently identified additional autoimmune disease. The odds of having RA were 13.25 times higher in those with CU than in the control group (15). The major laboratory marker of RA, rheumatoid factor, was reported by Ryhal et al. to be significantly increased in patients with CU (21).

CONCLUSIONS

To conclude, in this prospective study, we found a relatively high incidence of concomitant autoimmune disease and AAbs. One third of the patients had concomitant autoimmune disease and/ or AAbs, mainly autoimmune thyroiditis. A positive wheal-and-flare reaction to ASST was found in more than one third of the patients. Almost

half of the patients had a personal history of atopy and presence of dermographism. Our study brings additional evidences over the utility of those clinical and biological parameters to be investigated in patients with CSU as they could be related to disease activity or autoimmunity.

REFERENCES

- Zuberbier T, Balke M., Worm M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *ClinExp Dermatol.* 2010;35:869–873.
- Baiardini I, Giardini A., Pasquali M. Quality of life and patient's satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy.* 2003;58:621–623.
- Kolkhir P., André F., Church M.K. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *ClinExp Allergy.* 2017;47:19–36.
- Ensina L.F., Cusato-Ensina A.P., Cardona R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *CurrOpin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:193–197.
- Ferrer M., Boccon-Gibod I., Gonc,alo M. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2017;27:455–463.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):1772-1781.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27777182.
- Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study.
 - Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 May; 129(5):1307-13.
 - Baumann K, Marcelino J, Skov PS, Santos MCP, Wyroslak I, Scheffel J, Altrichter S, Woetmann A, Costa C, Maurer M. Autologous serum skin test reactions in chronic spontaneous urticaria differ from heterologous cell reactions. *J EurAcad Dermatol Venereol.* 2021 Jun;35(6):1338-1345. doi: 10.1111/jdv.17131. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33475206.
 - Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J.* 2020 Mar 6;13(3):100101. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100101. PMID: 32180891; PMCID: PMC7063156.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/ EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
- Khalil S, McBride D, Gimenez-Arnau A, Grattan C, Balp M, Stull D. Weekly Urticaria Activity Score (UAS7) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Validation of Chronic Spontaneous/ Idiopathic Urticaria (CSU/CIU) Health States. Annual Scientific Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma &Immunology; Houston, Texas, USA 2015.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Gren-delmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9):1256-68.
- Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* (1986) 114:583–590. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb04065.x
- Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy.* (2005) 60:256–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00673.x
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.*(2012) 129:1307–13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043
- Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE.* (2011) 6:e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
- Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science.*(1991) 253:557–60. doi: 10.1126/science.1857985
- Thyroid disease is the most commonly reported autoimmune condition in patients with CU. In the literature, the frequency of thyroid autoimmunity in patients with CU encompasses a vast range of values, varying from 6.5%24 to 57%25
- Aamir IS, Tauheed S, Majid F, et al. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010 Mar;20(3):158-61.

20. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc.* 2005 Sep-Oct;26(5):415-7.
21. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, et al. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11(1):16-20.

LIFE THREATENING UROLOGY CONDITIONS AS COMPLICATIONS OF SARS COV2 INFECTION – SYMPTOMS, DIAGNOSE, CONSERVATIVE, OPERATIVE AND POST-OPERATIVE TREATMENT

Ivchev J^{1,2}, Gjorevski A^{2,3}

¹Faculty of medical sciences, University “Goce Delcev”, R North Macedonia

²General City Hospital “8th of September” – Skopje, R North Macedonia

³Medical Faculty - Skopje, University “St. Cyril and Methodius”, R North Macedonia

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 39-46

ABSTRACT

Introduction: Two years of clinical experience during the epidemic of with Sars Cov2 (Covid-19), so far, confirmed that in addition to the respiratory system as primarily affected, this type of RNA virus causes serious life-threatening damage to: vascular, gastrointestinal, nervous, urogenital and other systems in the body. In previously published studies, impaired renal function was observed in as many as 75.4% of patients with Covid-19, of which 65.8% were accompanied by proteinuria and 41.7% by haematuria (1). The most severe urological complication is described as the so-called acute kidney injury (AKI), accounting for 7.58% and mortality of 93.27% (2). In the urine, RNA virus was detected in 5.74% of patients with Covid-19, with lower urinary tract symptoms in studies to date ranging from 19 to 21% of patients (1). So far, there are still insufficiently described analyzes regarding severe life threatening urology conditions in the retroperitoneal space and the urology organs in patients with Sars Cov2 virus infection.

Aims: Determining the symptoms, diagnosis and types of treatment of the life-threatening urological conditions caused as a complication of infection with Covid-19 virus, in patients treated in our hospital, from the beginning of the epidemic until today.

Material and methods: In the period from March 2020 until today, over 2800 patients with severe forms of infection with the Covid-19 virus were treated at the General City Hospital “8th of September” in Skopje, North Macedonia. Of these, 15 patients were treated for life-threatening urological conditions caused as a complication of the viral infection. The study includes a complete analysis of the symptoms, diagnosis, conservative, operative and postoperative treatment of the patients.

Results: Out of a total of 15 patients with severe Covid-19 virus infection diagnosed with an acute life-threatening urological condition, 6 (40%) patients had acute retroperitoneal hematoma, 3 (20%) had acute renal infarction, 1 (6.6%) had concomitant renal and adrenal infarction on the same side, 1 (6.6%) had acute bleeding in the retroperitoneum and m.rectus abdominis, 1 (6.6%) had retroperitoneal hematoma due to rupture of the a.femoris profunda, 2 (13.3%) had acute prostatitis and 1 (6.6%) patient was treated of urosepsis. Of these, 9 (60%) had fatal outcome and 6 (40%) were discharged from hospital as healed patients. Regarding the treatment: 3 (20%) patients underwent emergency embolization of the ruptured lumbar arteries (of those 2 patients were saved and one had fatal outcome), 1 (6.6%) patient underwent open surgical evacuation of the hematoma and drainage, and the remaining 11 (73.3%) patients were treated conservatively with anticoagulant, antibiotic and replacement therapy.

Conclusion: The acute life-threatening urological complications in patients during the acute or post-infectious phase of Covid-19 infection, although much less common comparing with the respiratory complications, pose a serious challenge in terms of early diagnosis and the clinical treatment. The pronounced high mortality in our examined group of 73.3%, indicates the need for rapid recognition of the symptoms and individual rather than protocol approach in the treatment of the patients, due to the differences in the manifestation of the disease and the unequal response to anticoagulant, antibiotic and anti-inflammatory therapy. In contrast to the data in the available literature, where the most common life threatening urological complication of infection with Covid-19

virus is described acute kidney injury (AKI) with 7.58% and 93.27% mortality, our patients were dominated by urological complications of vascular origin with a prevalence of 0, 6% and mortality about 73%.

Key words: Sars Cov2 (Covid-19) infections, urinary complications, vascular viral inflammation, Acute Kidney Injury (AKI), retroperitoneal haematoma.

INTRODUCTION

Two years of clinical experience during the epidemic of with Sars Cov2 (Covid-19), so far, confirmed that in addition to the respiratory system as primarily affected, this type of RNA virus causes serious life-threatening damage to: vascular, gastrointestinal, nervous, urogenital and other systems in the body. Our study focused on life-threatening urological conditions and diseases caused as a complication of infection with the Covid -19 virus treated at our urology department.

In previously published studies, impaired renal function was observed in as many as 75.4% of patients with Covid-19, of which 65.8% were accompanied by proteinuria and 41.7% by haematuria (1). The most severe urological complication is described as the so-called acute kidney injury (AKI), accounting for 7.58% and mortality of 93.27% (2). In the urine, RNA virus was detected in 5.74% of patients with Covid-19, with lower urinary tract symptoms in studies to date ranging from 19 to 21% of patients (1). So far, there are still insufficiently described analyzes regarding severe life threatening urology conditions in the retroperitoneal space and the urology organs in patients with Sars Cov2 virus infection.

AIMS

Determining the symptoms, diagnosis and types of treatment of the life-threatening urological conditions caused as a complication of infection with Covid-19 virus, in patients treated in our hospital, from the beginning of the epidemic until today.

MATERIAL AND METHODS

In the period from March 2020 until today, over 2800 patients with severe forms of infection with the Covid-19 virus were treated at the General City Hospital "8th of September" in Skopje, North Macedonia. Of these, 15 patients were treated for life-threatening urological conditions caused as a complication of the viral infection. The study includes a complete analysis of the symptoms, diagnosis, conservative, operative and postoperative

treatment of the patients.

RESULTS

About 12% of total 2800 patients with severe clinical conditions were treated for urinary tract infections and lower urinary tract symptoms, most commonly associated with the need for prolonged urinary catheterization and mixed bacterial infection as a complication of severe respiratory infection, prolonged hospitalization, overdose with antibiotics and corticosteroids.

In 15 patients (0,53%) with a severe clinical picture of Covid 19 infection, an urgent life-threatening urological complication was diagnosed. Of those 6 (40%) patients had acute retroperitoneal hematoma, 3 (20%) had acute renal infarction, 1 (6.6%) had concomitant renal and adrenal infarction on the same side, 1 (6.6%) had acute bleeding in the retroperitoneum and m.rectus abdominis, 1 (6.6%) had retroperitoneal hematoma due to rupture of the a.femoris profunda, 2 (13.3%) had acute purulent prostatitis and 1 (6.6%) patient was treated of urosepsis (Table 1).

Type of urological life-threatening condition	Number of patients
Retroperitoneal hematoma caused by acute rupture of lumbar arteries	6 (40%)
Retroperitoneal hematoma caused by acute rupture of a. femoris profunda	1 (6,6%)
Acute renal infarction due to thrombosis of the branches of a. renalis	3 (20%)
Acute infarction of the kidney and suprarenal gland with adrenal shock	1 (6,6%)
Acute purulent prostatitis with high body temperature (400C) with signs of urosepsis	2 (13,3%)
Urosepsis	1 (6,6%)
Retroperitoneal hematoma caused by acute bleeding of m.rectus abdominis	1 (6,6%)
Total	15
Table 2. Life threatening urological complications in patients treated with severe Covid-19 infection	

Of these, 9 (60%) had fatal outcome and 6 (40%) were discharged from hospital as healed patients (Chart 1.)

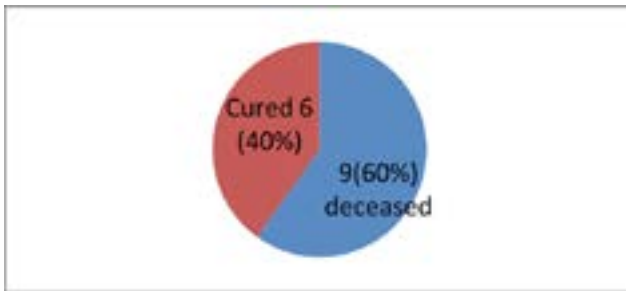


Chart 1. Number of cured and deceased patients

Regarding the treatment: 3 (20%) patients underwent emergency embolization of the ruptured lumbar arteries (of those 2 patients were saved and one had fatal outcome), 1 (6.6%) patient underwent open surgical evacuation of the hematoma and drainage, and the remaining 11 (73.3%) patients were treated conservatively with anticoagulant, antibiotic and replacement therapy (Table 2).

Methods of treatment	Number of patients	Cured	Lethal outcome
Conservative treatment	10(66,6%)	3	7
Surgical treatment (drainage and evacuation)	2 (13.3%)	0	2
Interventional radiological procedure	3 (20%)	3	0
Total	15	6 (40%)	9 (60%)

Table 2. Methods and effect of the treatment

DISCUSSION

In the published studies on the prevalence of life-threatening urological conditions as a consequence of infection with Covid-19, the so-called Acute Kidney Injury (AKI) occurred in approximately 7.58% of urological complications, with a fatal outcome of 93.27% (1).

Acute Kidney Injury-AKI is an acute renal failure due to acute necrosis of the proximal tubules and diffuse microthrombosis of the glomeruli. The main reason is considered to be the sudden release of cytotoxins in the so-called Cytokine Storm (2).

Several cohort studies published to date confirm the influence of Covid-19 virus on the incidence of urinary tract infection with microhematuria and increased leucocytes in urine, primarily as secondary infections, in patients with severe lung infections (3,4). SARS-CoV-2 virus has been isolated in urine in 19% of the patients (5).

Recent studies reveal that this RNA virus express its effect on the urinary epithelium and renal tubules through the ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2). This enzyme is a cell-surface protein, and it is a main receptor for the SARS-CoV-2 spike protein (6). ACE 2 cell-surface proteins are also present on the cells of the testis and urothelial cells of the urine bladder, hence these organs are also very sensitive on infections cause by the Covid-19 virus (7).

The pathophysiology of the occurrence of urinary tract infections and spontaneous bleeding of the urinary tract, under the action of Covid-19 virus is based on the following mechanisms described in recent scientific studies: a) Covid-19 virus causes endothelial dysfunction, which is why Covid infection is considered primarily a vascular disease, b) the SARS-CoV-2 virus disrupts the immune system, renin-angiotensin-aldosterone (RAA) and thrombotic balance at the level of the vascular endothelium to the point of complete destruction and spontaneous rupture of various arterial vessels, c) SARS-CoV-2 uses angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) to facilitate entry into target cells and initiate infection, d) Endothelial and cardiac cells are rich in ACE2, making them a direct target of SARS-CoV-2 infection. This type of hyperinflammation leads to increased endometrial permeability with local or massive bleeding and its destruction by creating conditions for thrombosis in all systems (7,8).

Clinical studies show that patients with COVID-19 have elevated levels of fibrinogen, fibrin degradation products, D-dimeri, and Von Willebrand factor, and their levels correlate with disease severity and risk of thrombosis. Serum Procalcitonin, which shows an increase in bacterial infection, is used as the main indicator to differentiate between a uroseptic condition caused by a bacterial, parasitic, or fungal infection of viral etiology, or Covid-19 infection.

Procalcitonin levels above 10 ng/ml in non-septic patients are an indicator of the possible rapid development of Acute renal injury in patients with Covid-19, and indicate intensive hospital treatment (9).

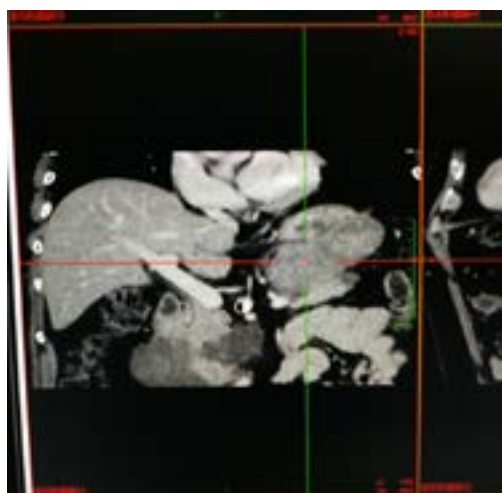
Unlike published studies where Acute renal injury (AKI) occurs as the most severe complication, in our practice fatal conditions predominated as a result of acute massive bleeding in the retroperitoneal space and acute renal infarction, with a mortality of 60%.

From the analysis of our examined group it can be seen that acute massive bleeding and urosepsis occurred in

patients during the so-called “Cytokine storm” (picture 1 and 2), while arterial thrombosis with renal and adrenal infarction occurred in patients with a negative PCR test, 2 weeks after the period of the “recovery” (picture 3,4 and 5).



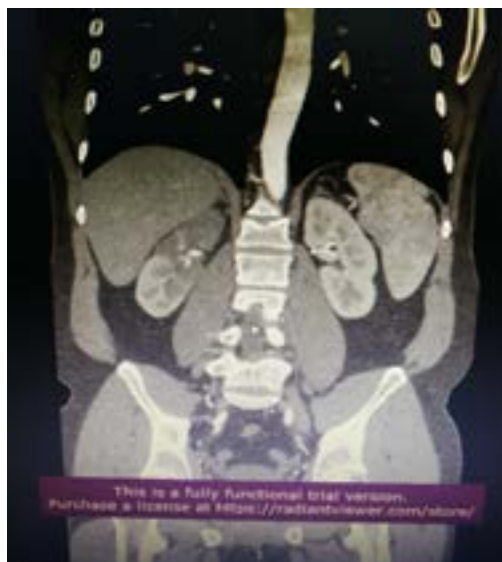
Picture 1. RP hematoma 8th day of Covid-19 infection



Picture 2. RP hematoma on the left side 9th day on the same patient (64 years old)

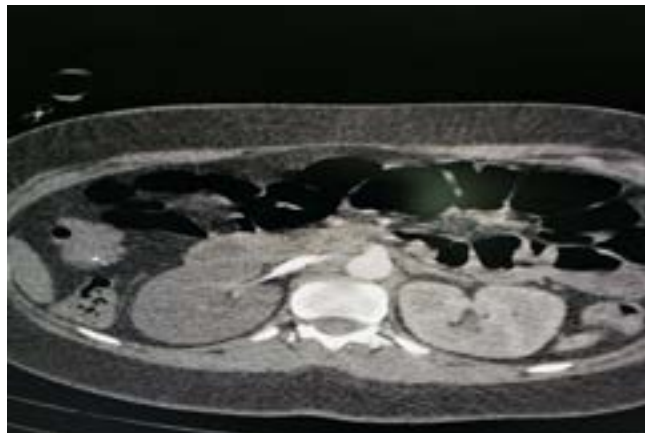


Picture 3.



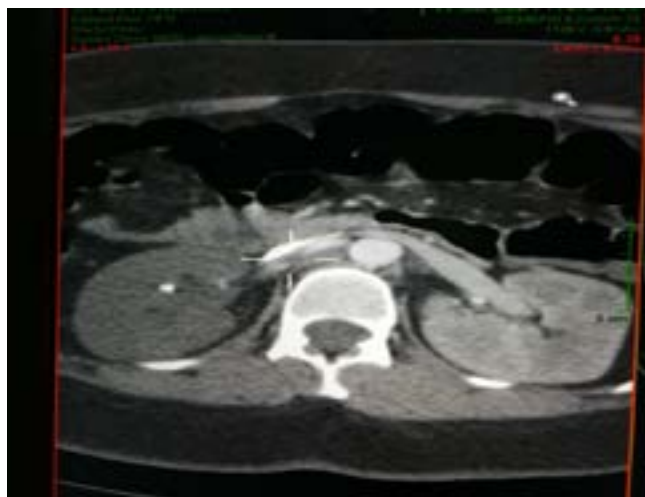
Picture 4.

CT of a 40-year-old patient with a right renal infarction 2 weeks after “recovery” from Covid-19. Picture 3 - Upper pole infarction of the right kidney. Picture 4-Infarction of the middle lobular artery with an infarct zone that covers more than 60% of the renal parenchyma, 2 days after the first infarction.



Picture 5. Acute thrombosis of a. renalis and a. suprarenalis inferior in 34years female patient with cerebral haemorrhage as a complication of Covid-19, treated in our hospital

In the three patients with acute renal infarction treated in our urology ward, the first symptoms were anuria, severe lumbar pain, and fever followed by high body temperature over 38 ° C, as a result of acute renal failure (picture 6).



Picture 6. Thrombosis of the right renal artery with renal infarction and acute left renal pyelonephritis in 54 year old patient with anuria (Acute kidney failure).

The patients with retroperitoneal hematomas, treated in our hospital, had the followed signs and symptoms:

- Indeterminate lumbar pain that does not respond to analgetics that can last more than 24 hours,
- Rapid hemogram decline and rise in D-Dimeri (above 4.50),
- rapid development of the clinical picture of hemorrhagic shock (drop in blood pressure, tachycardia, filiform

pulse, suffocation and chest pain, oligoanuria, rapid decline in oxygen saturation (below 70%), cold sweating, conjunctivitis and egzitus letalis),

- Occurrence of subcutaneous hematoma in the lumbar region.
- Ultrasound and CT with contrast clearly visible hematoma.

The patients with acute renal infarction had the followed signs and symptoms:

- 2-3 weeks after the “recovery from Covid 19 virus infection” and receiving a negative PCR test, severe pain appeared in the lumbar region accompanied by nausea and vomiting and high blood pressure,
- Elevated blood levels of D-Dimeri (above 2.50), elevated levels of urea and creatinine,
- Ultrasound finding of a hypo-echoic zone of part of the parenchyma or the whole kidney,
- Doppler ultrasound absence of arterial circulation due to renal artery thrombosis and
- Clearly visible renal artery thrombosis on CT arteriography.

The patients who developed urosepsis during the Covid-19 infection, were characterized with the followed signs and symptoms:

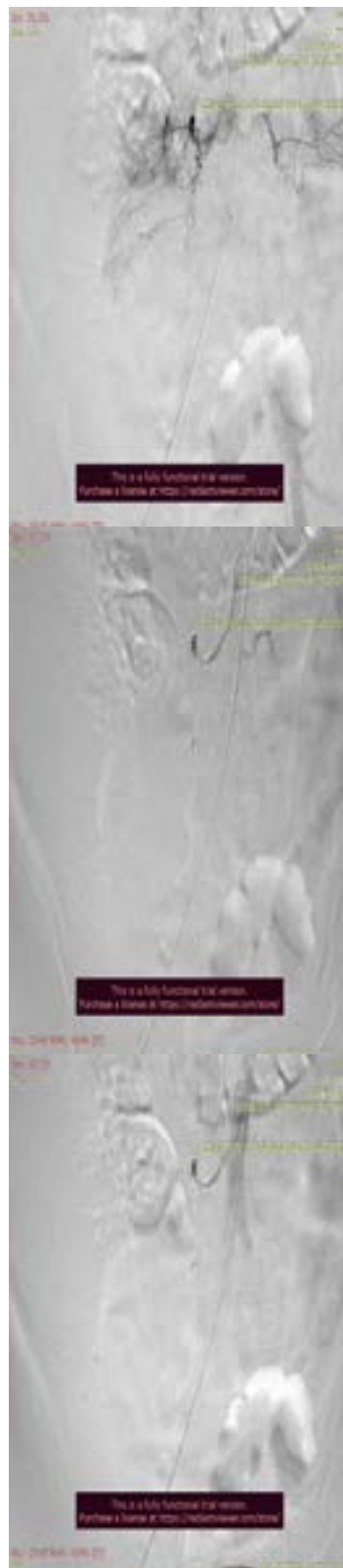
- Occurrence of severe dysuria, high body temperature up to 410C, severe pain in the perineum and oliguria, in the period from the 8th to the 14th day of hospitalization,
- Laboratory findings: markedly high values of Procalcitonin (above 2.0), CRP> 50, Leucocytosis > 20000 and high values of Il-1, Il-6, Urea > 9 umol/ml, creatinin > 150mmol/l.
- Ultrasound, finding of an edematous, inhomogeneous prostate with hypo-echoic zones in terms of numerous abscess changes (acute purulent prostatitis) and a hypoechoic and edematous altered renal cortex.

Of total 15 patients with life threatening urology conditions in patients with severe Covid-19 infection, 10 (66,6%) were treated conservatively with double or triple antibiotics, rehydration (with fluids, electrolytes and vitamins), corticosteroids and anticoagulant therapy (according to the values of the haemostatic factors, D-dimers and the levels of cytokines Il-1, Il-6, feritin and procalcitonin; two patients went under open surgery consisted of evacuation of the retroperitoneal hematoma, hemostasis

and drainage. Three patients with acute retroperitoneal hematoma and rapid development of hemorrhagic shock were treated very successfully with urgent arteriography and interventional embolization of the perforated lumbar arteries performed by the interventional radiologist in our hospital (picture 7 and 8).



Picture 7. CT scan-arterial phase. Massive retroperitoneal hematoma with bleeding in m.psoas, visible active bleeding in arterial stages.



Picture 8. Embolization of the L4 lumbar artery with multiple microcoils - as embolization material, Tornado (Cook Medical). The bleeding has stopped. The patient was released from the hospital after a few days without consequences.

CONCLUSION

The pronounced high mortality in our examined group of 73.3%, indicates the need for rapid recognition of the symptoms and individual rather than protocol approach in the treatment of the patients, due to the differences in the manifestation of the disease and the unequal response to anticoagulant, antibiotic and anti-inflammatory therapy. In contrast to the data in the available literature, where the most common life threatening urological complication of infection with Covid-19 virus is described acute kidney injury (AKI) with 7.58% and 93.27% mortality, our patients were dominated by urological complications of vascular origin caused by the severe form of the so-called Endothelial Cell Dysfunction (ECD), accompanied by spontaneous massive bleeding and rupture of blood vessels, with a prevalence of 0,6% and mortality about 73%. Our experience so far showed that the best results in the treatment of the retroperitoneal hematoma can be achieved with embolization of the ruptured arteries within the first 8 hours. The open surgery treatment in our practice has proven to be a contraindicated method of treatment with a fatal outcome.

REFERENCES

- Jin P, Park H, Jung S, Kim J. Challenges in Urology during the COVID-19 Pandemic. *Urol Int* 2021;105:3-16
- Wai-Shun Chan V, Ka-Fung Chiu P, Chi-Hang Yee, Yuan Y, Chi-Fai Ng, Yuen-Chun Teoh J. A systematic review on COVID-19: urological manifestations, viral RNA detection and special considerations in urological conditions. *World J Urol*. 2020 May 27 : 1-12.
- Almeida FJ, Olmos RD, Oliveira DBL, Monteiro CO, Thomazelli LM, Durigon EL, et al. Hematuria associated with SARS-CoV-2 infection in a child. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e161.
- Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, et al. Urinary frequency as a possibly overlooked symptom in COVID-19 patients: does SARS-CoV-2 cause viral cystitis? *Eur Urol*. 2020;78(4):624-8.
- Marand AJB, Bach C, Janssen D, Heesakkers J, Ghojzadeh M, Vogeli TA, Salehi-Pourmehr H, Mostafae H, Hajebrahimi S, Rahnama'i MA. Lower urinary tract signs and symptoms in patients with COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 706, Jul 2021.
- Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA, et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*. 2007;367(2):367-74.
- Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Jan; 31(1): 1-5.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y, Zhong N-s. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020
- Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, Enouf V, Houhou-Fidouh N, Valette M, Mailles A, Lucet J-C, Mentre F, Duval X, Descamps D, Malvy D, Timsit J-F, Lina B, van der Werf S, Yazdanpanah Y. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung K-H, Yim-Fong Fung A, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan K-H, Yuen K-Y, Leung WK. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, Yang Y, Liu B, Wang W, Wei C, Yang J, Ye G, Cheng Z. The presence of SARS-CoV-2 RNA in feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020
- Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, Wang K, Leng F, Wei S, Chen L, Liu HG. Clinical characteristics

- of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 18. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, Enouf V, Houhou-Fidouh N, Valette M, Mailles A, Lucet J-C, Mentre F, Duval X, Descamps D, Malvy D, Timsit J-F, Lina B, van der Werf S, Yazdanpanah Y. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020
 19. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, Li J, Duan G, Zhou Y, Wu X, Zhou Z, Wang T, Hu M, Chen X, Fu Y, Lei C, Dong H, Xu C, Hu Y, Han M, Zhou Y, Jia H, Chen X, Yan J. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020

INDEX OF THE OSTEOPOROTIC RISK IN THE EVALUATION OF THE DENOSUMAB TREATMENT

Slavica Shubeska Stratrova^{1,5}, Snezana Markovik Temelkova^{1,5}, Irfan Ahmeti^{1,5}, Jasmina Meceska Jovcevska², Dejan Spasovski^{3,5}

¹University Clinic of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Disorders,

²University Institute for Clinical Biochemistry, Skopje, R. North Macedonia

³University Clinic of Rheumatology,

⁴Institute of Medical and Experimental Biochemistry,

⁵Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, R. North Macedonia

* Corresponding author: Slavica Shubeska Stratrova, slavass02@yahoo.com

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 47-53

ABSTRACT

Objective. Predomination of bone resorption compared to bone formation in postmenopausal (PM) osteoporotic women and inversion of this relation during denosumab treatment (DT), indicated the need to discover their relationship as an index of the osteoporotic risk (IOR). Osteocalcin and β -CrossLaps (CTX) reduction and IOR increase were determined during one year of DT in order to discover its efficacy.

Material and methods. Bone turnover markers N-MID osteocalcin (O) and CTX, expressed in ng/ml, and their ratio $IOR=O/CTX$ were determined during DT in 18 PM women with osteoporosis. The mean value of the percentage of O and CTX reduction and IOR increase from the basal levels during one year of DT were determined.

Results. Pretreatment O levels as well as the correspondent CTX levels lowered and IOR levels increased significantly during one year of denosumab treatment ($p<0.0001$). O% reduction for 12 months was $46.88\pm 22\%$, CTX% reduction was $78.6\pm 17\%$ and mean IOR% increase was $166.24\pm 118\%$, confirming bone formation predomination compared to bone resorption that will enable BMD increase.

Conclusions. Significant O and O% decrease, highly significant CTX and CTX% decrease, as well as IOR and IOR% significant increase confirmed predominance of bone formation compared to bone resorption, decreased bone turnover, which indicated reduced osteoporotic risk and fracture risk in postmenopausal women as a result of DT. Determination of the relation of the two processes, bone formation and bone resorption through IOR enabled follow up of the osteoporotic risk and the efficacy of the antiresorptive treatment and confirmed very high efficacy of DT in PM osteoporosis.

Key words: postmenopausal women, osteoporosis, denosumab treatment

INTRODUCTION

Osteoporosis is a chronic and progressive condition characterized by decreased bone mass and microarchitectural deterioration, including perforation and loss of trabeculae in cancellous bone, cortical thinning, and increased porosity, leading to increased bone fragility and a consequential increased fracture risk [1, 2].

Bone resorption and bone remodeling is under a tight endocrine control. Postmenopausal osteoporosis is a result of estrogen deficiency, with increased levels of bone turnover markers (BTM), and increased rate of bone remodeling, excessive bone resorption, loss of bone mass and increased fracture risk especially among elderly PM women [3]. The rapid phase of bone loss after the onset of menopause mainly affects trabecular bone because of its higher rate of turnover. In the spine, bone loss frequently is 3%/year for approximately 5 years after menopause. Subsequently, a slower rate of bone loss, approximately 0.5%/year - affects both cortical and trabecular bone. BTM can be used to study changes in bone remodeling in osteoporosis. A high rate of bone turnover is associated with low bone mineral density (BMD) and is strongly linked to fracture risk. Significant negative correlation was found between bone resorption marker CTX and BMD in osteoporosis [4, 5, 6, 7].

The estrogen deficiency that occurs at menopause leads to an imbalance in the RANKL-osteoprotegerin system, inducing osteoclastogenesis and accelerated bone resorption [8]. The therapeutic objective of treatment in PM osteoporosis is to alter the balance of bone remodeling, to increase bone mass and decrease fracture risk [9]. There are two separate categories of drugs for treatment or prevention of osteoporosis: antiresorptive and anabolic. Antiresorptive drugs include bisphosphonates, calcitonin, estrogen or hormone therapy, estrogen agonist-antagonists, and RANKL inhibitor, denosumab. Antiresorptive drugs slow or prevent further bone loss, increase BMD and therefore reduce the fracture risk. The selection of an agent in the antiresorptive category is largely dependent on the patient's tolerability of adverse effects and adherence issues [10, 11]. Bisphosphonates chemically bind to calcium hydroxy apatite in bone; they decrease bone resorption by blocking the function and survival, but not the formation, of osteoclasts. They inhibit the bone-resorbing activity of mature osteoclasts [12].

Denosumab binds to RANKL and prevents it from activating the RANK receptor on osteoclasts and osteoclast precursors. RANKL inhibition targets osteoclasts at a more immature stage, preventing their maturation and activation before they adhere to the bone matrix. This leads to a decrease in osteoclast formation, function, and survival, and ultimately prevents bone resorption and increases bone mass and strength in both cortical and trabecular bone. These differences in the mechanisms of action between agents may contribute to the larger increases in BMD and decreases in bone turnover seen with denosumab treatment compared to bisphosphonate treatment [13]. In PM women with low bone mass, denosumab treatment inhibited bone resorption and remodeling as measured by decreases in BTM and increases in BMD at all measured skeletal sites and significant reductions of the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures [14, 15, 16].

To date, no study has examined the relationship between the two processes, bone resorption and bone formation of the BTM during osteoporosis treatment. The aim of this study was to determine the relationship between BTM through the index of osteoporotic risk IOR as a ratio of bone formation marker osteocalcin and bone resorption marker CTX, during one year of denosumab treatment, in order to determine osteoporotic risk and the efficacy of the osteoporosis treatment.

MATERIALS AND METHODS

The examinees of this study were 18 ambulatory postmenopausal (PM) women with mean age of 67.25 ± 6.59 years. Women were excluded if they had current hyper- or hypothyroidism, current hyper- or hypoparathyroidism, elevated transaminases, significantly impaired renal function, hyper- or hypocalcemia, serum 25-hydroxyvitamin D levels < 20 ng/mL or any other condition that could result in impaired Ca metabolism, or any metabolic bone disease that could interfere with interpretation of the findings.

Osteoporosis diagnosis was based on DXA examinations of T-score and BMD, which was measured in the spine and hip, with a lumbar spine or total hip BMD measurements corresponding to a T-score of -2.0 or less and -4.0 or greater and who had been receiving subcutaneous denosumab treatment. DXA examinations were performed with GE Lunar DPX-Pro, produced by GE Healthcare, Madison WI, USA.

Treatment strategies for all women began with nonpharmacologic measures including adequate intake of calcium and vitamin D, regular weight-bearing exercises, fall prevention, and avoidance of tobacco use and excessive alcohol intake. PM women have received denosumab treatment. Denosumab is a clear, colorless to a pale-yellow solution for injection, supplied in a 60-mg/ml, single-use, 1-ml prefilled syringe. Denosumab was administered subcutaneously on the upper thigh by a health care professional once every 6 months for up to one year.

The following analyses were performed: -CrossLaps, which is C-terminal telopeptide cross-linked collagen type I (CTX) as a bone resorption marker and N-MID Osteocalcin (O) as a bone formation marker, both expressed in ng/ml. The upper limit of the normal CTX values for healthy young women is 0.299 ng/ml and it is 0.556 ng/ml for postmenopausal women. Normal O values for postmenopausal women are 15 - 46 ng/ml. The relationship of O and CTX was assessed. Index of the osteoporotic risk was determined as a ratio of O levels with CTX levels (IOR=O/CTX). Higher increase of CTX levels compared to O levels lowered IOR levels. Lowering of the IOR levels indicated disturbed O to CTX relation, and increased osteoporotic risk. Higher IOR levels indicated lower osteoporotic risk.

Hormone levels were determined by the immunoanalytical in vitro method for quantitative hormone determination ECLIA, ECL-technology by Roche Elecsys 1010/2010 analyser, in the endocrinological laboratory, at the Clinic of Endocrinology. Fasting morning blood samples were collected at 08am to measure hormone levels.

Statistical analysis was performed by a statistical program IBS SSPS Statistics for Windows version 17.0. Continuous variables were expressed as mean±standard deviation or percentage unless otherwise stated. P-value of less than 0.05 was considered as statistically significant. Unifactorial analysis of variance ANOVA and nonparametric tests Kruskal Wallis and Mann Whitney - U test of inversion were performed. For comparison, paired t-test was used in continuous variables with normal distribution. The Wilcoxon signed rank test was used to evaluate the differences between variables in cases in which the distributions were not normally distributed.

RESULTS

Bone turnover markers N-MID osteocalcin and CTX as well as their ratio IOR (O/CTX) were determined during denosumab treatment of 18 postmenopausal women with osteoporosis with mean age of 67.25±6.59 years. Osteocalcin and CTX levels were expressed in ng/ml, and they significantly decreased during one year of denosumab treatment, but IOR levels significantly increased (p<0.0001). Results are shown in table 1.

Table 1. Basal values of osteocalcin, CTX and IOR as well as their values after 3, 6 and 12 months of denosumab treatment

Variable	Basal	3 months	6 months	12 months
Osteocalcin (ng/ml)	21.05±7.12	13.6±2.64	12.12±3.64	10.65±2.36
CTX (ng/ml)	0.36±0.18	0.07±0.01	0.065±0.03	0.062±0.021
IOR	66.67±18.46	197.14±78.22	203.33±89.21	198.21±86.49

IOR - index of the osteoporotic risk

The mean values of the percentage of osteocalcin and CTX reduction and IOR increase from the basal levels at the 3rd, 6th and 12th month of denosumab treatment were also determined. Significantly higher percentage of reduction of the bone resorption marker CTX compared to the percentage of osteocalcin reduction during denosumab treatment indicated bone formation predominance compared to bone resorption that was confirmed with highly significant IOR and IOR% increase. Results are shown in table 2.

Table 2. Osteocalcin, CTX and IOR percentage of reduction during denosumab treatment

% of change	3 months	6 months	12 months
Osteocalcin	33.17±28.5	39.15±18	46.88±22
CTX	81±15.2	80±15	78.6±17
IOR	195.69±130	204.98±210	166.24±118

DISCUSSION

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease. It is a disabling bone disease characterized by low bone mass and degradation of bone tissue, resulting in weak bones that may break as a result of minor trauma. Osteoporosis is often referred to as a silent disease as patients usually have no signs or symptoms until a fracture occurs. Osteoporotic fractures of the spine and hip are common at an older age and are associated with greater economic impact, mortality, and morbidity [17, 18]. Osteoporosis is much more common in women,

but men are at risk, too. Estrogen deficiency occurring after natural or surgically-induced menopause leads to an uncoupling between osteoclasts and osteoblasts, which is responsible for accelerated bone loss. BTM are released during bone formation or resorption from osteoblasts and osteoclasts and can be measured in the blood. The values of all BTM gradually increase with age, but significantly highest values are obtained in groups of PM women with osteoporosis [19]. Menopause accelerates the continuous bone loss determined by age [20], and induces 37-52% increase of bone markers formation and 79-97% increase of the markers of bone resorption. Higher increase of the markers of bone resorption is a risk factor for osteoporosis in PM women, and basal CTX levels correlate negatively with the bone mass changes measured on middle and distal radius [9, 21, 22].

For timely intervention it is necessary to detect the extent of the bone resorption that has been enabled by usage of biochemical markers for assessment of the osteoresorption and osteoformation. Assessing BTM levels is useful in the evaluation of the osteoporotic risk, and can be used clinically to predict future BMD in PM women [23, 24]. In the study of Garnero et al. 2001 [25], CTX determined by the same method as in this study was higher for 39% in perimenopausal women in comparison to premenopausal women and higher for 86% in PM women. A high rate of bone turnover is associated with low BMD and is strongly linked to fracture risk [19]. BTMs are useful to predict bone loss and fracture risk and to monitor the response to osteoporosis treatment [24, 26, 27]. The prediction of bone loss and the risk of fracture in elderly women was improved by using multiple rather than single measurements of bone markers [28, 29, 30]. Postmenopausal women with hip fractures had biochemical evidence of decreased bone formation and increased bone resorption, compared to PM healthy subjects. The fertile women had lower CTX values compared to PM women, as well as perimenopausal women compared to PM. It really confirms that bone loss is a natural part of aging, but not everyone will lose enough bone to develop osteoporosis [31].

A previous study [32] confirmed that CTX and O levels in a control group of fertile healthy women were significantly lower and IOR levels were significantly higher compared to PM women with osteoporosis and PM women with osteopenia, but not significantly different compared to PM control group without osteopenia and osteoporosis. Lower O increase compared to CTX increase, confirmed

predominance of bone resorption in relation to bone formation, indicating increased rate of bone remodeling and bone mass loss, and consecutive development of osteoporosis. That study discovered that determination of the relation of the two processes, bone formation and bone resorption through BTMs relationship ratio - IOR, will greatly assist in the follow up of the level of the osteoporotic risk. It was concluded that CTX and O measurements and IOR determination are useful and non-invasive methods for determining bone remodeling in PM women, and could be used in determination of the efficacy of the osteoporosis treatment that was the aim of this study [32].

In people with osteoporosis, BTM might be useful to assess the response to anabolic and antiresorptive therapies, to assess compliance to therapy, or to indicate possible secondary osteoporosis [33, 34]. Oral bisphosphonates are considered as a first-line therapy, and are the most commonly prescribed osteoporosis medications that effectively reduce fracture risk among patients with osteoporosis. However, several large studies have reported that the majority of PM women discontinue bisphosphonate therapy within one year of initiation. Persistence, compliance, and adherence to long-term bisphosphonate treatment are often inadequate, leading to suboptimal health outcomes, including increased risk of fracture. Denosumab treatment had significantly better adherence, compliance, and persistence than bisphosphonate treatment in PM women [35, 36]. Denosumab therapy effectively increased bone mass in the elderly patients. It was found to be effective and safe in the treatment of the senile osteoporosis and super-elderly with good compliance [37, 38].

Transitioning PM women with osteoporosis from a bisphosphonate to denosumab appeared to be safe and more effective with significant increase in BMD and reduction in BTMs than continuing treatment with a bisphosphonate [39, 40]. Denosumab had shown better antiresorptive activity compared with bisphosphonates in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis, which was registered within 1 and 3 months after the start of the treatment [41]. In patients receiving long-term glucocorticoids, switching from oral bisphosphonates to denosumab resulted in greater gain of the spinal BMD and suppression of BTM after 12 months of therapy [42]. Numerous studies have shown that denosumab achieves greater suppression of bone resorption markers and greater increases of BMD at all skeletal sites. The ten-year

treatment period has shown that denosumab is effective for the prevention of hip and vertebral fractures, as well as extra-vertebral fractures in women with PM osteoporosis. These observations suggest a durable response to denosumab with long-term administration, and also provide insights into the safety of long-term exposure. No subjects developed neutralizing antibodies to denosumab, demonstrating that there was no evidence of long-term immunogenicity [10, 15, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50].

Denosumab quickly reduced markers of bone turnover. Bone resorption markers (such as CTX-1) decreased within 24 hr. of denosumab treatment. At 1 month, the median reduction in CTX-1 level was 89% from baseline, compared with 3% for placebo ($p < 0.0001$). Throughout the duration of the study, reductions in CTX-1 levels ranged from 63–88%. During 36 months of treatment, denosumab increased bone mineral density at the lumbar spine by about 9% and at the total hip by about 6%. In the study of Rozhinskaya [38], denosumab reduced bone resorption by a median of 86% at 1 month, which is greater than the reductions seen with other antiresorptive drugs (-61%) for alendronate-treated subjects. The overall safety profile was similar to that observed for bisphosphonate treatments. These results of the study highlighted the consistent antifracture efficacy of denosumab in patients with varying degrees of fracture risk [16, 38, 51, 52, 53, 54].

This study determined bone formation marker osteocalcin, bone resorption marker CTX as well as their ratio IOR during one year of denosumab treatment in a group of 18 postmenopausal women with osteoporosis with a mean age of 67.25 ± 6.59 years. Osteocalcin and CTX levels significantly decreased during one year of denosumab treatment, but IOR levels significantly increased ($p < 0.0001$). The mean values of the percentage of osteocalcin and CTX reduction and IOR increase from the basal levels at the 3rd, 6th and the 12th month of the denosumab treatment were also determined. Significantly higher percentage of reduction of the bone resorption marker CTX compared to the percentage of osteocalcin reduction during denosumab treatment indicated bone formation predomination compared to bone resorption, which was confirmed with highly significant IOR and IOR% increase.

IOR increase indicated higher rate of bone formation compared to bone resorption, lower bone turnover, lower osteoporotic risk that means lower bone loss and reduced fracture risk. This study confirmed very high efficacy

of denosumab treatment through IOR indicating bone remodeling rebalance.

REFERENCES

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285:785–795.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006 May; 354(21):2250–61.
3. Kamel HK. Postmenopausal osteoporosis: etiology, current diagnostic strategies, and nonprescription interventions. *J Manag Care Pharm*. 2006; 12(6 Suppl A): S4–9.
4. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48:483–95.
5. Miura M. Evaluation of bone for using of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Clin Calcium*. 2013; 23(3):325–38.
6. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(7):379–89.
7. Mihaljević I, Mudri D, Smolić R, Smolić M, Tucak-Zorić S. Biochemical bone turnover markers: significance in patients with osteoporosis. *Coll Antropol*. 2009; 33(Suppl 2):21–4.
8. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology*. 2000; 141: 3478– 3484.
9. Biver E, Chopin F, Coiffier G, Brentano TF, Bouvard B, Garnero P, et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(1):20–5.
10. Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health*. 2009; 18:1615–25.
11. Geusens PP, Roux CH, Reid DM, Lems WF, Adami S, Adachi JD, et al. Drug insight: choosing a drug treatment strategy for women with osteoporosis - an evidence-based clinical perspective. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4:240–8.
12. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influences of clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008; 19:733–59.

13. Amgen Inc. Prolia (denosumab) package insert. Thousand Oaks, CA; 2010.
14. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149-2157.
15. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354:821-831.
16. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008; 43:222- 229.
17. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000; 11:556-561.
18. Shi N, Foley K, Lenhart G, Badamgarav E. Direct health-care costs of hip, vertebral, and non-hip, non-vertebral fractures. *Bone.* 2009; 45:1084-1090.
19. Majkic-Singh N, Ilic M, Ignjatovic S. Assessment of four biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Clin Lab.* 2002; 48(7-8):407-13.
20. Garcia-Perez MA, Moreno-Mercer J, Tarin JJ, Cano A. Relationship between PTH, sex steroid and bone turnover marker measurements and bone density in recently postmenopausal women. *Maturitas.* 2003 May 30; 45(1):67-74.
21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996 Mar; 11(3):337-49.
22. Bergmann P. Clinical use of biological markers of bone turnover in osteoporosis. *Rev Med Brux.* 2008; 29(4):295-300.
23. Bunyaratavej N, Kitimanon N, Boonthitikul S. Study of the level of biochemical bone markers: NMID osteocalcin and bone resorptive marker (beta CTx) in Thai women. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84 Suppl 2: S560-5.
24. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hiraha F. et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(8):1537-44.
25. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem.* 2001Apr; 47(4):694-702.
26. Chapurlat RD, Gamero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000; 11(6):493-8.
27. Park SY, Yoo JI, Chung YJ, Jeon YK, Yoon BH, Kim HY, et al. Position Statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. *J Bone Metab.* 2019 Nov; 26(4): 213-224.
28. Hannon RA, Greenfield DM, Eagleton AC. Multiple measurements of markers of bone turnover predict change in bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(suppl 1): S405.
29. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, Akesson K, Väänänen HK, Obrant KJ. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7):2622-32.
30. Shidara K, Inaba M. Bone metabolic marker for osteoporosis. *Nihon Rinsho.* 2009; 67(5): 927- 31.
31. Erem C, Tanakol R, Alagol F, Omer B, Cetin O. Relationship of bone turnover parameters, endogenous hormones and vit D deficiency to hip fracture in elderly postmenopausal women. *Int J Clin Pract.* 2002 Jun; 56(5):333-7.
32. Shubeska Stratrova S, Efremovska Lj, Meceska-Jovcevska J. Bone turnover markers and index of the osteoporotic risk (IOR) in the evaluation of postmenopausal osteoporosis. *Physioacta.* 2014; 8(2):47-54.
33. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 2017 July; 5(11): P908-923.
34. Sims NA, Wah Ng K. Implications of osteoblast-osteoclast interactions in the management of osteoporosis by antiresorptive agents denosumab and odanacatib. *Current Osteoporosis Reports.* 2014; 12:98-106.
35. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, Varon SF, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int.* 2010; 21:837-846.
36. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab adherence preference satisfaction) study:

- a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012 Jan; 23(1):317-26.
37. Jeong Ch, Ha J. The Effect of Denosumab on bone mass in super elderly patients. *J Bone Metab.* 2020 May; 27(2):119-124.
 38. Rozhinskaya LY, Mamedova EO, Lutsenko AS, Malygina AA, Belaya ZE. Denosumab treatment in patients with different courses of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017; 20(2):58-62.
 39. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nendergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:3163-3170.
 40. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. Therapy of endocrine disease: Denosumab vs bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul; 179(1): R31-R45.
 41. Bانشchikova NY, Letyagina YA, Omelchenko VO, Korolev MA. Antiresorptive activity of denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteop Bone Dis.* 2018; 21(2): 4-11.
 42. ChiuMok C, YinHo L, ManMa K. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. *Bone.* June 2015 Jun; 75: 222-228.
 43. Lyu H, Jundi B, Xu Ch, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and bisphosphonates in patients with osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May; 104(5):1753-1765.
 44. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149-2157.
 45. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017; 5(7):513-523.
 46. Brown JP, Prince RL, Deal Ch, Recker RR, Kiel DP, Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab (Prolia) and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:153-161.
 47. Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Perez Ruixo JJ. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10):3746-3755.
 48. Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and re-starting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222-229.
 49. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015; 26(7):2045-2047.
 50. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(11):818-839.
 51. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res.* 2011; 26:530-537.
 52. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756-765.
 53. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *JCEM.* 2011 June; 96(6): 1727-1736.
 54. Gu H-F, Gu L-J, Wu Y, Zhao X-H, Zhang Q, Xu ZR, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Medicine.* 2015; 94(44): e1674.

HEARING RECOVERY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS

Lidija Ristovska¹, Zora Jachova²

¹City General Hospital “8th September”, Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, Skopje, North Macedonia

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

Corresponding author: Lidija Ristovska, PhD, City General Hospital “8th September”, Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, e-mail: lidijaristovska@yahoo.com

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 54-59

ABSTRACT

Background: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL) is a decrease of hearing affecting 3 or more frequencies by 30 dB or greater within 72 hours with no identifiable etiology. The aim of the study was to determine the recovery rate and to analyze the predictors for hearing recovery in patients with ISSHL: audiometric configuration, presence of vertigo, interval between onset of hearing loss and initiation of the therapy, and severity of hearing loss.

Methods: This retrospective study included 57 patients, 23 males (40.4%) and 34 females (59.6%), aged 16 to 69 years (mean age of 46.6±14.8 years). Pre-treatment and post-treatment audiological findings were analyzed. For statistical data analysis we used Paired t test with level of significance $p < 0.05$.

Results: Complete recovery was achieved in 40.4% of the patients, partial recovery in 19.3%, slight improvement in 17.5%, and 22.8% had no improvement. Complete recovery rate in patients with rising configuration was 75% and in patients without vertigo 57.6%. There was hearing recovery in 77.8% of the patients with initiation of treatment within 7 days. Complete recovery rate in mild, moderate, severe hearing loss, and deafness was 93.3%, 27.3%, 22.7%, and 11.1%, respectively. There was improvement in post-treatment hearing thresholds in patients with complete, partial recovery, and slight improvement ($p < 0.001$).

Conclusions: Post-treatment pure tone average is significantly improved in all patients with hearing recovery. Rising configuration, absence of vertigo, initiation of the therapy within 7 days, and mild hearing loss are good prognostic factors for hearing recovery in ISSHL.

Keywords: idiopathic sudden sensorineural hearing loss, recovery rate, predictors

INTRODUCTION

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL) is defined as a decrease of hearing affecting 3 or more frequencies by 30 dB or greater within 72 hours with no identifiable etiology [1]. SSHL affects 5 to 27 per 100.000 people annually and approximately 90% of SSHL cases are considered idiopathic [2]. The pathogenesis of ISSHL remains unknown. Possible etiologic factors include

viral infection, autoimmune disease, vascular disease, metabolic disease and trauma. Recently, microcirculation disturbance has been hypothesized as the main etiology. The cochlea is supplied by the cochlear artery, a terminal artery without any collateral vessels to compensate for any occlusion of the blood vessel. Therefore, any disease interrupting the cochlear perfusion may eventually result in a reduction of the oxygen supply to cochlea and trigger ISSHL [3,4].

ISSHL may recover spontaneously in 32 to 65% of the patients. Recovery rates after treatment were reported in the range 70 to 86% [5,6,7]. In the absence of adequate evidence favoring high dose steroid therapy, systemic steroid regimen continues as the routinely prescribed therapeutic regimen for ISSHL worldwide [8]. Steroids are included in the treatment of ISSHL because of their anti-inflammatory effects [9]. Higher steroid concentrations could be achieved in the inner ear and the systemic side effects could be avoided by intratympanic application [10]. The steroids are delivered to the middle ear and then absorbed and diffused through the round window membrane into the inner ear [11]. Treatment modalities also included the use of vasodilators, diuretics, anticoagulants, plasma expanders, and hyperbaric oxygen [12].

There are various factors related to the likelihood of the hearing recovery in ISSHL: age, presence of vertigo, tinnitus, duration of hearing loss, severity of hearing loss, pattern of hearing loss, and systemic comorbidities [8]. At the time of ISSHL onset, the following variables correlated with a worse prognosis: vertigo, profound hearing loss, change in contralateral ear hearing, and a delayed start of treatment [13]. Patient's age is also a poor prognostic factor, with the elderly patients having significantly lower rates of recovery [14].

The aim of the study was to determine the recovery rate and to analyze prognostic factors that may influence the hearing recovery in patients with ISSHL: audiometric configuration, presence of vertigo, interval between onset of hearing loss and initiation of the therapy, and severity of hearing loss.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective study included a sample of 57 patients, 23 males (40.4%) and 34 females (59.6%), aged 16 to 69 years (mean age of 46.6 ± 14.8 years), examined at the Department of Otorhinolaryngology, City General Hospital "8th September", Skopje, Republic of North Macedonia, during the period of October 2012 to January 2022. Inclusion criteria were unilateral sudden sensorineural hearing loss with no identifiable cause after appropriate examination, and follow-up of at least three months. Exclusion criteria were SSSL with known pathology (i.e. acoustic trauma, Meniere's disease, multiple sclerosis, ototoxicity, head trauma) and bilateral ISSHL. All patients were treated with steroids. There were three treatment protocols for steroid application:

intravenous methylprednisolone followed by oral prednisolone in tapering doses, only oral prednisolone in tapering doses, and intravenous methylprednisolone followed by intratympanic dexamethasone as a salvage therapy. In most of the patients pentoxifylline and antivirals were also applied. Pre-treatment and post-treatment audiological findings were analyzed. Pure-tone audiometry was performed with Bell Plus (Inventis) audiometer and supra-aural headphones Telephonics TDH-39 and MADSEN Astera2 audiometer (GN Otometrics, Denmark) and HDA 300 (Senheiser electronic, Germany) circum-aural headphones in sound proof booth. Hearing threshold was obtained with modified Hughson-Westlake technique for frequencies from 125 to 8000 Hz. Normal hearing was defined as thresholds ≤ 20 dB hearing level (HL) at audiometric frequencies from 125 to 8000 Hz. Pure tone average (PTA) was calculated from frequencies of 500, 1000, 2000, and 4000 Hz. Degree of hearing loss was graded as follows:

- Mild hearing loss (20-40 dB HL);
- Moderate hearing loss (40-60 dB HL);
- Severe hearing loss (60-95 dB HL); and
- Deafness (> 95 dB HL).

Hearing recovery was evaluated by comparing pre-treatment and post-treatment PTA and categorized according to the Siegel's criteria into:

- Complete recovery – final hearing better than 25 dB;
 - Partial recovery – more than 15 dB gain, final hearing 25-45 dB;
 - Slight improvement – more than 15 dB gain, final hearing poorer than 45 dB; and
 - No improvement – less than 15 dB gain, final hearing poorer than 75 dB [15].
- Audiometric configuration was defined in the following way:
- Rising – hearing threshold at low frequencies is at least 20 dB poorer than hearing threshold at high frequencies;
 - Sloping – hearing threshold at high frequencies is at least 20 dB poorer than hearing threshold at low frequencies;
 - Flat – the difference between the maximum hearing threshold and the minimum hearing threshold is ≤ 20 dB;
 - U-shaped – hearing threshold at 1000 Hz and/or 2000 Hz is 20 dB poorer than hearing threshold at 500 Hz

and threshold at 4000 Hz; and

- Profound - no responses at the maximum output level of the pure tone at all frequencies.

For statistical data analysis we used Paired t test with level of significance $p < 0.05$.

RESULTS

From the total of 57 patients, 36 cases (63.2%) were ISSHL in the right ear and 21 cases (36.8%) in the left ear.

Table 1. Hearing recovery according to the audiometric configuration

Audiometric configuration	Complete recovery		Partial recovery		Slight improvement		No improvement		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Rising	9	15.8	1	1.8	/	0	2	3.5	12	21.1
Sloping	9	15.8	6	10.5	7	12.3	9	15.8	31	54.4
Flat	3	5.3	3	5.3	2	3.5	1	1.8	9	15.8
U-shaped	2	3.5	1	1.8	/	0	/	0	3	5.3
Profound	/	0	/	0	1	1.8	1	1.8	2	3.5
Total	23	40.4	11	19.3	10	17.5	13	22.8	57	100

Hearing recovery was also analyzed in terms of the presence of vertigo (Table 2). From the total of 24 patients with vertigo, complete recovery was achieved in 4 patients (16.7%) and 19 patients (57.6%) out of 33 without vertigo had complete recovery.

Table 2. Hearing recovery according to the presence of vertigo

Presence of vertigo	Complete recovery		Partial recovery		Slight improvement		No improvement		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Yes	4	7	4	7	7	12.3	9	15.8	24	42.1
No	19	33.3	7	12.3	3	5.3	4	7	33	57.9
Total	23	40.4	11	19.3	10	17.5	13	22.8	57	100

We also analyzed whether there was a correlation between ISSHL outcomes and the time gap between onset of symptoms and initiation of the therapy (Table 3). The interval between onset of hearing loss and initiation of therapy ranged from 4 hours to one month. In majority of patients (78.9%) the treatment was started within 7 days after onset of hearing loss and 77.8% of them had improvement in hearing.

Table 3. Hearing recovery according to the initiation of the therapy

Initiation (days)	Complete recovery		Partial recovery		Slight improvement		No improvement		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
≤ 7	18	31.6	8	14	9	15.8	10	17.5	45	78.9
8-14	4	7	3	5.3	1	1.8	1	1.8	9	15.8
> 14	1	1.8	/	0	/	0	2	3.5	3	5.3
Total	23	40.4	11	19.3	10	17.5	13	22.8	57	100

The fourth analyzed variable was severity of hearing loss (Table 4). There was complete recovery rate 93.3% in mild hearing loss, 27.3% in moderate hearing loss, 22.7% in severe hearing loss, and 11.1% in deafness.

Table 4. Hearing recovery according to the severity of hearing loss

Degree of hearing loss	Complete recovery		Partial recovery		Slight improvement		No improvement		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Mild	14	24.6	1	1.8	/	0	/	0	15	26.3
Moderate	3	5.3	3	5.3	1	1.8	4	7	11	19.3
Severe	5	8.7	6	10.5	3	5.3	8	14	22	38.6
Deafness	1	1.8	1	1.8	6	10.5	1	1.8	9	15.8
Total	23	40.4	11	19.3	10	17.5	13	22.8	57	100

Mean pre-treatment and post-treatment PTA according to the treatment outcome is displayed in Figure 1. There is a noticeable improvement in hearing in patients with complete recovery.

Pre-treatment and post-treatment PTA was compared (Table 5). A statistical analysis with Paired t test shows significant PTA improvement in patients with complete recovery ($t = 6.1921$, $df = 22$, SE of difference = 4.550, $p < 0.0001$), patients with partial recovery ($t = 5.7470$, $df = 10$, SE of difference = 5.726, $p = 0.0002$), and patients with slight improvement ($t = 12.1510$, $df = 9$, SE of difference = 2.132, $p < 0.0001$).

There was no statistically significant difference between pre-treatment and post-treatment PTA in “No improvement” group ($t = 1.4678$, $df = 12$, SE of difference = 1.520, $p = 0.1679$).

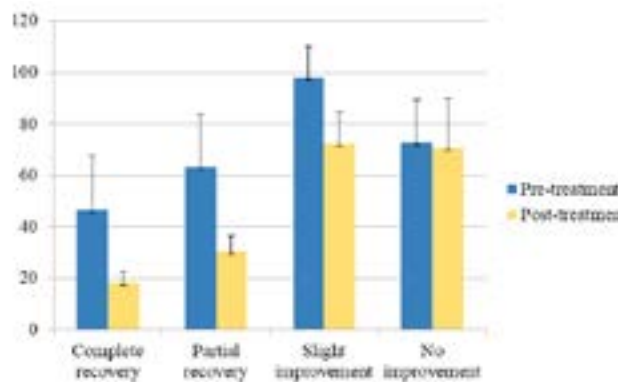


Figure 1. Mean pre-treatment and post-treatment PTA with standard deviation error bars

Table 5. Pre-treatment and post-treatment PTA in all patients

Hearing recovery	Pre-treatment PTA	Post-treatment PTA	t	p
	Median (min-max)	Median (min-max)		
Complete recovery	38 (24-98) n = 23	18 (10-25) n = 23	6.1921	< 0.0001
Partial recovery	63 (28-96) n = 11	27 (26-44) n = 11	5.7470	0.0002
Slight improvement	102 (78-110) n = 10	73 (53-90) n = 10	12.1510	< 0.0001
No improvement	73 (55-110) n = 13	76 (48-110) n = 13	1.4678	0.1679

n - number of cases

DISCUSSION

We determined the recovery rate and analyzed prognostic factors that may influence the hearing recovery in patients with ISSHL: audiometric configuration, presence of vertigo, interval between onset of hearing loss and initiation of the therapy, and severity of hearing loss. The examination of the patients included complete case history, otorhinolaryngologic examination, audiological evaluation, imaging techniques and laboratory tests. In cases with recurrent ISSHL, we used the data from the first presentation. Hearing recovery was analyzed according to the Siegel’s criteria. They are frequently used criteria for analysis of hearing recovery rates [16,17].

There was complete recovery in 40.4% of the patients, partial recovery in 19.3%, slight improvement in 17.5%, and no improvement in 22.8%. Lee et al. reported similar findings for complete recovery 44.2%, partial recovery in 28.3%, slight improvement in 15.9%, and no improvement in 11.5% [18]. Terzi et al. found complete recovery in 31.7% of the patients, partial recovery in 15.9%, slight improvement in 13.4%, and no improvement in 39% [19]. These two studies also used Siegel’s criteria for classification of the treatment outcome.

We analyzed hearing recovery in terms of the audiometric configuration. Complete recovery in majority of patients (75%) was achieved in cases with rising configuration. A

number of studies were conducted to estimate prognosis of ISSHL and various prognostic factors were identified. Audiogram shape has been shown in many studies to impact hearing recovery, with higher rates of recovery (63 to 88%) found for low-frequency hearing loss [20].

Analysis of the hearing recovery in terms of the presence of vertigo showed that complete recovery was achieved in 16.7% of the patients with vertigo and 57.6% of the patients without vertigo. Vertigo is a poor prognostic factor. Weiss et al. also concluded that the presence of symptoms or objective criteria of vestibular dysfunction in patients with SSHL are associated with worse hearing recovery [21]. According to Terzi et. al., presence of vestibular symptoms did not affect the prognosis of ISSHL [19].

We also analyzed whether there was a correlation between ISSHL outcomes and the time gap between onset of symptoms and initiation of the therapy. In majority of patients the treatment was started within 7 days after onset of hearing loss and 77.8% of them had improvement in hearing. Bogaz et al. also concluded that when glucocorticosteroids therapy was started within seven days after onset, it was a factor of better prognosis [22]. According to Edizer et al., a delay in treatment by more than 10 days is a negative prognostic factor [23].

The fourth analyzed variable was severity of hearing loss. There was complete recovery rate 93.3% in mild hearing loss, 27.3% in moderate hearing loss, 22.7% in severe hearing loss, and 11.1% in deafness. We found significant PTA improvement in patients with complete recovery, patients with partial recovery, and patients with slight improvement. Many authors investigated the severity of hearing loss as a prognostic factor for hearing recovery. Profound hearing loss has been identified as a negative prognostic factor [24,25].

CONCLUSION

Post-treatment PTA is significantly improved in all patients with hearing recovery. Rising configuration, absence of vertigo, initiation of the therapy within 7 days after onset of hearing loss and mild hearing loss are good prognostic factors for hearing recovery in ISSHL.

REFERENCES

1. Attanasio G, Russo FY, Di Porto E, Cagnoni L, Masci E, Ralli M, Greco A, De Vincentiis M. Prediction of hearing recovery in sudden deafness treated with intratympanic steroids. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2018; 38: 453-9.
2. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, Hollingsworth DB, Kelley DM, Kmucha ST, Moonis G, Poling GL, Roberts JK, Stachler RJ, Zeitler DM, Corrigan MD, Nnacheta LC, Satterfield L. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161: S1-S45.
3. Atay G, Kayahan B, Ç nar BÇ, Saraç S, Sennaroğlu L. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss. *Balkan Med J* 2016; 33: 87-93.
4. Xie W, Dai Q, Liu J, Liu Y, Hellström S, Duan M. Analysis of clinical and laboratory findings of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Sci Rep* 2020; 10: 6057.
5. Rah YC, Park KT, Yi Y-J, Seok J, Kang SI, Kim YH. Successful treatment of sudden sensorineural hearing loss assures improvement of accompanying tinnitus. *Laryngoscope* 2015; 125:1433-7.
6. Na SY, Kim MG, Hong SM, Chung JH, Kang HM, Yeo SG. Comparison of sudden deafness in adults and children. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014; 7: 165-9.
7. Ganesan P, Kothandaraman PP, Swapna S, Manchiaiah V. A retrospective study of the clinical characteristics and post-treatment hearing outcome in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Res* 2017; 7:168.
8. Singh A, Iruogu DVK. Sudden sensorineural hearing loss – A contemporary review of management issues. *J Otol* 2020; 15: 67-73.
9. Ural A, Alver A, Işık AÜ, Imamoğlu M. Serum leptin levels in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol* 2014; 10: 201-4.
10. Yoshida T, Teranishi M, Iwata T, Otake H, Nakashima T. Intratympanic injection of dexamethasone for treatment of tinnitus in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Res* 2012; 2: e2.
11. Taneja V, Tatavarty S, Gupta A. Intratympanic steroids in sudden sensorineural hearing loss: Myth or Magic?. *J Otolaryngol ENT Res* 2017; 6: 00157.
12. Wei BPC, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD003998.
13. Bogaz EA, Maranhão ASA, Inoue DP, Suzuki FAB, Peñido NO. Variables with prognostic value in the onset of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 81: 520-6.
14. Suzuki H, Mori T, Hashida K, M, Nguyen K-H, Wakasugi

- T, Hohchi N. Prediction model for hearing outcome in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 497-500.
15. Lee H-J, Park CY, Lee JH, Yang H-S, Kim JH, Ban MJ, Moon IS. Therapeutic effects of carbogen inhalation and lipoprostaglandin E1 in sudden hearing loss. *Yonsei Med J* 2012; 53: 999-1004.
 16. Park SM, Han C, Lee JW, Kong TH, Seo YJ. Does herpes virus reactivation affect prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017; 10: 66-70.
 17. Kim C, Sohn J-H, Jang MU, Hong S-K, Lee J-S, Kim H-J, Choi H-C, Lee JH. Ischemia as a potential etiologic factor in idiopathic unilateral sudden sensorineural hearing loss: analysis of posterior circulation arteries. *Hear Res* 2016; 331:144-51.
 18. Lee JI, Yoon RG, Lee JH, Park JW, Yoo MH, Ahn JH, Chung JW, Park HJ. Prognostic value of labyrinthine 3D-FLAIR abnormalities in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 2317-22.
 19. Terzi S, Ozgur A, Coskun ZO, Erdivanli OC, Demirci M, Dursun E. Evaluation of prognostic factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Exp Clin Med* 2016; 33: 73-7.
 20. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: A review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif* 2011; 15: 91-105.
 21. Weiss D, Böcker AJ, Koopmann M, Savvas E, Borowski M, Rudack C. Predictors of hearing recovery in patients with severe sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46:27.
 22. Bogaz EA, Suzuki FAB, Rossini BAA, Inoue DP, Penido NO. Glucocorticoid influence on prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80: 213-9.
 23. Edizer DT, Çelebi Ö, Hamit B, Bakin A, Yiğit Ö. Recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol* 2015; 11: 122-6.
 24. Akdag M, Gul A, Bakir S, Gun R, Ozbay M, Kinis V, Yorgancilar E, Palanci Y. Long-term follow-up results of the patients suffering from sudden hearing loss. *J Int Adv Otol* 2013; 9:203-10.
 25. Kasapoglu F, Tuzemen G, H zalan I, Erisen L, Basut O, Onart S, Coskun H, Ozmen A. in sudden hearing loss: Is it the disease or the treatment that determines the prognosis?. *J Int Adv Otol* 2009; 5: 187-94.

ПРОМЕНИ НА ВНАТРЕШНА ЛИМИТНА МЕМБРАНА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ОКЛУЗИЈА НА ЦЕНТРАЛНА РЕТИНАЛНА ВЕНА

Петрушевска Андријана, Голубовиќ Милена, Ѓошевска Даштевска Емилија, Нивичка Каева Јана

ЈЗУ У Клиника за очни болести, Скопје, Медицински факултет, УКИМ, Скопје, РС Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 60-64

АПСТРАКТ

Вовед: Внатрешната лимитна мембрана (ILM) е тенка, транспарентна, ацелуларна мембрана што ја формира внатрешната граница на ретината. Оваа структура е со дебелина од 6 μ . Таа ги поврзува ретината и стаклестото тело и служи како скеле за клеточна пролиферација на миофибробласти, фиброцити и ретинални пигментни епителни клетки, играјќи улога во патогенезата на витреоретинални заболувања.

Цел на трудот: да се евалуираат промените на ILM кај пациенти со оклузија на централна ретинална вена.

Материјали и методи: Во студија која е спроведена во периодот од февруари 2020, до март 2021 година на Универзитетска клиника за очни болести во Скопје, беа вклучени 15 пациенти (15 очи), со оклузија на ретинална вена. 9 од пациентите беа со оклузија на гранка на централна ретинална вена (BRVO), а 6 со оклузија на централна ретинална вена (CRVO). Како контролна група е земено здравото око, односно контралатералното (15 очи). Методата со која се евалуираа пациентите е оптичка кохерентна томографија (ОСТ).

Резултати: Од вкупниот број пациенти -15 (6 од женски и 9 од машки пол), кај 10 пациенти се утврдени промени на ILM. Од пациентите со CRVO (6), 4 пациенти имаат промени на ILM, а кај пациентите со BRVO (9), кај 6 пациенти се утврдени промени на ILM.

Заклучок: Иако е широко прифатено дека морфологијата на ILM покажува регионални варијации и претрпува промени поврзани со возраста, сепак постојат утврдени патогенетски механизми за промени на оваа мембрана кај одредени болести, како што се васкуларните болести на ретината, односно оклузиите на ретинална вена.

Клучни зборови: внатрешна лимитна мембрана (ILM), централна ретинална вена, оклузија

ВОВЕД

Внатрешната лимитна мембрана (ИЛМ) е тенка, транспарентна, ацелуларна мембрана што ја формира внатрешната граница на ретината. Таа е базална ламина на внатрешната ретина, формирана е од клетките на Милер и е составена од колагенски влакна (колаген тип IV), гликозаминогликани, ламинин и фибронектин. Оваа структура е со дебелина од 6 μ . Има важна улога во раните фази на развој на ретината и оптичкиот нерв, како критична компонента на хистогенезата на ретината, растот на оптичкиот аксон и навигацијата до оптичкиот диск. (1,2)

Сепак, кај возрасните, функцијата на ILM сè уште

не е целосно разбрана. Таа ги поврзува ретината и стаклестото тело и служи како скеле за клеточна пролиферација на миофибробласти, фиброцити и ретинални пигментни епителни клетки, играјќи улога во патогенезата на витреоретинални заболувања. (1)

Иновациите и усовршувањето на софистицирани инструменти и апарати доведоа до развој на нови хирушки техники. Пилингот на ILM е хирушка техника која најчесто се користи денес за лекување на разни витреоретинални заболувања (витреомакуларна тракција, макуларни дупки и епиретинални мембрани), макуларен едем кај дијабетес и оклузија на ретиналната вена, миопична макуларна ретиношиза и

аблација на ретината. (3)

Цел на студијата е евалуација и застапеност на промените на ИЛМ кај пациенти со оклузија на централна ретинална вена.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во студијата беа вклучени 15 пациенти (6 женски пол и 9 машки пол) со оклузија на ретинална вена во периодот од февруари 2020 до март 2021 година.

Сите 15 пациенти се јавиле на преглед на Клиника за очни болести во Скопје поради намалување на видот. После земена анамнеза, извршен е комплетен офталмолошки преглед и е даден совет и/или отпочнат третман. На пациентите им е одредена видна острина, направен е преглед на преден сегмент со биомикроскоп со процепна ламба (Haag- Streit), направена тонометрија (Schiotz) и преглед на очно дно на биомикроскоп со лупа (+78D). Методата со која се евалуираа пациентите е оптичка кохерентна томографија (Spectral domain DRI OCT Triton plus), направена по иницијалниот преглед. Кај сите пациенти како контролна група е земено контралатералното, здраво око, кое е без заболувања.

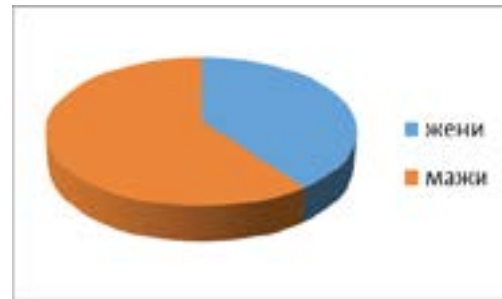
Ниту еден од пациенти вклучени во студијата не бил претходно третиран со анти-ВЕРФ агенси. Кај 9 од пациентите е дијагностицирана оклузија на гранка на централна ретинална вена (BRVO), а кај 6 - оклузија на централна ретинална вена (CRVO).

РЕЗУЛТАТИ

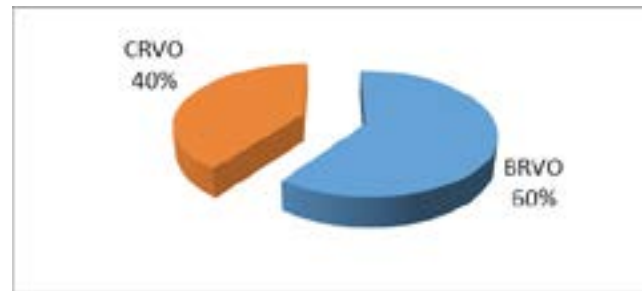
Од вкупниот број на испитаници вклучени во студијата 6 беа од женски пол, а 9 од машки пол. (графикон 1)

60% од пациентите вклучени во студијата беа со оклузија на гранка, а 40% со оклузија на централна ретинална вена. (графикон 2)

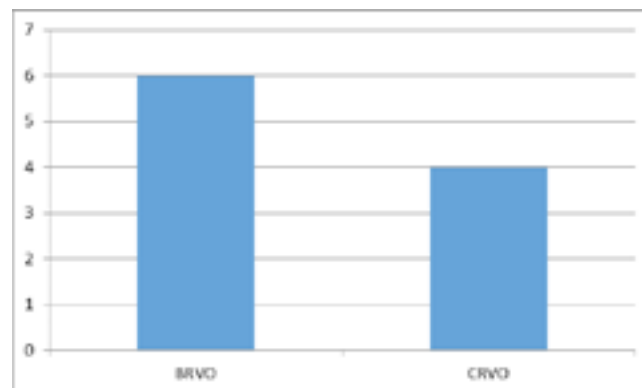
Од вкупниот број пациенти вклучени во студијата (15), кај 10 пациенти се утврдени промени на ИЛМ. Од пациентите со CRVO (6), 4 пациенти имаат промени на ИЛМ, а кај пациентите со BRVO (9), кај 6 пациенти се утврдени промени на ИЛМ. (графикон 3)



Графикон 1. Дистрибуција на пациенти според пол



Графикон 2. Пациенти со оклузија на гранка (BRVO) и на пациенти централна ретинална вена (CRVO)



Графикон 3. Застапеност на пациенти со промени на ИЛМ

ДИСКУСИЈА

Оклузија на ретиналната вена (RVO) е опструкција на венскиот систем на ретината со тромб и може да ја зафати централната (CRVO), хеми-централната или гранка на ретинална вена (BRVO). Оклузиите на гранка се три пати почести од оклузиите на централната ретинална вена. Најчест етиолошки фактор е компресија од соседните атеросклеротични ретинални артерии. Друга можна причина е надворешна компресија или заболувања на вените, на пр. васкулитис. (6)

Ризик фактори за развој на RVO се: хипертензија,

дијабетес мелитус, хиперлипидемија, хиперкоагулабилност, хиперхомоцистеинемија, системски инфламаторни заболувања (Behçet-ова болест, полиартеритис нодоза, саркоидоза, Wegener-ова грануломатоза, Goodpasture синдром), глауком и ретробулбарна надворешна компресија. (4,5)

Со глобалниот тренд на зголемување на возраста на популацијата, продолжениот животен век на луѓето и порастот на кардиоваскуларните заболувања кои се во корелација со венските оклузии, е причина повеќе за зголемување на инциденцата на оклузиите на ретиналната вена.

Според мета анализа во 2019 г. од венски оклузии страдаат 28.06 милиони луѓе во светот. Тие се втора причина за васкуларни заболувања на ретина, по дијабетичната ретинопатија. (4)

Две главни компликации на RVO се едем во макула, на кој се должи намалувањето на видот во почетокот, и неоваскуларизација на ретина и ирис, што е причина за редуциран вид во подоцнежните фази. (6)

Патогенетските теории за промените на ИЛМ се истражувани ширум светот. Новоформираните колагенски и глијални клетки, макрофаги, миофибробласти, фиброцити, пигментни клетки на ретина и фиброзни астроцити се одговорни и се идентификувани на површината на ИЛМ. Формирањето на колаген и клеточен матрикс предизвикуваат набирање на ИЛМ. (7)

Ова се секундарни епиретинални мембрани, кои се гледаат при оклузија на ретинална вена, траума, интраокуларна хирургија, пост-макуларни ласери, дијабетична ретинопатија, хроничен макуларен едем, хронично интраокуларно воспаление, аблација на ретината и интраокуларни тумори.(6,7) Примарните пак, епиретинални мембрани се идиопатски, кои се појавуваат од непознати причини. (7)

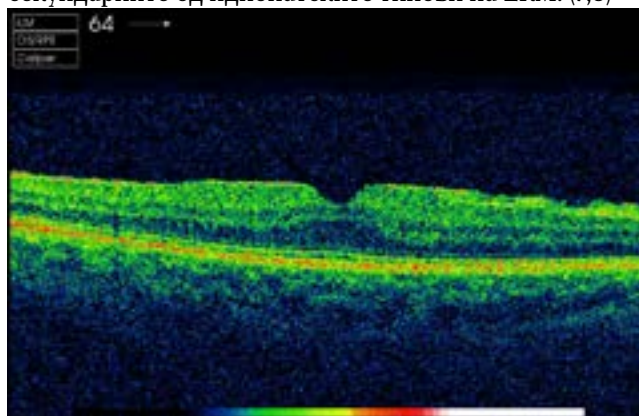
Епиретиналните мембрани (ERM) се составени од две главни компоненти: екстрацелуларен матрикс (составен од колаген, ламинин, тенацин, фибронектин, витронектин и тромбоспондин) и ретинални и екстраретинални клетки. Во мембраните се пронајдени широк спектар на различни типови на клетки: глијални клетки (вклучувајќи микроглија, клетки на Милер и влакнести астроцити), епителни клетки од пигментниот епител на мрежницата (RPE) и цилијарно тело, хијалцити, имунолошки клетки кои се пренесуваат преку крв, фиброцити и миофиброцити. (

На прегледот на фундус со процепна ламба, ERM се појавува како абнормална рефлексивност на макуларната област со губење на нормалната конвексна контура и фино набирање на површината. (7) Најчесто тоа се формира околу аркадите и не ја зафаќа самата фовеа. (сл. 1)



Сл. 1. Фотофундус - примарна епиретинална мембрана

И покрај фактот дека ERM може да се дијагностицира клинички, снимањето на OCT е рутински дел од прегледот на витреомакуларната површина. OCT се покажа како посензитивна метода во однос на клиничкиот преглед за дијагноза на бројни нарушувања на витреомакуларниот интерфејс, вклучувајќи ја и ERM. (сл. 2) Со OCT, исто така, може да се разликуваат секундарните од идиопатските типови на ERM. (7,8)

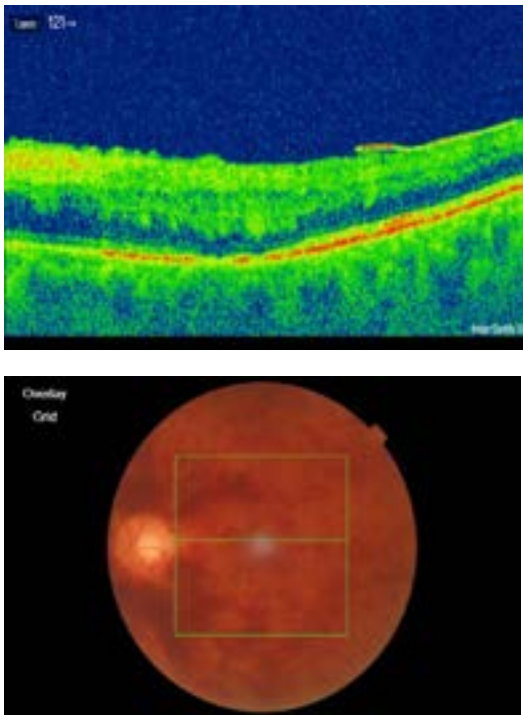


Сл. 2. Приказ на примарна ERM на OCT

Во рана фаза ERM на OCT се гледа како тенка хиперрефлексивна линија со нормалната контура на фовеата и ретиналната архитектура. ERM предизвикува зголемување на дебелината на централната макула. Вообичаено има дифузно задебелување на

внатрешната ретина, особено ретиналните слоеви над надворешните плексиформни слоеви се зголемуваат во дебелина. Нормалната фовеална контура е изгубена. Карактеристичната фовеална депресија не се забележува. Хиперрефлексивноста помеѓу ИЛМ и внатрешните плексиформни слоеви е зголемена, особено кај долгогодишните ERM, што е типичен наод. Исто така, малото издигнување на слојот на фоторецепторот, над слојот на RPE е опишано како „надворешен ретинален дефект“, кој може да биде поврзан со тракција на ретината. (7,8)

Кај нашите пациенти се евидентираат промените на ИЛМ и формирањето на секундарна епиретинална мембрана. (сл.3) Се смета дека ИЛМ обезбедува платформа за пролиферација на фибробласти, глијални клетки и астроцити, за ретината да формира епиретинална мембрана. (7)



Сл. 3. Секундарна ERM кај пациент со CRVO

Во ретроспективна студија од 25 пациенти, спроведена од страна на Marticorena и сор., дојдено е до заклучок дека интравитреалниот бевацизумаб може да биде поврзан со раниот раст на ERM кај очите со оклузија на ретинална вена, иако не може да се утврди причинско-последична врска. (9)

Пилингот на ИЛМ денес се користи за различни заболувања на површината на макулата. Меѓутоа, хируршката техника за пилинг на ИЛМ бара многу време и вештина. Предизвиците вклучуваат слаба

видливост на тенката транспарентна мембран, малите димензии и чувствителноста на макуларното ткиво, што го зголемува ризикот од јатрогено оштетување од хируршка манипулација. (10)

Индикациите за пилинг на ИЛМ се проширени за повеќе различни состојби на макулата. Примарните индикации вклучуваат идиопатска макуларна дупка и macular pucker (примарна и секундарна). Во студии е опишана ефикасноста на пилинг на ИЛМ во случаи на псевдо-дупка кај миопично око, хроничен дијабетичен едем на макула и васкуларни оклузивни заболувања, како што се оклузија на централната ретинална вена (CRVO) или оклузија на гранка на ретинална вена оклузија (BRVO), со цел да се постигне анатомска стабилизација и подобрување на оксигенацијата на внатрешната ретина. (3,10)

Витректомија со ИЛМ пилинг може да го подобри видот кај пациентите со макуларен едем со оклузија на ретинална вена, кои не реагираат или не ги исполнуваат условите за друг вид на третман.

Mandelcorn и сор. испитувале 14 пациенти со CRVO и BRVO со макуларен едем, кои не ги исполнувале условите за ласерфотокоагулација (LFC), и кај кој била направена витректомија со ИЛМ пилинг. Кај сите пациенти видната острина била подобрена, без хируршки компликации. Оваа пилот студија дава поддршка на концептот дека пилингот на ИЛМ може да има визуелна корист кога ќе се спореди со природната историја кај овие вазо-оклузивни заболувања. (11)

Софистицираниот развој на технологија за оптичка кохерентна томографија (OCT) го револуционизира нашето разбирање за природата на сите овие промени. OCT претставува златен стандард во клиничката евалуација и сигурен метод за проценка на хируршките резултати. (8)

ЗАКЛУЧОК

Внатрешната лимитна мембрана (ИЛМ) ја претставува границата помеѓу стаклестото тело и ретината, која дејствува како бариера. Иако е широко прифатено дека морфологијата на ИЛМ покажува регионални варијации и претрпува промени поврзани со возраста, сепак постојат утврдени патогенетски механизми за промени на оваа мембрана кај одредени болести, а едни од нив се васкуларните болести на ретината, односно оклузиите на ретинална вена.

Пилингот на ИЛМ е препознаена хирушка техника, која се смета за важна процедура во операциите за макуларни заболувања, со која се зголемува стапката на анатомски успех и доведува до функционално подобрување.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.evrs.eu/internal-limiting-membrane-in-macular-surgery/>
2. Peynshaert K, Devoldere J, Minnaert AK, De Smedt SC, Remaut K. Morphology and Composition of the Inner Limiting Membrane: Species-Specific Variations and Relevance toward Drug Delivery Research. *Curr Eye Res.* 2019 May;44(5):465-475. doi: 10.1080/02713683.2019.1565890. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30638413.
3. <https://retinatoday.com/articles/2010-jan-feb/the-one-drop-technique-for-ilm-peeling>
4. Blair K, Czyn CN. Central Retinal Vein Occlusion. [Updated 2022 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525985/>
5. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996 May;114(5):545-54. PMID: 8619763.
6. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical ophthalmology.* [Edinburgh]: Elsevier. 2016.
7. Kanukollu VM, Agarwal P. Epiretinal Membrane. [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560703/>
8. Acar N. Clinical Use of OCT in the Management of Epiretinal Membranes, OCT - Applications in Ophthalmology, Michele Lanza, IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.79770.
9. Marticorena J, Romano MR, Heimann H, Stappler T, Gibran K, Groenewald C, Pearce I, Wong D. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol.* 2011 Mar;95(3):391-5. doi: 10.1136/bjo.2009.177287. Epub 2010 Aug 7. PMID: 20693565.
10. Qi Y, Wang Z, Li SM, You Q, Liang X, Yu Y, Liu W. Effect of internal limiting membrane peeling on normal retinal function evaluated by microperimetry-3. *BMC Ophthalmol.* 2020, 20: 140. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01383-3>
11. Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina.* 2004 Jun; 24(3):348-55. doi: 10.1097/00006982-200406000-00002. PMID: 15187654.

DHURIMI I GJAKUT NË KOMUNËN E TETOVËS NË PERIUDHËN 2018 - 2021

Ekrem Ismani¹, Sani Bajrami², Mazllum Belegu²

¹Instituti i Transfuzionit Shkup-Qendra regionale Tetovë

²Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Universiteti i Tetovës

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 65-69

REZYME

Dhurimi i gjakut ndodh kur një person vullnetarisht jep gjak për përdorimin e tij në transfuzione dhe / ose për bërë barna biofarmaceutike nga një proces i quajtur fraksion (ndarja e përbërësve të tërë-gjakut). Donatorët e mundshëm vlerësohen për çdo gjë që mund ta bëjë gjakun e tyre të pasigurt për t'u përdorur. Sasia e gjakut të dhuruar dhe metodat e tij ndryshojnë. Detyra kryesore e shërbimit të transfuzionit është që të sigurojë sasi të mjaftueshme të njësive të gjakut në kordinim me Kryqin e Kuq të R.M.V dhe institucioneve të ndryshme publike shkollat, fakultetet dhe shoqatat e ndryshme joqeveritare. Qëllimi i punimit është të tregojë dallimin ndërmjet dhurimeve vullnetare dhe atyre familjare në periudha të ndryshme kohore respektivisht gjatë periudhës kohore nga viti 2018-2021. Janë shfrytëzuar të dhënat nga ditaret e dhurimit të gjakut në shërbimin e Mjekësisë Transfuzive-Qendra Regionale Tetovë si dhe pyetësorët të cilët i plotësojnë cdo person para dhurimit të gjakut, janë shfrytëzuar analiza deskriptive të të dhënave. Dhurimi i gjakut në Komunën e Tetovës ka një traditë shumë vjecare dhe është një nga prioritetet kryesore të shërbimit të transfuziologjisë. Qëllimi kryesor është që të tregojmë rritjen e dhuruesve të gjakut, selektimin dhe regrutimin e dhuruesve në njërën anë, dhe në anën tjetër të sigurojmë sasi të mjaftueshme të njësive të gjakut, dhe kujdesin për shëndetin e dhuruesit pas donacionit dhe marrësit të gjakut ti ofrojmë gjak të sigurt duke e kontrolluar nga të gjitha agjensët infektiv (sifilis, HIV, hepatiti B dhe C). Kërkesat për gjak në qendrën klinike spitalore-Tetovë sillen nga 1800-1900 njësi gjak. Sipas të dhënave më lartë shërbimi i plotëson të gjitha kërkesat si dhe pjesën tjetër e orientojmë në institutin e transfuziologjisë në Shkup për shërimin e pacientëve të cilat kanë nevojë për gjak. Duke prezentuar zhvillimin e dhurimit të gjakut në komunën e Tetovës nga viti 2018-2021 kemi realizuar 8432 dhurime gjaku. Në shërbimin e transfuzionit kanë dhuruar 5427 (64.36%), nga ekipet mobile 3005 (35.64%). Nga të dhënat e mara nga regjistret zyrtare rezulton që raporti i dhuruesve dominon në anën e atyre vullnetare në raport me ato familjare respektivisht dhurues vullnetar 7467 (88.55%) dhe familjar 965 (11.45%). Arritja e këtyre rezultateve është realizuar me motivimin: realizimin e ligjeratave nëpër shkolla para dhurimit të gjakut duke shfrytëzuar edhe prezentimet tjera ngjitja e pllakatave të ndryshme nëpër objekte frekuentuese të qytetit, shpërndarjes së broshurave dhe doracakëve të ndryshëm dhe prania nëpër medime televizive. Me theks të vecantë arritëm jo vetëm që të ruajmë trendin e dhurimit por edhe të rrisim numrin e donatorëve edhe gjatë pandemisë Covid-19. Angazhimet edhe më tutje duhet intensifikuar sidomos me popullatën shumicë atë shqiptare dhe gjinin femrore për të balansuar numrin e dhuruesve vullnetar të gjakut me përqindjen nacionale të popullsisë në R.M.V. Vlen të përmendim me theks të vecantë vitin 2020-2021 ku për shkak të pandemisë Covid-19 kemi një rritje drastike të numrit të dhuruesve familjarë, në krahasim me dy vitet paraprake 2018-2019.

Fjalë kyce: Dhurimi i gjakut, motivimi për dhurim.

HYRJE

Dhurimi i gjakut paraqet një akt human, moral dhe solidar. Në Republikën e Maqedonisë Veriore dhurimi i gjakut bazohet në këto principe të humanitetit, vullnetarizmit dhe anonimitetit. Informimi dhe motivimi i popullatës është kusht i parë për të regrutuar dhurues vullnetar të gjakut. Dhurimi i gjakut ndodh kur një person vullnetarisht jep gjak për përdorimin e tij në transfuzione dhe / ose për bërë barna biofarmaceutike nga një proces i quajtur fraksion (ndarja e përbërësve të tërë-gjakut). Dhurimi mund të jetë me gjak të plotë, ose të përbërësve specifikë direkt (ky i fundit quhet aferesis). Bankat e gjakut shpesh marrin pjesë në procesin e mbledhjes, si dhe procedurat që e ndjekin atë. Sot në botën e zhvilluar, shumica e dhuruesve të gjakut janë vullnetarë të papaguar që dhurojnë gjak për një furnizim të komunitetit. Në disa vende, furnizimet e vendosura janë të kufizuara dhe dhuruesit zakonisht japin gjak kur familja ose miqtë kanë nevojë për një transfuzion (dhurim i drejtuar). Shumë donator dhurojnë gjak si një lloj akti bamirësie, por në vendet që lejojnë dhurimin e paguar disa dhurues paguhen, dhe në disa raste ka edhe stimuj të ndryshëm me para siç është koha e paguar nga puna. Donatorët gjithashtu mund të marrin gjak të dhuruar për përdorimin e tyre të ardhshëm (dhurimi autolog i gjakut). Dhurimi është relativisht i sigurt, por disa donatorë kanë fryrje në vendin ku futet gjilpëra ose mund të ndjejnë plogështi.

Donatorët e mundshëm vlerësohen për çdo gjë që mund ta bëjë gjakun e tyre të pasigurt për t'u përdorur. Ekzaminimi përfshin testimin për sëmundjet që mund të transmetohen nga një transfuzion gjaku, përfshirë HIV dhe hepatiti viral. Donatori gjithashtu duhet t'i përgjigjet pyetjeve në lidhje me historinë mjekësore dhe të bëjë një ekzaminim të shkurtër fizik për t'u siguruar që dhurimi nuk është i rrezikshëm për shëndetin e tij / saj. Sa shpesh një dhurues mund të dhurojë, ndryshon nga ditë në muaj, bazuar në atë përbërës që ata dhurojnë dhe ligjet e vendit ku bëhet dhurimi. Për shembull, në Shtetet e Bashkuara, donatorët duhet të presin tetë javë (56 ditë) midis dhurimeve të gjakut të plotë, por vetëm shtatë ditë ndërmjet dhurimeve të trombociteve dhe dy herë në periudhë shtatë-ditore në plazmaferezë. [1]

Sasia e gjakut të dhuruar dhe metodat e tij ndryshojnë. Mbledhja mund të bëhet me dorë ose me pajisje të automatizuara që marrin vetëm përbërës të veçantë të gjakut. Shumica e përbërësve të gjakut të përdorur për transfuzione kanë një afat të shkurtër ruajtjeje,

dhe mbajtja e një furnizimi të vazhdueshëm është një problem i vazhdueshëm. Kjo ka çuar në një interes të shtuar për autotransfuzion, me anë të së cilës gjaku i një pacienti shpëtohet gjatë operacionit për riinfuzion të vazhdueshëm alternativ ose si alternativë, ai është "i vetë dhuruar" për rastet kur do të jetë e nevojshme. (në përgjithësi, nocioni i "dhurimit" nuk i referohet dhënies së gjakut vetvetes, megjithëse në këtë kontekst është bërë disi idiomatikisht e pranueshme). [2] [3] [4] [5] [6] [7]. Motivimi realizohet përmes aktiviteteve të shumta të ndërrmara për edukimin e personelit të brendshëm duke filluar nga mjekët transfuziolog deri tek teknikët transfuzist që të tregojnë përkushtim të madh ndaj dhuruesve të gjakut. Motivimi i jashtëm arrihet përmes video prezentimeve të ndryshme nëpërmjet televizionit, radios, ligjeratave të ndryshme nëpër institucione përkatëse publike dhe private. Në këto katër vitet e fundit në shërbimin e Transfuziologjisë-Tetovë kemi mbledhur sasi të mjaftueshme të njësive të gjakut dhe kemi arritur ti mbulojmë të gjitha kërkesat për gjak dhe derivate të tij. Në këtë punim kemi prezentuar numrin e përgjithshëm të dhuruesve gjat kësaj periudhe katër vjecare, edhe atë sipas strukturës së popullatës, llojit dhe vendit të dhurimit, gjinisë, profesionit dhe nacionalitetit. Detyra kryesore e shërbimit të transfuzionit është që të sigurojë sasi të mjaftueshme të njësive të gjakut në kordinim me Kryqin e Kuq të R.M.V dhe institucioneve të ndryshme publike shkollat, fakultetet dhe shoqatat e ndryshme joqeveritare.

QËLLIMI I PUNIMIT

Qëllimi i punimit është të tregojë dallimin ndërmjet dhurimeve vullnetare dhe atyre familjare në periudha të ndryshme kohore respektivisht gjatë periudhës kohore nga viti 2018-2021.

MATERIALI DHE METODAT

Janë shfrytëzuar të dhënat nga ditaret e dhurimit të gjakut në shërbimin e Mjekësisë Transfuzive-Qendra Regionale Tetovë si dhe pyetësorët të cilët i plotësojnë cdo person para dhurimit të gjakut, janë shfrytëzuar analiza deskriptive të të dhënave.

REZULTATET

Sipas të dhënave të mara ka rezultuar që gjatë periudhës janar-dhjetor të vitit 2018 gjak kanë dhuruar gjithësejt 1926 dhurues: në shërbimin e transfuzionit 956 (49.63%),

nga ekipet mobile 970(50.37%) tab.1, dhurues vullnetar 1920 (99.68%), dhe familjar 6 (0.32%) tab.2, grafikon 1. Nga këto dhurues sipas gjinise :meshkuj 1692 (87.85%), femra 234 (12.15%), tab.3 .Sipas gjendjes sociale: të punësuar 1277(66.30%), të papunësuar 145(7.52%), nxënës 294 (15.26%), student 194(10.07%), pensioner 16 (0.84%) tab.4. Sipas përkatësisë etnike: shqiptar 991 (51.46%), maqedon 842 (43.72%), të tjerë 93 (4.82%). tab.5.

Tabela 1. Tregon ndarjen sipas dhuruesve të gjakut ne vitin 2018.

Periudha janar-dhjetor vitit 2018 gjak kanë dhuruar	Sipas ndarjes së dhuruesve	Gjithësejt
Në shërbimin e transfuzionit	956(49.63%),	
Ekipet mobile	970(50.37%),	
		1926(100 %)

Tabela 2. Tregon ndarjen sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2018.

Ndarje sipas tipeve të dhuruesve të gjakut 2018	Ne umer	Ne perqindje	Gjithësejt
Vullnetar	1920	(99.68%),	
Familjar	6	(0.32%).	
			1926 (100 %)

Grafikon 1. Tregon ndarjen sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2018.



Tabela 3. Tregon ndarjen sipas gjinisë në vitin 2018.

Ndarje sipas gjinisë 2018	Në numer	Në përqindje	Gjithësejt
Meshkuj	1692	(87.85%)	
Femra	234	(12.15%)	
			1926 (100 %)

Tabela 4. Tregon ndarjen sipas gjendjes sociale në vitin 2018.

Ndarje sipas gjendjes sociale 2018	Në numer	Në përqindje	Gjithësejt
Të punësuar	1277	(66.30%)	
Te papunësuar	145	(7.52%)	
Nxënës	294	(15.26%)	
Student	194	(10.07%)	
Të penzionuar	16	(0.84%)	
			1926(100 %)

Tabela 5. Tregon ndarjen sipas perkatesisë etnike

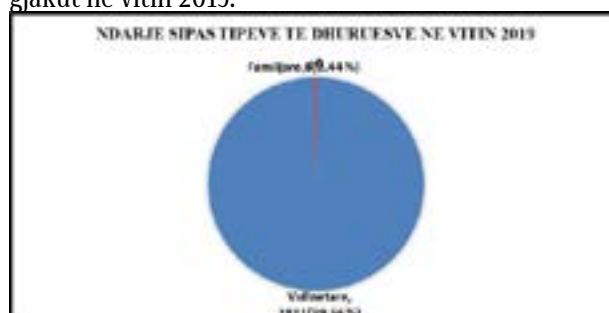
Sipas përkatësisë etnike 2018	Në numer	Në përqindje	Gjithësejt
Shqiptar	991	(51.46%)	
Maqedon	842	(43.72%)	
Të tjerë	93	(4.82%)	
			1926(100 %)

Sipas rezultateve të mara në periudhën e vitit 2019 janë rregjistruar 1819 dhurime gjaku, në shërbimin e transfuzionit 962(52.89%), në aksione mobile 857 (47.11%), dhurues vullnetar 1811 (99.56%), dhe familjar 8 (0.44%). Sipas gjinisë meshkuj 1586 (87.19%), femra 233 (12.81%), të punësuar 1198 (65.86%), të papunësuar 154 (8.46%), nxënës 350 (19.25%), student 107 (5.88%), pensioner 10 (0.54%), nga përkatësia etnike shqiptar 1008 (55.41%), maqedon 769 (42.28%), të tjerë 42 (2.31%).

Tabela 6. Tregon ndarjen sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2019.

Ndarje sipas tipeve të dhuruesve të gjakut 2019	Në numer	Në perqindje	Gjithësejt
Vullnetar	1811	99.56%	
Familjar	8	0.44%	
			1819 (100 %)

Grafikon 2. Tregon ndarjen sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2019.



Sipas të dhënave rezulton që gjatë vitit 2020 janë rregjistruar 2239 dhurime, në shërbim të transfuzionit 1724 (76.99%), në aksione mobile 515 (23.01%), dhurues vullnetar 1762 (78.69%), dhe familjar 477 (21.31%) tabela 7. Nga përkatësia gjinore meshkuj 2058 (91.91%), femra 181 (8.09%), të punësuar 1916 (85.57%), të papunësuar 219 (9.78%), nxënës 49 (2.18%), student 46 (2.06%), pensioner 9 (0.40%), nga përkatësia etnike shqiptar 1240 (55.38%), maqedon 961 (42.93%), të tjerë 38 (1.69%).

Tabela 7. Tregon ndarjen sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2020

Ndarje sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2020	Në numra	Në përqindje	Gjithësejt
Vullnetare	1762	(78.69%)	
Familjare	477	(21.31%)	
			2239(100%)

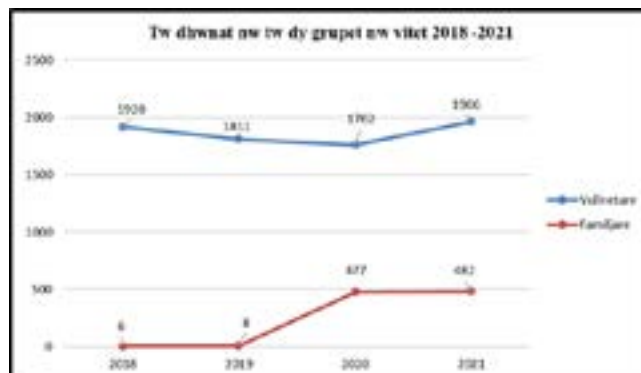
Gjatë vitit 2021 në total janë rregjistruar 2448 dhurime gjaku, në shërbimin e transfuzionit 1785 (72.91%), në aksione mobile 663 (27.09%), dhurues vullnetar 1966 (80.32%), dhe familjar 482 (19.68%) tabela 8. Sipas gjinisë meshkuj 2181 (89.09%), femra 267 (10.91%), të punësuar 2022 (82.59%), të papunësuar 175 (7.15%), nxënës 117 (4.78%), student 122(4.98%), pensioner 12 (0.49%), nga përkatësia etnike shqiptar 1493 (60.99%), maqedon 926 (37.82%), të tjerë 29 (1.19%).

Tabela 8. Tregon ndarjen sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2021

Ndarje sipas tipeve të dhuruesve të gjakut në vitin 2021	Në numra	Në përqindje	Gjithësejt
Vullnetare	1966	80.32%	
Familjare	482	19.68%	
			2448(100%)

Sipas të dhënave të mara ka rezultuar që gjatë periudhës 2018-2021 në të dy grupet e dhuruesve të gjakut respektivisht vullnetar dhe familjarë rezulton që dhurues vullnetarë në vitet 2018 = 1920 dhurues, 2019 = 1811 dhurues, 2020 = 1766 dhurues, nga ato familjarë rezulton 2018 = 6 dhurues, 2019 = 8 dhurues, 2020 = 477 dhurues, 2021 = 482 dhurues grafikon 3.

Grafikon 3. Paraqitje grafike e të dy tipeve të dhuruesve të gjakut në vitet 2018-2021.



DISKUTIMI

Dhurimi i gjakut në Komunën e Tetovës ka një traditë shumë vjetare dhe është një nga prioritetet kryesore të shërbimit të transfuziologjisë. Qëllimi kryesor është që të tregojmë rritjen e dhuruesve të gjakut, selektimin dhe regrutimin e dhuruesve në një rën anë, dhe në anën tjetër të sigurojmë sasi të mjaftueshme të njësive të gjakut, dhe kujdesin për shëndetin e dhuruesit pas donacionit dhe marrësit të gjakut të ofrojmë gjak të sigurt duke kontrolluar nga të gjitha agjensët infektiv (sifilis, HIV, hepatiti B dhe C). Kërkesat për gjak në qendrën klinike spitalore-Tetovë sillen nga 1800-1900 njësi gjak. Sipas të dhënave më lartë shërbimi i plotësonte të gjitha kërkesat si dhe pjesën tjetër e orientojmë në institutin e transfuziologjisë në Shkup për shërimin e pacientëve të cilat kanë nevojë për gjak. Vlen të përmendim me theks të vecantë vitin 2020-2021 ku për shkak të pandemisë Covid-19 kemi një rritje drastike të numrit të dhuruesve familjarë, në krahasim me dy vitet paraprake 2018-2019.

KONKLUZIONI

Duke prezentuar zhvillimin e dhurimit të gjakut në komunën e Tetovës nga viti 2018-2021 kemi realizuar 8432 dhurime gjaku.

Në shërbimin e transfuzionit kanë dhuruar 5427(64.36%), nga ekipet mobile 3005(35.64%)

Nga të dhënat e mara nga regjistret zyrtare rezulton që raporti dhuruesve dominon në anën e atyre vullnetarë në raport me ato familjarë respektivisht dhurues vullnetar 7467(88.55%) dhe familjar 965(11.45%).

Arritja e këtyre rezultateve është realizuar me motivimin: realizimin e ligjeratave nëpër shkolla para

dhurimit të gjakut duke shfrytëzuar edhe prezentimet tjera ngjitja e pllakatave të ndryshme nëpër objekte frekuentuese të qytetit,shpërndarjes së broshurave dhe dorracakëve të ndryshëm dhe prania nëpër medime televizive.Me theks të vecantë arritëm jo vetëm që të ruajmë trendin e dhurimit por edhe te rrisim numrin e donatorëve edhe gjatë pandemisë Covid-19.Angazhimet edhe më tutje duhet intensifikuar sidomos me popullatën shumic atë shqiptare dhe gjinin femrore për të balansuar numrin e dhuruesve vullnetar të gjakut me përqindjen nacionale të popullsisë në R.M.V

LITERATURA:

1. Frequently Asked Questions About Donating Blood”. American Red Cross Blood Services. Retrieved 2021-04-15.
2. M. E. Brecher, Editor (2005), AABB Technical Manual, 15th edition, Bethesda, MD: AABB, ISBN 1-56395-196-7, pp. 98-103
3. “Directed Donation”. Mayo Clinic. Archived from the original on 2008-05-24. Retrieved 2008-06-25.
4. Wales PW, Lau W, Kim PC (May 2001). “Directed blood donation in pediatric general surgery: Is it worth it?”. *J. Pediatr. Surg.* 36 (5): 722-25. doi:10.1053/jpsu.2001.22945. PMID 11329574.
5. Jump up to: a b T. Brown “Strengthening Blood Systems In Africa: Progress Under PEPFAR and Remaining Challenges” AABB Neës. April 1998: p. 30
6. Autologous (self-donated) Blood as an Alternative to Allogeneic (donor-donated) Blood Transfusion”. AABB. Archived from the original on 2008-06-12. Retrieved 2008-06-25.
7. Recovered Plasma”. AABB. Archived from the original on 2008-06-12. Retrieved 2008-06-25

IMPLEMENTATION OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AS A NEW METHOD IN THE CLINIC OF GASTROENTEROHEPATOLOGY – SKOPJE

Arzana Hasani Jusufi, Meri Trajkovska, Atip Ramadani, Arta Bina, Xhem Adem, Georgi Janevski.

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 70-76

ABSTRACT

Despite the fact that liver biopsy is so far considered as “a golden standard” when diagnosing diffuse liver diseases, recently it has been replaced by non-invasive methods, such as serum markers of liver fibrosis and elastography, due to smallest amount of complications risk, and the likelihood for larger liver surface analysis.

Our study comprises 40 patients, with confirmed liver scarring, based on previous laboratory findings, clinical features, and abdominal ultrasound.

Based on the etiology and the stage of scarring, patients have been divided into three groups: patients with steatosis (alcoholic and non-alcoholic), patients with hepatitis, and patients with liver cirrhosis. Generally there has been established a positive correlation between elastography values and corresponding liver disease, except for small number of patients with more aggressive liver lesions than expected, resulting in higher elastography values.

Keywords: Shear wave elastography, serum markers of liver fibrosis, liver biopsy, liver - fibrosis

INTRODUCTION

The liver as one of the largest organs in the human body (except the fat tissue), performing a variety of metabolic functions, is known as “the human’s chemical laboratory”. The liver synthesizes essential materials like proteins, regulates levels of phospholipids and triglycerides, stores glucose as glycogen, and balance other complex metabolic pathways. Moreover, it’s detoxifies the organism by eliminating toxins.

Liver fibrosis represents accumulation of connective tissue in the parenchyma, due to chronic hepatocellular lesion caused by excessive alcohol consumption, high-fat blood levels, genetic liver disorders, autoimmune diseases, viral infection (hepatitis B and C virus), hepatic vein thrombosis, decompensated heart failure and hepatotoxic drugs.

In acute liver lesions, parenchymal cells regenerate and replace necrotic cells. When liver lesions persist for a longer period, scarring occurs and the connective tissue destroys the specific lobular liver architecture, destroys particular vascular pattern and hepatocyte

disfunctioning take place.

Diffuse liver lesion may advance to cirrhosis, with complications such as portal hypertension and hepatocellular failure. Cirrhosis and its complications represent a worldwide health burden. The word cirrhosis derives from the Greek word “khirros”, meaning yellow-orange, named by Laënnec in the 19th century, because of the yellow-black and orange color of the scarred liver that he had noticed in autopsies. [1,2]

It has been considered that liver fibrosis is irreversible. In late 90s, it was discovered that advanced liver fibrosis is reversible, thus scientists were stimulated to create antifibrotic therapy and monitor changes in liver fibrosis by using non-invasive methods. [3,4]

Staging of liver fibrosis helps in assessing disease severity and its curability. In daily clinical practice, liver biopsy was considered as the only procedure for diagnosing diffuse liver scarring, as well as defining its degree. The risk of biopsy complications in severely ill patients, makes it more dangerous to repeat and monitor the treatment success. Another disadvantage of biopsy is that only a

small piece of the liver tissue is analyzed.

Great changes in modern hepatology occurred when non-invasive methods like serum markers of liver fibrosis and elastography were discovered, both of which are usefully providing staging of liver scarring.

The technique of elastography has been greatly developed since its start two decades ago, thus becoming an imaging method used in urgent cases too. It has been predicted to grow even more and to expand its use in medicine.

In the 90s, several groups of scientists in the United States, Europe, Japan, and Russia began to work in the field of elastography.

Figure 1 represents the dynamics of publications related to ultrasound elastography between 1995 – 2015 y, while numerous publications within one year (2007-2008), indicate the enormous use of elastography in numerous clinical trials around the world, in patients with diffuse changes in the liver parenchyma.[5]

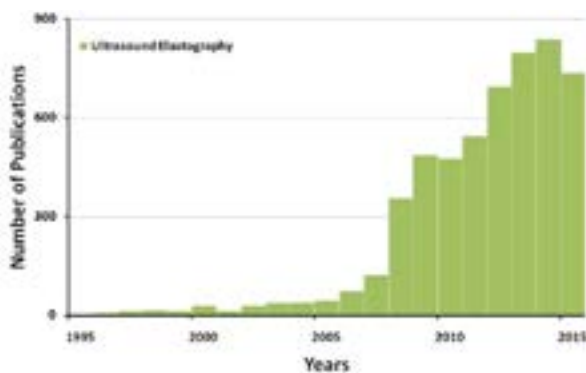


Figure 1. Dynamics of publications related to ultrasound elastography according to PubMed database in between 1995-2015. [36]

It must be stressed that ultrasound elastography represents a major field of elastography, compared with other imaging techniques such as magnetic and mechanic resonance imaging. [6,7]

Even though lot of studies began to assess focal liver lesions, elastography has not been recommended for such use, as a result of its limitations in the depth of penetration. Besides being used as an alternative method of liver biopsy in staging liver fibrosis, it is also used for predicting complications in patients with cirrhosis. [8,9,10,11]

Chronic liver scarring is a consequence of abnormal growth of extracellular matrix, produced by fibroblasts

during the process of fibrinogenesis and fibrinolysis. Hence the liver loses its elasticity and becomes stiffer.

Ultrasound elastography measures liver stiffness in a non-invasive manner. The method measures the reaction of the tissue via an external mechanical device (Fibroscan), or acoustic radiation force impulse monitored by ultrasound (US), or magnetic resonance imaging (MRI).

There are two ultrasound elastography techniques widely used for assessing liver elasticity: Strain and Shear Wave Elastography (SWE). Both methods use mechanical vibrations in the liver parenchyma and monitor its changes. They differ in the manner of using external mechanical vibrations and how they measure liver elasticity [12,13,14]. SWE is considered as a dynamic method, which directly measures elasticity unlike the semiquantitative method of Strain Elastography, which measures liver elasticity by comparing it to other structures.

In strain elastography, tissue displacement is measured by using mechanical compression (with an ultrasound transducer, cardiac pulsation, and respiration). Tissue displacement is measured and converted to strain image thus providing displacement percentage [15]. Fibrous tissue shows greater stiffness. Fibrous tissue displaces less than normal parenchyma and strain images from fibrotic tissue will indicate less strain relative to normal tissue (Fig 2)

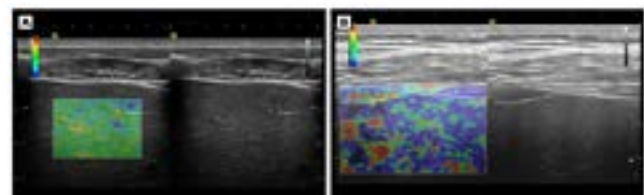


Figure 2 .Strain Elastography showing healthy liver parenchyma (A) and liver cirrhosis (B). [37]

Shear Wave Elastography- shear waves may be created by external compression and by vibrations caused by the transducer, as well as by acoustic radiation force impulse (ARFI). Shear waves expand everywhere, including biological tissues. They can be generated in the tissue itself when an external force is used, deforming the tissue. [11-15] Measurements of tissue elasticity are based on the travel speed of shear wave and the density of the material through which shear waves travel.

Several methods are used for performing Shear Wave Elastography, such as Transient Elastography (TE, Figure 3), Point Shear Wave Elastography (point SWE, Figure 4),

and 2D SWE (2D- SWE, Figure 5). The methods differ in the manner of shear wave generation and from the place where measurements are taken.

Compared to transient elastography or fibroscan, which generates shear waves via vibrations caused by the sound when it hits the liver tissue, Point Shear Wave and 2D SWE use internal acoustic force- ARFI for generating shear waves.

Shear Wave techniques (TE and ARFI) measure the wave speed traveling through the tissue. Thus, speed is converted to kilopascal, a unit of Young's modulus.

The measurements of shear wave velocity are taken from a small area (usually 5-10 mm of point shear wave) or points of sequential measurements (2D-SWE). [15-25]



Figure 3 Transient Elastography showing the measurement of liver stiffness in kilopascals (kPa). [38]



Figure 4 Point-Shear Wave Elastography assessment in the right liver lobe in a 36-year-old woman with pulmonary arterial hypertension. [39]

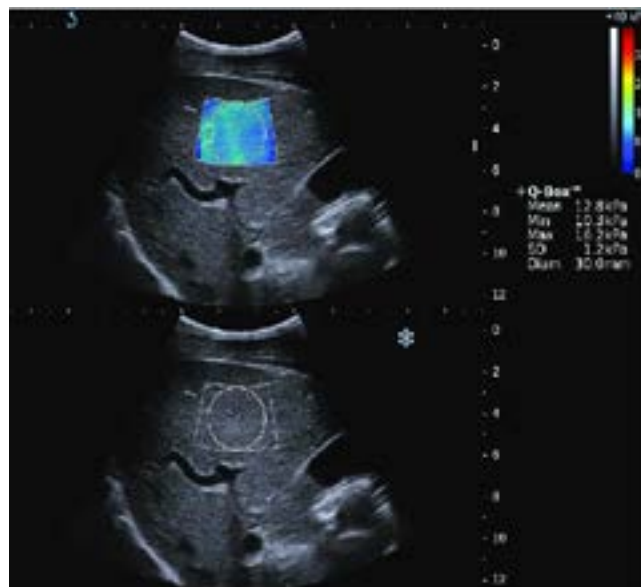


Figure 5 2D SWE measurement in the liver of a 43-year-old man with fibrosis stage F4. [40]

Similar to fibroscan, Point SWE measurements are performed with minimum pressure with a transducer in the intercostal space on the right side. The patient must hold the breath during the procedure - he is in the inspiratory phase. The values are reported either as the velocity of the shear wave (m/s) or converted in kilopascal (kPa).

Point Shear Wave Elastography simultaneously shows the velocity of shear waves and the black-and-white ultrasound image.

Point SWE has been proven as very useful for diagnosing hepatic fibrosis in patients with chronic infection with C and B virus, alcoholic and non-alcoholic diseases of the liver. [28,29,30,31,32]

A meta-analysis comprising nine studies with overall 518 patients with chronic liver diseases, assessed the diagnosing performance of Point SWE for staging liver fibrosis. The final optimum values for diagnosing liver fibrosis with their respective sensitivity and specificities were as follows: Point SWE provides a comparison of measurements in different places in the left and right lobe of the liver. The highest values are noted in the left lobe of the liver, but the accuracy of Point SWE seems to be higher in the right lobe compared to the left lobe. [27]

The sensitivity of Point SWE for staging F2 fibrosis is approximately 75 %, while for diagnosing cirrhosis is approximately 90%. Specificity is approximately 85 and 87%. [26,27]

Compared to Point SWE which produces a black-and-white liver imaging, 2D SWE is in color. It is also used in patients with ascites, and measurements are made under the right rib as well as from other sides of the liver.

METHODS AND MATERIALS

This study provides the results of measurements with the non-invasive SWE method in 40 patients with different liver pathologies, and different age and sex. The study was carried out in the Clinic of Gastroenterohepatology in Skopje.

Patients who are scanned with SWE, belong to the age group from 18 to 80 years old, and they primarily underwent basic and biochemical analyses of the liver and one of the imaging methods: either abdominal ultrasound or computer tomography of the abdomen. Clinical features, high liver enzyme values, and changes in the liver structure, which can be noted in the imaging methods were main indications for SWE performance.

Even though Point SWE can be performed in patients with ascites and obesity, numerous studies have demonstrated that obtained values are not reliable. Furthermore, SWE cannot be performed in patients with cardiovascular or malignant diseases. Nevertheless, it can be performed in pregnant patients and during the period of lactation.

The implementation of non-invasive methods for diagnosing diffuse liver diseases such as serum markers of liver fibrosis in the Institute of Immunology, fibroscan in the Clinic of Infectious Diseases, and Point SWE in the Clinic of Gastroenterohepatology has significantly alleviate the diagnosis and subsequent treatment of patients with hepatitis B and C infection.

Starting from 2017, in our clinic has been implemented the new method of SWE which is a Real-Time Elastography, and SWE measurement or Point SWE which is 2D. It is performed with the ARIETTA V70 Hitachi Aloka device and convex C251 (1.8 - 5.0 MHz) transducer.

It is a quantitative method that measures the velocity of wave expansion in the liver tissue, thus showing liver elasticity. Every change of elasticity represents morphological changes in the liver parenchyma.

The method is non-invasive and lasts for 15 to 30 minutes. The measurements are taken according to the recommendations of EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology).[33]

The result is automatically displayed as a mean value of 10 measurements of the wave velocity moving through the tissue (shear wave velocity - Vs), with a quality index that expresses the percentage of efficient measurement (VsN) which cannot be lower than 50% (Figure 6).

The result provides staging of fibrosis from F0 to F4. There is no liver fibrosis if the SWE value is lower than 5.8 kPa. When the results is from 5.9 to 7.2 kPa, it indicates F1 value or initial stage of fibrosis. When the value amount is between 7.3-9.5 kPa then fibrosis is progressive or F2-F3. In the case of cirrhosis, the measured values are from 9.6-12.5 kPa or even higher.

Usually, measurements must not be very deep in the liver parenchyma, but not less than 1.5cm away from the liver capsule, and away from blood vessels.

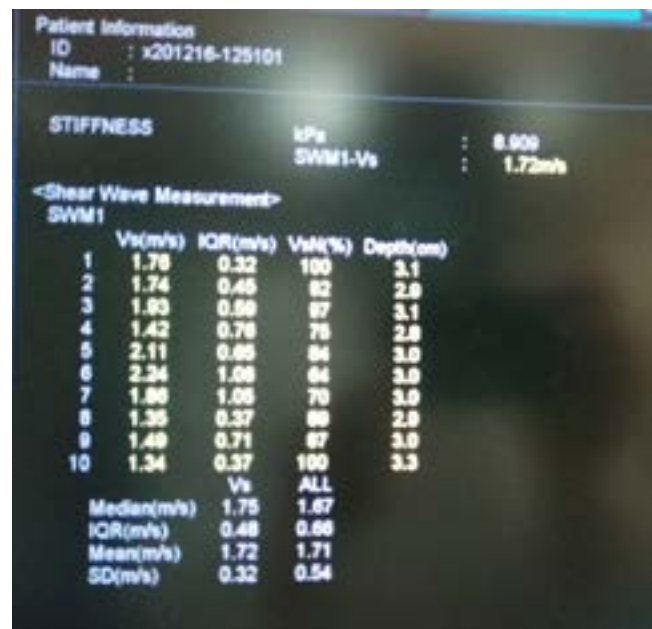


Figure 6. Results of SWE in a patient with liver fibrosis of the F2 scale.

RESULTS

In recent years, in the Clinic of Gastroenterohepatology-Skopje, numerous elastographies were performed. Most patients with liver diseases of various etiologies underwent liver biopsy, and final pathohistological values have demonstrated a close similarity with elastography values and other non-invasive methods.

In this study, 40 patients were analyzed, divided into 3 groups: 16 patients with viral hepatitis, 9 patients with alcoholic and non-alcoholic steatosis, and 15 patients

with liver cirrhosis.



Figure 7 Concordance of Shear Wave Elastography values with liver scarring of different etiologies.

DISCUSSION

Liver diseases of different etiologies are increasing in our country and abroad especially viral liver diseases such as hepatitis B and C, with high morbidity and mortality. Adequate and fast diagnosis is very important for the prevention of liver scarring progression and its treatment.

One of the most common infections in the world is Hepatitis B infection with cirrhosis and hepatocellular carcinoma as complications. According to World health organization (WHO), 1/3 of the world population has serologic evidence of former or current Hepatitis B virus infection. 40% of the world population has had contact with a carrier of the disease or they are carriers of Hepatitis B virus. [34,35]

Hepatitis C causes acute disease, which may go away unnoticed, or cause long-term chronic disease and cause complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Unlike Hepatitis B, after the acute phase where 90% of patients are completely cured, 80% of Hepatitis C patients, result in chronic diseases. [34,35]

The Clinic of Gastroenterohepatology diagnoses and treats many patients with these diseases. Staging hepatic fibrosis is very important for further treatment and for preventing the disease progression. Liver biopsy was and is still considered a “golden standard” for diagnosing liver fibrosis of various etiologies. The attempt to avoid complications that may be caused by this procedure gave birth to the idea for inventing non-invasive methods for diagnosing liver fibrosis.

In recent years, a major significance was given to the accuracy of serum marker of liver fibrosis. Serum markers of hepatic fibrosis represent fragments of extracellular matrix produced by liver stellate cells during the process of fibrinogenesis and fibrinolysis. They are divided into direct and indirect markers of liver fibrosis.

Indirect markers of liver fibrosis refer to biochemical serological tests that indicate liver functioning but do not reflect the metabolism of the extracellular matrix. Serum Aminotransferase values, platelets, coagulation factors, gamma-glutamyl transferase, total bilirubin, alfa 2 macroglobulin, and alfa 2 globulin are individual markers that are combined in serological panels for monitoring liver fibrosis changes.

Direct serological markers of liver fibrosis are produced by stellate cells during the process of extracellular matrix formation due to pathological alterations in the liver. Some of them like procollagen type 3 amino-terminal peptide, hyaluronic acid, laminin, and collagen type 4 are determined in our Institute of Immunology with the chemiluminescence method.

Shear Wave Elastography, combined with serological markers of liver fibrosis are continuing to replace the invasive methods for diagnosing patients with chronic liver diseases.

Our study comprises 40 patients of both sexes between 18 and 80 years of age, with liver scarring of different etiology. In 7 out of 9 patients with liver steatosis, the values of elastography correspond to liver scarring and are F0-F1, and 2 patients have F2 and F3 values. In 14 out of 16 patients with hepatitis of infectious or autoimmune etiology note the values F1-F2, while in two patients the value F3 is noted (with a more aggressive disease). 2 out of 15 patients with cirrhosis had elastography values of F3-F4, while in 13 patients elastography values are F4.

CONCLUSION

The analyses of patients' results indicate concordance of elastography values with the degree of liver scarring of different etiology. In patients with liver steatosis, elastography values are F0-F1. In patients with Hepatitis B, C, or autoimmune diseases, the values are F2-F3. The F4 elastography value indicates major liver scarring, i.e., cirrhosis.

In our Clinic, this method is used with growing intensity, and it is providing an exact diagnosis of patients with

chronic liver diseases of different stages and etiologies, with results comparative with those provided with invasive methods.

BIBLIOGRAPHY

1. Arrey LB, Burrhows W, Greenhill JP, Hewit RM, editors board. *Dorland's illustrated medical dictionary* 23rd edition. Philadelphia: Press of W.B Saunders Company;1962:286
2. Duffin JM. Why does cirrhosis belong to Laennec? *CMAJ* 1987;137:393-6
3. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37:493-503. [PubMed] [Google Scholar]
4. Hammel P, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:418-423. [PubMed] [Google Scholar]
5. Historical Growth of Ultrasound Elastography and Directions for the Future Armen Sarvazyan and Matthew W. Urban, Artann Laboratories, West Trenton, NJ, Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN
6. R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, and R. L. Ehman, "Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves," *Science*, vol. 269, pp. 1854-7, 1995.
7. [22] A. Sarvazyan and V. Egorov, "Mechanical imaging - a technology for 3-D visualization and characterization of soft tissue abnormalities. A review.," *Curr. Med. Imaging Rev.*, vol. 8, pp. 64-73, 2011.
8. . Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017; 38:e16.
9. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med* 2017; 38:377.
10. Lim JK, Flamm SL, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017; 152:1536.
11. . Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44:2419.
12. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13:111.
13. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:241.
14. Parker KJ, Doyley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20-year perspective. *Phys Med Biol* 2011; 56:R1.
15. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013; 34:169.
16. . Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41:1126.
17. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1214.
18. Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008; 134:8.
19. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960.
20. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, et al. AN OVERVIEW OF ELASTOGRAPHY - AN EMERGING BRANCH OF MEDICAL IMAGING. *Curr Med Imaging Rev* 2011; 7:255.
21. Sporea I, Sirli R, Bota S, et al. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38:1310.
22. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012; 81:4112.
23. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18:303. 58. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, et al. Noninvasive in

- vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37:1361.
24. Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, et al. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35:219.
 25. Dietrich CF, Cantisani V. Current status and perspectives of elastography. *Eur J Radiol* 2014; 83:403
 26. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013; 33:1138.
 27. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19:e212.
 28. Chen SH, Lai HC, Chiang IP, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C After Viral Eradication. *Clin Infect Dis* 2020; 70:114.
 29. Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knegt RJ, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013; 20:240.
 30. Ye XP, Ran HT, Cheng J, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31:1245.
 31. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256:640. 114. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012; 81:e325.
 32. Zhang D, Li P, Chen M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging* 2015; 40:723
 33. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall in der Medizin*. 2017;38(4):377-394. doi:10.1055/s-0043-103955
 34. Tong Mj, el Farra NS, Reikes AR et al. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332:1463-6
 35. .Poynard T, Bedossa P, Opolon P et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-33
 36. Sarvazyan, A. and Urban, M.W. (2018). Historical Growth of Ultrasound Elastography and Directions for the Future. In *Ultrasound Elastography for Biomedical Applications and Medicine* (eds I. Nenadic, M. Urban, J. Greenleaf, J.-L. Gennisson, M. Bernal and M. Tanter)
 37. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011 Mar;46(3):350-8)
 38. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991 Apr;13(2):111-34
 39. Hekimsoy, İlhan & Öztürk, Burçin & Kemal, Hatice & Kayikcioglu, Meral & Dadas, Omer & Kavukçu, Gülgün & Orman, Mehmet & Nalbantgil, Sanem & Tamsel, Sadık & Kültürsay, Hakan & Ozbek, Suha. (2020). Hepatic and splenic sonographic and sonoelastographic findings in pulmonary arterial hypertension. *Ultrasonography*. 40. 10.14366/usg.20076
 40. Zeng, J., Liu, GJ., Huang, ZP. et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol* 24, 2572–2581 (2014)

MATERNAL PLASMA BIOMARKERS (ANTITHROMBIN 3, PLASMOINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1, SOLUBLE TIE 2, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR2) AS INDICATORS FOR PLACENTA ACCRETA SPECTRUM (PAS) IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

Iva Malahova Gjoreska¹, Vesna Antovska¹, Goran Kochoski¹, Katerina Nikoloska¹, Josif Gjoreski¹

¹University Clinic of Gynecology and Obstetrics- Skopje, University of St. Cyril and Methodius, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of Northern Macedonia

e-mail: ivamalahova@yahoo.com

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 77-80

ABSTRACT

Introduction: Placenta accreta spectrum (PAS)- an abnormally adherent placenta into the uterine wall with the inability to properly detach after the birth of the fetus. Factors that increase the risk of PAS are: regions of poorly developed decidua, previous caesarean section/s, etc.

Materials and Methods: This study is a prospective cohort study conducted at The University Clinic of Gynecology and Obstetrics Skopje, Republic of North Macedonia in February and March 2021. The study involved 8 patients, diagnosed with PAS, from whom maternal plasma samples were taken. Measurements of concentration of antithrombin III, plasminogen activator inhibitor 1(PAI1), soluble Tie 2 (sol Tie2), vascular endothelial growth factor receptor 2(VEGFR2), in the third trimester of pregnancy were done.

Results: In all 8 patients, a PAS diagnosis was detected. In previous ultrasound findings,placenta praevia was diagnosed in 4 of 8 patients, and the remaining 4 had ultrasound signs for placenta accreta. In terms of biomarker values, we received significant values in all 4 biomarkers we examined.

Conclusion: The examination of these biomarkers is useful for predicting and early diagnosis of PAS. We confirmed antithrombin III, PAI-1, soluble Tie2 and soluble VEGF 2 receptor as new biomarkers for this condition.

Keywords: PAS, placenta, Biomarkers, maternal plasma, hemorrhage.

INTRODUCTION

The placenta is the organ involved in the primary support of fetal development. The fertilized egg from the Fallopian tube in the form of a morula reaches the uterine cavity and rapidly evolves into a blastocyst, and as such is implanted in the endometrium (5-6 days after fertilization). The outer layer of the blastocyst, from which the placenta later develops, transforms into a trophoblastic mass. From the trophoblastic mass, later trophoblastic villi and intervillous spaces are formed, thus the beginning of transfer of nutrients and gases

between the mother and the fetus begins (1). Prior to 12 weeks of gestation, the plasma flow in the intervillous spaces is responsible for the exchange of substances and gases. After 12 weeks of gestation spiral arterioles are released from trophoblast plugs, in the form of flaccid and dilated vascular vessels with low pressure, and act as a kind of oxygen and nutrient reservoir for the fetus. This constitutes the normal uteroplacental circulation. Normal placenta at 40 weeks of gestation has a diameter of 15-20 mm and a volume of 400-600 ml. With each gestational week the placenta grows approximately by 1

mm in thickness, thus reaching 40-45 mm at full term pregnancy (2).

Placenta accreta spectrum (PAS) presents an abnormally adherent placenta into the uterus wall at the site of implantation and the inability to detach spontaneously after the birth of the fetus or during caesarean section. In this case placental trophoblast cells have invasive characteristics towards the tissue, very similar to malignant neoplastic cells. When trophoblastic villi extend into a region with poorly developed or absent decidua, placenta accreta develops. The type of placenta accreta that forms varies depending on the depth of invasion of the trophoblastic villi, picture 2. That is, by definition they are divided into: accreta- trophoblastic villi penetrate through the entire thickness of the decidua, increta-trophoblastic villi penetrate and invade the myometrium but not the serosa and percreta - trophoblastic villi penetrate through the myometrium into the serosa and possibly in the surrounding organs. Placenta previa is a placenta that extends to the inner cervical ostium in the third trimester and partially or completely covers it.



Ultrasound signs for PAS /Placenta praevia: 1."clear zone" placental site 2. Abnormal placental lacunae with turbulent flow 3. Bladder penetration (lack of hyperechoic zone between the bladder and the uterus) 4. Placental protrusion to serosa, 5. Focal placental masses outside the uterus, 6. Placenta praevia (total, partial, marginal) (5). Risk factors for PAS are: Regions of the uterus with poorly developed decidua (cervix), previous caesarean section, previous interventions involving the endometrium, myomectomies, hysterotomies (scars), multiparity (uterus distended multiple times). In several studies, biomarkers, angiogens, were examined

in maternal plasma and their significant increase was found in conditions of PAS. That is, in patients with signs of placenta accreta and/or placenta previa, due to the improper invasion of the uterine wall, certain angiogenic biomarkers enter the maternal circulation and thereby show increased values.

Antithrombin 3- glycoprotein, which blocks the formation of abnormal thrombi. It represents the balance between bleeding and coagulation. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI) - has a function in preventing irregular trophoblastic invasion. Vascular endothelial growth factor receptor 2 - has a significant function in implantation, decidua formation and pregnancy maintenance. Soluble Tie 2 - is a receptor for Angiopoietin 1, has a significant vascular function, as well as a role during placenta formation (2,3).

Placenta previa



The motive for this research is the rapidly increasing number of caesarean sections globally, as well in our country, and the corresponding risks of PAS and complications associated with excessive hemorrhages that occur after childbirth or caesarean section.

PURPOSE

The primary goal of the study is to antenatally determine the increased value of certain plasma biomarkers, as a prediction for PAS in risk group patients.

MATERIALS AND METHODS

This is a prospective cohort study which is the beginning of the work for the preparation of a doctoral dissertation. It involved 8 patients with singleton pregnancies, diagnosis of one or more previous caesarean sections and/or suspected PAS, placenta praevia, with age of 18-

40 years in the third trimester of pregnancy. This study was conducted over a period of 3 months at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics(UGAK), Skopje and the Institute of Immunology and Human Genetics, Skopje, in the period from 01 January to 31 March 2021. The examined group were outpatient or hospitalized patients in UGAK at The Department of Pathological and High risk pregnancies and The Perinatal Intensive Care unit with previously established ultrasound signs for PAS with Dg. St post SC, Re-SC, Tri-SC and PAS in the third trimester. These patients underwent an ultrasound examination with an abdominal convex 3.5MHz probe on the GE-Voluson 730 Pro in the outpatient clinic or in the appropriate ward where they were hospitalized. The ultrasound examination would include fetal presentation, fetal biometry, fetal heart action, amniotic fluid quantity, placental presentation, morphology, maturity and invasion in the uterine wall, in accordance with FIGO PAS criteria. Two blood samples were taken, one containing 2 ml of venous blood examined for differential blood counts at UGAK and the other containing 2 ml of venous blood for testing of plasma biomarkers at the Institute of Immunobiology and Human Genetics. At the Institute of Immunology and Human Genetics, blood was stored at -20 degrees Celsius until its use. Concentrations of antithrombin III, plasminogen activator inhibitor 1, soluble Tie2, soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 were measured with ELISA method done with Luminex 200TM analyzer. The value of the test was measured according to the reference values of the manufacturer. Inclusion criteria included singleton pregnancy, US and/or MRI signs of PAS, third trimester of pregnancy (28-37 gestational weeks), age of 18-40 years, while exclusion criteria included multiple pregnancy, hypertension, preeclampsia and diabetes.

STATISTICAL PROCESSING

The study data was processed with the SPSS statistical program for Windows 23.0. Numeric, quantitative parameters were shown with average, standard deviation. Qualitative or attributive parameters were displayed with frequency distribution. The Mann-Whitney test was used to compare plasma biomarker concentrations. The value of p <0.05 was taken as statistically significant.

RESULTS

A diagnosis of PAS was detected in all 8 patients, with previous ultrasound findings of placenta previa in 4 of

these 8 patients and the remaining 4 had ultrasound signs for placenta accreta, a lack of a clear zone at the placental site and only one had ultrasound signs of placental lacunae with turbulent flow. Intraoperatively, placenta previa was detected in four of them, focal placenta accreta in two of them and adherent placenta in contact with the scar from the previous caesarean section in one of the patients. In one of the patients with focal accreta, in accordance with FIGO criteria, placental protrusion was detected in a small part of the posterior uterine wall and in another, there was intense vascularization at the site of placental implantation. In six of them there was a normal operative course with hemorrhage of 500-750 ml of blood, in two patients there was intraoperative hemorrhage with blood loss over 1000 ml. One of the patients during the caesarean section required uterine and vaginal tamponade due to the onset of intraoperative acute atonia. In terms of biomarker values, we can conclude that in all 4 biomarkers we examined we received elevated and significant values. However, the sample is not large enough to draw a definitive conclusion, but significant to continue these examinations (Table 1).

Table 1 Values of biomarkers examined in maternal plasma in PAS patients

Biomarkers	Patients (n=8)	Reference Values	P
Antithrombin 3 µg/ml	220,1 (170,9-250,6)	(129,8-175)	0.002
PAI 1 ng/ml	3,9 (3,5-5,4)	(5,8-10,3)	0.001
Sol Tie 22 ng/ml	8,7 (7,5-9,8)	(5,4-6,7)	0.08
VEGFR 2 ng/ml	12,5 (10,6-17,2)	(9,3-12,8)	0.06

DISCUSSION

The identification of specific immunological mediators and their concentration in the blood or plasma of pregnant women has attracted a lot of attention as a potential source for diagnosis and therapy of this problem. This field remains unexplored because there are many differences in the examination in various studies. Maternal plasma composition changes during pregnancy, which has been proven in numerous studies (6). Accordingly, the plasma of a pregnant woman changes its composition during pregnancy and is influenced by various factors, such as: gestational week, uterine perfusion, various pathologies in pregnancy and other factors. These changes happen

significantly in the second half of pregnancy. Factors affecting the value of biomarkers have been studied in the past and a number of variables have been described, such as: ethnicity, fetal diseases, gestational age and body mass index (7). The incidence of PAS is increasing. Even with the best prenatal care, a significant proportion of cases are missed or diagnosed late, resulting in significant maternal morbidity (8). Hence, a new and improved diagnostic paradigm that uses biomarkers along with ultrasound and other clinical tools is a much needed and important method. In this study, we provided initial evidence that is important for the continuation and development of a doctoral thesis, that several biomarkers present in maternal plasma are significantly elevated and can be used for early diagnosis of PAS (9). Even with the limited sample size, as in this paper, the diagnostic performance of the 4 biomarkers confirmed by ELISA, were sufficient to lead us to the conclusion that they could be used as part of a diagnostic panel. For example, it is possible that the these cellular proteins present at the endothelium, regulated in PAS are increased due to the enlarged vascular bed present in conditions of placental invasion; with a significantly larger amount of endothelial cells, we expect higher levels of their proteins (10). However, some of these proteins, such as sTie2, may contribute to the abnormal placentation and vascular ponds observed in this condition because the vascular phenotype is similar to that described in patients with genetic mutations in the Tie2 pathway (11).

CONCLUSION

To summarize, we can conclude that the examination of these biomarkers is useful for predicting and early diagnosis of the disorder. We have confirmed antithrombin III, PAI-1, soluble Tie2 and soluble VEGF 2 receptor as new biomarkers for this condition. We received significant values for all of them but still additional studies are needed to assess and confirm the significance, diagnosis and prognosis of PAS.

LITERATURE

1. Shainker SA, Silver RM, Modest AM, et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:433.e1-14
2. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, LanghoffRoos J, et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;146:20
3. Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, Burton GJ. Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:712-21.
4. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: 75-87.
5. Shainker S, Shamshirsaz A, Haviland M, et al. Utilization and outcomes of massive transfusion protocols in women with and without invasive placentation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019:1-7
6. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;107:1226-
7. Jauniaux E, Bunce C, Gronbeck L, LanghoffRoos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:208-18.
8. Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:511-26.
9. Silver RM, Fox KA, Barton JR, et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:561-8.
10. Erfani H, Fox KA, Clark SL, et al. Maternal outcomes in unexpected placenta accreta spectrum disorders: single-center experience with a multidisciplinary team. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:337.e1-5.
11. Zuckerwise LC, Craig AM, Newton JM, Zhao S, Bennett KA, Crispens MA. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:179.e1-9

МЕХАНИЧКИ ПОВРЕДИ НА ОЧИТЕ – МОЖНОСТИ ЗА НИВНА ПРЕВЕНЦИЈА И РЕХАБИЛИТАЦИЈА

Ѓошевска Даштевска Емилија, Петрушевска Андријана, Голубовиќ Милена

ЈЗУ У Клиника за очни болести, Скопје
Медицински факултет, УКИМ, Скопје, РС Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 81-86

АПСТРАКТ

Механички повреди на очите се многу важен, превентабилен јавно-здравствен проблем во целиот свет. Последиците од нив можат да бидат различни. Во полесните случаи доаѓа до *restitutio ad integrum*, а при потешките повреди и до целосна загуба на видот.

Епидемиолошките карактеристики на механичките повреди на окоото покажуваат варијации од општество до општество, од регион до регион, како и варијации во зависност од временскиот период. Во некои земји постојат воспоставени регистри за очни трауми, кои претставуваат многу важен извор на епидемиолошки податоци. Со собирање и анализа на епидемиолошките податоци за настанување на механичките повреди на окоото, може да се добие идентификација на трендовите и на ризик-факторите на средината. Овие информации, потоа служат како база за дизајнирање и за имплементирање превентивни мерки.

Примарна превенција се состои во идентификување на ризик факторите и воведување на мерки за нивното спречување. Секундарната превенција се состои во брза и точна дијагностика и во соодветно лекување, на веќе настанатата механичка повреда на окоото. Целта на терцијалната превенција е спречување на компликациите. Рехабилитација од механичките повреди на окоото опфаќа психо-социо медицинска рехабилитација.

Воспоставување на регистар за тешки повреди на очите и во нашата држава е неопходно. Истиот ќе биде важен извор на епидемиолошки податоци, кои понатаму ќе служат како база за имплементирање и дизајнирање на превентивни мерки и креирање на здравствена политики, со крајна цел превенција на истите.

Клучни зборови: механички повреди, очи, превенција, рехабилитација

ВОВЕД

Најголемиот дел од информациите од надворешниот свет ги добиваме преку окоото. Механичките повреди на окоото имаат големо јавно-здравствено значење, бидејќи се работи за орган чиишто делови и посебна градба одговараат на функцијата на видот. (1)

Наспроти фактот што на очите отпаѓаат само 0,27% од вкупната површина на човековото тело и 4% од зоната на лицето, тие претставуваат трет најзасегнат орган од повреди, по рацете и стапалата. (1,2) Окоото постојано е изложено на повреди, почнувајќи од интраутериниот развој на човекот, па до крајот на животот. (3)

Окоото е сместено во очната празнина. Предниот дел од окоото, кој е најмногу изложен на разни повреди, покриен е со очни капаци (*palpebrae*) и е релативно добро заштитен. Окоото има посебна структура и низок потенцијал на репараторни способности, без последици. Поради ова, и најмала повреда на окоото, уште од самиот почеток, неопходно е да се сфати сериозно, бидејќи во спротивно може да дојде до тешки компликации и последици. Задоцнетата или несоодветна медицинска интервенција, секогаш доведува до исход со намален вид или до слепило. (1)

Со развојот на офталмохирургијата, значително се подобрува и исходот од очните повреди. Современото

ниво на катаракталната, витралната хирургија и на кератопластиката дава можност не само да се зачува окото како орган, туку и неговата функција.

Очните механички повреди се многу важен, превентабилен јавно здравствен проблем во целиот свет. (3)

Последиците од механичките повреди на окото се различни. Во полесните случаи доаѓа до *restitutio ad integrum*, а при потешките повреди и до целосна загуба на видот. (3)

Етиологијата, тежината и последиците на механичките повреди на окото зависат од многу фактори на средината, кои постојано се подложни на промени. (1,3)

Механичките повреди на окото може да бидат предизвикани од предмети кои се користат за најразлични намени. Пациентите може да имаат низа визуелни симптоми и нарушувања, вклучувајќи проблеми со остријата на видот, испади во видното поле, во окуломоторната функција, повреди на аднексите и сл. (4)

Интраутерините повреди може да настанат со механичко дејство, под дејство на инфективни агенси, јонизирачко зрачење и друго. (5)

Породилните повреди на очите најчесто настануваат при тешки породувања, особено при примена на форцепс или при невнимателни манипулации на медицинскиот персонал којучествува во породувањето. (5)

Во домашни услови, механичките повреди на окото може да бидат предизвикани со најразлични предмети, како што се: нож, ножици, игла и слично. При земјоделските работи, механички повреди на окото најчесто настануваат од механички средства, но последниве децении, поради сè поголемото усовршување и осовременување на агротехничките средства, нивниот број е во опаѓање. (6)

Повредите во сообраќајот, имајќи го предвид неговото сè поголемо секојдневно интензивирање, земаат голем данок во жртви и во инвалидитет. (1-3)

Во разни земји од светот, а посебно во развиените, значајно место заземаат и повредите кои настануваат при спортување и рекреација. Тенисот, голфот, кошарката, хокејот, боксот и разни други спортови, често доведуваат до големи оштетувања на окото. (6)

Јатрогените повреди, како, на пример, перфорација

на склерата при операција на страбизам, руптура на ретината при витректомија и слично, иако не се многу чести, секако треба да се спомнат. (6)

Епидемиолошки карактеристики и социјално-економски аспекти на повредите на окото

Последниве декади, светот ги препозна повредите на окото како значаен јавно-здравствен проблем, при што се посветува големо внимание на нивното истражување, со посебен осврт на нивното социоекономско влијание. (7)

Епидемиолошките карактеристики на механичките повреди на окото покажуваат варијации од општество до општество, од регион до регион, како и варијации во зависност од временскиот период. (7)

Со собирање и анализа на епидемиолошките податоци за настанување на механичките повреди на окото, може да се добие идентификација на трендовите и на ризик-факторите на средината. Овие информации, потоа, служат како база за дизајнирање и за имплементирање превентивни мерки. (8)

Во САД постојат регистри, кои се корисен и важен извор на информации за повреди на окото: NETS (National Eye Trauma System) – Национален систем за очни повреди и USEIR (United State Eye Injury Register) – Регистар на очни повреди на САД. Всушност, USEIR е најголемата светска база на податоци за тешки повреди на окото, формирана во декември 1988 година. (9)

Во светот, секоја година 55 милиони лица страдаат од повреди на очите. (10)

Во истражувањата на популационо ниво, процентот на монокуларно слепило како последица на повреда се движи меѓу 20% и 50%, а на билатералното слепило од 3,2% до 5,5%. (11)

Бројните спроведени студии за механичките повреди на окото покажуваат дека инциденцата на овие повреди е повисока во земјите во развој, во споредба со развиените земји. Истите студии покажуваат дека инциденцата во развиените земји е повисока во индустриските зони, во споредба со неиндустриските. (7,10,11)

Во светот, приближно 1,6 милиони луѓе се слепи поради повреди на очите, 2,3 милиони имаат билатерално намалување на видната острина, а 19 милиони унилатерално намалување на видната острина. Овие податоци укажуваат дека повредите на окото се

најчеста причина за унилатерално слепило. (10)

Податоците од многуте спроведените истражувања во разни држави се разликуваат поради различно дефинираните и дизајнирани студии, како и поради географските, економско-социјалните, демографските и општествените фактори. (6)

Мошне е тешко да се дефинираат индивидуалните последици од механичките повреди на окото, освен промената во квалитетот на животот, но според Американското здружение за повреди на окото (American Society of Ocular Trauma), економско-финансиските трошоци во САД се огромни. Над 65 000 повреди на очите кои настануваат при работа, доведуваат до отсуства од работа, до загуба на работни денови, до трошоци за лекување, намалени лични примања и намалување на општествениот бруто-производ во САД секоја година. Директното и индиректното чинење на повредите на окото знаат да достигнат и до милиони долари годишно. (8)

Зачестеноста, видот и последиците од повредувањето зависат од повеќе фактори, како што се: културното и технолошкото ниво на средината, организацијата и развиеноста на хигиено-техничката заштита на работата, степенот на развиеност и на достапност на здравствената служба, вонредните состојби, како што се војна, елементарни непогоди и слично. (6)

Превенција и рехабилитација на механичките повреди на окото

Превенцијата на механичките повреди на окото претставува сложен процес, бидејќи начините за нивното настанување и можните причинители се најразлични. (7)

Овој значаен, здравствен и социјален проблем треба да се третира на повеќе нивоа, во смисол на примарна, секундарна и терцијарна превенција.

Примарна превенција се состои во идентификување на ризик факторите (преку проучување на епидемиологијата на очните повреди) и воведување на мерки за нивното спречување. Голем дел од случаите може да бидат превенирани на едноставен начин, со релативно едноставни мерки. Целта на примарната превенција е информирање на населението за потенцијалните опасности за очите од најразлични предмети, спортови, играчки и сл., како и можните компликации и последици од механичките повреди на очите. За помасовна информираност на населението,

потребно е вклучување и на електронските и мас медиумите. Истовремено преку медиумите населението треба да се запознае за корисноста од носењето на заштитни средства, односно очила при спорт, во текот на производствениот процес и сл. (6)

Јавна здравствена едукација, агресивна примарна заштита и програми за превенција од повредите, законската легислатива - примена на законите за здравствена заштита, заштита при работа и сигурност на работно место. Редовни систематски прегледи, сервисирање на машините и добро осветлување во производството, се неопходни за спречување и намалување на бројот на овој вид на повреди. Неопходно е информирање на работниците за можните ризици на работното место и за неопходноста и корисноста од носењето на заштитни средства. (6,12)

Во сообраќајот задолжителното носење на сигурносни појаси, појачани предни стакла на возилата и воздушните перничииња, почитување на сообраќајните закони и правила, почитување на ограничувањето брзината при возење, не консумирање на алкохол и не возење во алкохолизирана состојба. (13)

Во однос на превенција на механичките повреди на очите во детската возраст препорачливо е секогаш да постои соодветна супервизија од страна на родителите или повозрасни лица при чувањето на децата, а нивното играње да биде со играчки соодветни на нивната возраст. (6)

Секундарната превенција се состои во брза, точна дијагностика, и соодветно лекувањето на веќе настанатата механичка повреда на окото. При тоа треба да се искористи целокупната расположлива дијагностичка апаратура во поставување на брза и точна дијагноза. Охрабрување на пациентите, внимателно следење и контролирање на пациентите со повреди на окото, се со единствена цел - зачувување на видот. (6)

Целта на терцијалната превенција е спречување на компликациите и рехабилитација од механичките повреди на окото.

Честопати механичките повреди на окото доведуваат до значително губење на видот. Како резултат на тоа, начинот на живот на пациентот значително може да се промени, како и можностите за враќање на старото работно место, или да се намалат можностите за вработување, доколку повредениот е невработен. Поради ова, многу е важно да се воспостави добар

однос меѓу лекарот и пациентот, да се избегне давањето „лажна“ надеж и да се советува пациентот што е можно поскоро во врска со евентуалното потенцијално, трајно оштетување на видот. (6)

Соодветната комуникација меѓу лекарот-офталмолог, пациентот и семејството е суштински дел во справувањето со тешки повреди на окото. Таа, пред сè, треба да се заснова на доверба, заради тековно креативно решавање на проблемите. Дури и кога не може ништо повеќе да се стори за повредените очни структури, со самата рехабилитацијата многу може да се постигне во подобрување на квалитетот на животот на повреденото лице. (6)

Рехабилитацијата треба да биде мултидисциплинарна. Кај овие пациенти треба да се спроведе психо-социомедицинска рехабилитација, која ќе има за цел да го обучи пациентот за ново настаната ситуација т.е. како најдобро да го користи остатокот од видот и што полесно негово психо-социјално интегрирање во општеството, како и професионално оријентирање. (6)

Според согледувањето на поголемите универзитетски центри во некои Европски држави како на пр. Германија, Велика Британија и Франција за психичка и социјална рехабилитација на лицата кои претрпеле повреда на окото, препорачуваат формирање специјално обучени тимови, кои вклучуваат офталмолог, психолог, психијатар и социјален работник, кои имаат за цел да го подготват повредениот за што полесно и побрзо враќање во нормален живот. (12)

ДИСКУСИЈА

Секогаш треба да се има на ум следново: „повреда на окото може да му се случи секому, во кое било време“. Повредите на органот за вид, а приори треба да се сфатат сериозно, да се проследат сите мандаторни дијагностички испитувања и превземат адекватни терапевтски процедури. (4)

Според Бирмингенската интернационална терминологија за трауми на око (BETTS), доколку постои комплетно раскинување на обвивките на окото, станува збор за целосни лацерантни повреди на окото. (12) Истовремено тие може да се пропратени со присуство на туѓо тело во некој од сегментите на очниот булбус. (4)

Лацерантните повреди може да бидат пенетрантни повреди, каде при повредата има една влезна рана,

или перфоративни повреди, кај кои заради големата кинетичка енергија на движечкиот објект постои и влезна и излезна рана, со или без присуство на туѓо тело во очното јаболко. (14)

Тапите трауми на окото истовремено може да доведат до раскинување на одредени структури на булбусот, поради наглото зголемување на притисокот во окото во антеро-постериорен правец, т.н. руптури на очниот булбус.

При контузионите повреди со помала јачина страдаат обично структурите на предниот сегмент на окото (како суфузија или лацерација на конјунктива, ерозии на епителот на роговицатаи сл.). (14)

Кај потешките контузиони повреди на роговицата можна е појава на стромален едем, присутен локално или дифузно, заради оштетување на ендотелните клетки. При тапите повреди често доаѓа до крварење во предната очна комора (хифема), резултат на крварење на структури на ирисот. Леќата е често инволвирана кај траумите на окото и повредите се однесуваат на нејзината положба или транспарентност. (6)

Повредите на постериорниот дел на окото најчесто не се изолирани, но овие повреди се и најчесто причина за намалување на видот или губиток на органот. Тапите повреди на очното јаболко во постериорниот дел често се пратени со крварење во витреалното тело, како резултат на повреда на цилијарните крвни садови. (6)

Речиси 90% од повредите на окото може да бидат превенирани со релативно едноставни мерки, како што се: подобра едукација, соодветно користење заштитни очила и отстранување на општите ризик-фактори. (6)

Се очекуваше дека новите технолошки процеси, усовршувањето на заштитните средства и на мерките во производството и надвор од него, подигањето на општата и техничката култура на луѓето, ќе доведат до намалување на општиот, а со тоа и на очниот трауматизам, но очекувањата не се постигнати. (6)

Потребно е пациентите да се едуцираат за корисноста од примената, односно од носењето заштита за очите, како и за правилното и редовно одржување на опремата. (7) Особено треба да се внимава на децата, кои секогаш треба да бидат под надзор од страна на повозрасни лица и/или на родителите.

И офталмолозите имаат одговорност и треба да придонесат во борбата за спречување на повредите

на окото, преку навремено идентификување на ризик-факторите. Овој придонес може да се состои во предупредувања за можните опасности од повреди на окото на ниво на индивидуа, па сè до иницирање на законски акти, со кои преку задолжителни, со закон пропишани постапки, ќе се влијае превентивно, како на индивидуално, така и на глобално популационо ниво. (6)

Голем дел од повредите при работа, исто така, може да бидат избегнати со носење заштитни очила. Во производството и индустријата треба да се води сметка машините со кои се работи да бидат исправни, редовно сервисирани, да има добро осветление и да се почитуваат определени заштитни мерки при работа со машините. (15)

Во спортот се препорачува носење очила со поликарбонатни стакла, со централна дебелина од 3 mm и истите да се поставени на лесни, удобни и приспособливи рамки за спортски активности. При хокеј и рагби, каде што може да настанат повреди и на лицето и черепот, не е доволно само носење заштитни очила, туку е потребно носење и на заштитни шлемови, изработени од метална мрежа или поликарбонат, кои ќе вршат заштита на главата и на лицето. (6)

Сообраќајниот трауматизам честопати е придружен и со повеќекратни повреди на повеќе делови од телото или на повеќе органи. Понекогаш, при овој вид трауматизам, може да биде присутна и повреда на обете очи. За намалување на овој вид трауматизам, се препорачува задолжително носење сигурносни појаси при возењето. Законското носење сигурносни појаси го намали бројот на очните повреди. (6,13)

Со модернизација на автомобилската индустрија и со воведувањето на воздушните перничича и засилените предни стакла на автомобилите, значително е намален овој вид трауматизам. Воздушните перничича, покрај тоа што може да бидат причина за минимална окуларна траума, сепак, го намалуваат ризикот од настанување повреда на очите за време на судир за 2,5 пати. (13)

Ниту една повреда на очите во Израелската војна не се случила по воведувањето на задолжителното носење соодветни заштитни очила за време на борба. Дури и носењето обични очила се покажало како корисно. (16,17)

Томас (Томас) во својата студија изнесува податок дека зачестеноста на повредите на окото на американската армија, за време на Јужнокорејската и Виетнамската

војна, се намалила за 40% по воведувањето задолжително носење за двемилитарски поликарбонатни очила. (18) Но сепак, најдобра превенција за воениот трауматизам е избегнувањето на војните.

Хан Ву (Han Wu) и сор., во најголемиот офталмолошки оддел во Кина, спровеле ретроспективна студија, од 1999 година до 2018 година, со цел да ги евидентираат ризик факторите за настанување на окуларна траума, кои доведуваат до отстранување на очното јаболко. Резултатите од истата покажале дека најчест тип на повреда кај мажите биле повредите поврзани со работа, односно повреда на работното место (49,7%), додека најчест тип на повреда кај жените биле повредите поврзани со домот (25,8%). Покрај тоа, мажите и недоволно образованите пациенти имале поголема веројатност да подлежат на енуклеација или евисцерација по окуларна траума. (19)

Третманот кај механичките повреди е ургентен, каде се значајни три временски периоди за обработка на рана, зависно од видот и степенот на повредата и тоа: примарна обработка на рана (третман во првите 24 часа) што има за цел да ја спречи инфекцијата, да воспостави интегритет на очните обвивки и нормализација на тонусот на очното јаболко; секундарна обработка (во период од 7-14 ден) која воглавно се состои од интервенција за задниот сегмент на окото и терциерна обработка, која се изведува дополнително, кај веќе формирани окуларни фибропролиферации, со цел ослободување на оптичкиот простор. (15)

ЗАКЛУЧОК

Најдобар начин за справување со повредите на окото е превенцијата. Повредата на окото најчесто не е случаен настан и групите каде што таа настанала треба да се таргетираат, за да може да се спроведе превентивна стратегија.

Воспоставување на регистар за тешки повреди на очите и во нашата држава е неопходно. Истиот ќе биде од круцијално значење и важен извор на епидемиолошки податоци, кои понатаму ќе служат како база за имплементариње и дизајнирање на превентивни мерки и креирање на здравствена политики, со крајна цел превенција на истите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Micovic V. Ocna traumatologija. Beograd: Srbolek. 1997:13-43.
2. Kuhn F. Ocular traumatology. Berlin Heidelberg New York: Springer. 2008:72.
3. Kuhn F, Pieramici JD. Ocular trauma. Principles and practice. Thieme. New York, Stuttgart, 2002: 15- 43.
4. Голубовиќ М, Трпевска Шекеринов Н, Нивичка Каева Ј. Механички повреди на очниот булбус. *Medicus*, 2018, 23(1): 37-43.
5. Omolase OC, Omolade OE, Ogunleye TO, Omolase OB, Ihemedu OC, Adeosun AO. Pattern of ocular injuries in Owo, Nigeria. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011; 6(2): 114-118.
6. Ѓошевска Даштевска Е. Епидемиолошки и клинички карактеристики на механичките повреди на окоото кај хоспитализирани пациенти на Клиниката за очни болести во Скопје. Докторска дисертација, Медицински факултет, Скопје, 2014.
7. Jafari KA, Anvari F, Ameri A, Bozorgui S, Shahverdi N. Epidemiology and sociodemographic aspects of ocular traumatic injuries in Iran. *Int Ophthalmol*. 2010; 30: 691-696.
8. Kuhn F. Ocular traumatology. Berlin Heidelberg New York: Springer. 2008:72.
9. <http://www.useironline.org/>
10. Oluyemi F. Epidemiology of penetrating eye injury in Ibadan: a 10 year hospitalbased review. *MEAJO*. 2011; 18(2):159-163.
11. Fea A, Bosone A, Rolle T, Gringnolo FM. Eye injuries in an Italian urban population: report of 10,620 cases admitted to an eye emergency department in Torino. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Feb; 246(2): 175-179.
12. Kuhn F, Morris R, Witherspoon DC, Mester V. The Birmingham Eye Trauma Terminology System (BETT). *J Fr Ophthalmol*. 2004; 27(2): 206-210.
13. Kuhn F, Morris R, Witherspoon C. Eye injury and the air bag. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995; 6(3): 38-44.
14. Pieramici D, Sternberg JP, Aaberg ST, Bridges JWZ, Capone JA, Cardillo JA, DeJuan JE, Kuhn F, Meredith TA, Mieler W, Olsen TW, Rubsamen P, Stout T (1997) A system for classifying mechanical injuries of the eye (globe). *Am J Ophthalmol* 123: 820-831.
15. Yu TS, Liu H, Hui K. A case-control study of eye injuries in the workplace in Hong Kong. *Ophthalmology*. 2004; 111: 70-74.
16. Belkin M, Treister G, Dotan E. Eye injuries and ocular protection in the Lebanon War. 1982. *Isr J Med Sci*. 1984; 20: 333-338.
17. Mansour AM, Zein WM, Sibai TA, Mehio-Sibai A, Ismail H, Orm SB. Comparison of domestic and war ocular injuries during the Lebanese Civil War. *Ophthalmologica*, 2009; 223(1): 36-40.
18. Tomas R, McManus JG, Johnson A, Mayer P, Wade C, Holcomb JB. Ocular injury reduction from ocular protection use in current combat operations. *J Trauma*, 2009 Apr; 6(4 Suppl): S99-103.
19. Wu H, Wang JY, Zhong XC, Shi X, Wu YH, Ye J. Ocular injury resulting in eye removal at a large tertiary care center in China. *Int J Ophthalmol*. 2020 Aug 18;13(8):1312-1317. doi: 10.18240/ijo.2020.08.19. PMID: 32821687; PMCID: PMC7387918.

EVAULIMI DHE MENAXHIMI I DHIMBJES SKROTALE

Ilbert Ademi¹, Majlinda Ademi²

¹Spitali i Përgjithshëm “Ferid Murad”, Reparti i kirurgjisë me urologji- Gostivar, Republika e Maqedonisë së Veriut;

²Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Universiteti i Tetovës, Republika e Maqedonisë së Veriut

*Corresponding author: Ilbert Ademi, MD, Primarius, Urologist; email:ylberademi@live.com

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 87-91

ABSTRAKT

Një nga dhimbjet më të padëshiruara për meshkujt është shfaqja e dhimbjeve në skrotum. Dhimbja skrotale është një term që përfshin një shumëllojshmëri të gjerë problemesh dhe shkakton siklet ose dhimbje në skrotum e cila shkaktohet nga vetë testisi ose organet e tij mbështetëse si epididimi ose duktus deferensi. Te meshkujt mund të paraqitet në çdo moshë, nga të posalindurit deri tek ato të moshuarit. Dhimbja mund të jetë akute ose kronike. Dhimbja akute skrotale (DhAS) është më e rënda dhe kërkon urgjencë për të bërë një dijagnozë të menjëhershme pasi pasojat mund të jenë fatale. Gjatë DhAS, disa momente janë shumë të rëndësishme, si marrja e një anamneze ose heteroanamnezë të mirë (nga njëri prind për fëmijë të posalindur ose një fëmijë të vogël), një egzaminim fizik i kujdesshëm dhe i mirëfillt të organeve gjenitale dhe të abdomenit dhe një egzaminim i mirë dijagnostik, në mënyrë që të marrim një vendim të mirë dhe të saktë për mënyrën e trajtimit. DhAS për urologun nënkupton një gjendje të ngjashme siç është abdomeni akut për kirurgun abdominal. Si shkaktarë më të shpeshtë të DhAS janë torzioni testikular, torzioni i apendiksit testikular, epididimo-orkiti akut dhe gangrena Fournier. Dhimbja kronike skrotale (DhSK) përkufizohet si dhimbje konstante ose intermitente që zgjat të paktën 3 muaj. Si shkaktarë njihen varikocela, hidrocela, spermatocele dhe tumorët testikular. Ky rivju ka për qëllim të vlerësojë literaturën në lidhje me diferencimet e rëndësishme dhe të zakonshme të DhAS me synim për t'u mundësuar mjekëve të mjekësisë primare që të vlerësojnë, dijagnostifikojnë saktësisht dhe ti udhëzojnë pacientët në emergjencë gjegjësisht te urologu.

Fjalë kyçe: torzioni testikular, torzioni i apendiksit të epididimit, epididimo-orkiti akut, gangrena Fournier

HYRJE

Skrotumiakut është një sindromë klinike që karakterizohet me paraqitje të dhimbjes së përnjëhershme në skrotum, shpesh të shoqëruar me ënjtje skrotale dhe shenja dhe simptoma të tjera lokale dhe sistemike. Ajo mund të jetë prezantimi fillestar i disa sëmundjeve duke përfshirë torzionin testikular, orkitin, ose epididimo-orkitin, hernin e inkarceruar ndërsa më rrallë, hematomën skrotale dhe tumorin testikular (1).

Një nga dhimbjet më të padëshiruara për meshkujt është shfaqja e dhimbjeve në skrotum. Dhimbja skrotale është një term që përfshin një shumëllojshmëri të gjerë problemesh dhe shkakton siklet ose dhimbje në skrotum, të shkaktuar nga vetë testisi ose organet e tij mbështetëse si epididimi ose duktus deferensi (2). Te meshkujt mund të

paraqitet në çdo moshë, nga të posalindurit deri tek ato të moshuarit. Dhimbja mund të jetë akute ose kronike. Dhimbja akute skrotale (DhAS) është më e rënda dhe kërkon urgjencë për të bërë një dijagnozë të menjëhershme pasi pasojat mund të jenë fatale. Gjatë DhAS, disa momente janë shumë të rëndësishme, si marrja e një anamneze ose heteroanamnezë të mirë (nga njëri prind për fëmijë të posalindur ose një fëmijë të vogël), një egzaminim fizik i kujdesshëm dhe i mirë i organeve gjenitale dhe të abdomenit dhe një egzaminim i mirë dijagnostik, në mënyrë që të marrim një vendim të mirë dhe të saktë për mënyrën e trajtimit (3). DhAS për urologun nënkupton një gjendje të ngjashme siç është abdomeni akut për kirurgun abdominal (4). Dhimbja kronike skrotale (DhSK) përkufizohet si dhimbje konstante ose intermitente që zgjat të paktën 3 muaj (5).

DhAS, pasi të dijagnostikohet, mund të trajtohet siç duhet me vendim për trajtim konservativ ose kirurgjikal. Komplexiteti qëndron në përdorimin e anamnezës, egzaminimit klinik dhe hetimeve në një kornizë kohore të kufizuar, për të identifikuar rrugën e duhur të menaxhimit (6).

Gjatë marrjes së të dhënave - anamnezë ose heteroanamnezë të DhAS duhet t'i kushtojmë vëmendje intensitetit dhe natyrës së fillimit të dhimbjes (a ka qenë e shpejtë, e papritur dhe e ashpër apo graduale), nëse ka qenë e njëanshme apo dyanshme dhe informata më e rëndësishme, e ajo është kohëzgjatja e dhimbjes, a ka zgjatur më pak ose më shumë se 8 orë. Gjithashtu duhet të merren të dhëna për çdo lëndim (traumë), infeksione të traktit urinar, kalkulozë renale, herni e inkarceruar etj (të dhëna diferenciale dijagnostike)(7).

Një moment shumë i rëndësishëm është egzaminimi fizik. Inspektimi i kujdesshëm i të gjithë abdomenit dhe të skrotumit (skuqja e skrotumit, hernia, regjioni inguinal ose femoral, nyjet limfatike, etj.) kërkohet për të përcaktuar pozicionin e të dy testikujve në skrotum. Palpimi i testisit duhet të jetë i kujdesshëm, nga i cili do të përfitojmë informacion për ndjeshmërinë e dhimbshme (shenja e Prehnit, pozitiv ose negativ), konzistencën dhe madhësinë e edemit, dhe në fund praninë e refleksit kremaster (Tabela 1.) (8).

	Symptoms	Signs
Testicular torsion	<ul style="list-style-type: none"> Sudden onset Severe pain Associated nausea and vomiting Associated trauma Possible abdominal pain 	<ul style="list-style-type: none"> Asymmetric, high-riding testis Negative Prehn's sign Absent cremasteric reflex
Epididymitis	<ul style="list-style-type: none"> Insidious onset Fever and rigors Lower urinary tract symptoms Relevant sexual history 	<ul style="list-style-type: none"> Indurated testis Tender upper pole of testis Positive Prehn's sign Intact cremasteric reflex
Torsion of the appendix testis	<ul style="list-style-type: none"> Gradual onset Moderate to severe pain Associated nausea and vomiting 	<ul style="list-style-type: none"> Localized tenderness to anterior testis 'Blue dot' sign

Tabela 1. Algoritmi i qasjes klinike të DhAS

Egzaminimi më i rëndësishëm dhe më i mirë gjatë dijagnostikimit të DhAS është ehosonografia me kolor Doppler të testiseve. Me ndihmën e kësaj metode dijagnostifikuese, në përqindje më të madhe vihet dijaqnoza e saktë dhe me atë sillet indikacioni për mënyrën e trajtimit të DhAS, pra nëse do të ketë nevojë për trajtim kirurgjik apo konservativ (9). Evaulimi për trajtimin e DhAS është dhënë në tabelën vijim (Tabela 2.)

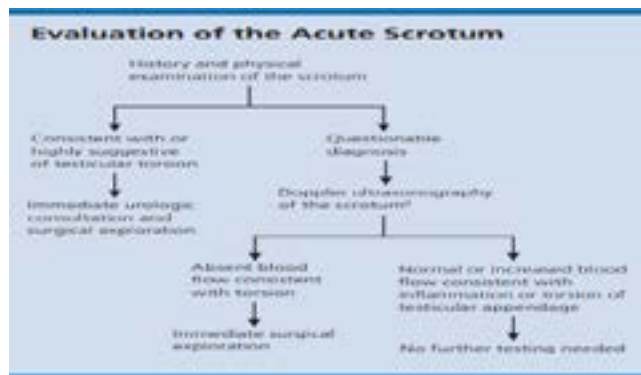


Tabela 2. Evaulimi i menaxhimit me DhAS

Shkaktarët më të shpeshtë të DhKS janë: varikocela, spermatocele, hidrocele dhe tumoret e testikujve.

Ndër shkaktarët më të shpeshtë të DhAS-së janë: torzioni (përdredhja) testikular, torzioni i apendiksit testikular, epididimo-orkiti akut dhe gangrena Fournier.

Torzioni testikular (TT) tregon një përdredhje të papritur të kordonit spermatik rreth boshtit të tij në skrotum (10) (Fig. 1). Më shpesh prek fëmijët dhe të rinjtë. Për shkak të rrezikut të ishemiisë dhe infarktimit të mundshëm të testisit, konsiderohet si rasti më urgjent urologjik. Përdredhja testikulare karakterizohet me dhimbje të papritur e njëanshme dhe të ashpër të testisit, e cila dhimbje mund të rrezatojë në pjesën e poshtme të barkut të shoqëruar me gërdi dhe të vjella. Të dhënat klinike përfshijnë një “testis me shalërim të lartë” dhe me një refleks kremasterik që mungon (11). Incidenca maksimale e torzionit të testisit është midis 12 dhe 18 vjet, por mund të ndodhë në çdo moshë, ndërsa mos harojmë e pa e përmendur, që është e zakonshme të paraqitet edhe tek fëmijët më të vegjël ose foshnjat me testikuj të pazbritur ose kriptorkizëm. Është vlerësuar se 1 në 4000 meshkuj nën moshën 25 vjeç mund të zhvillojnë torzion testikular (12).



Fig.1 Pamja anatomike e Torzionit testikular

Egzistojnë dy lloje të torzionit (Figura 2). Lloji i parë është përdredhja intravaginale, e cila ndodh në vetë tunikën vaginale dhe më shpesh shfaqet te adoleshentët dhe te të rriturit ndërsa lloji i dytë është përdredhja ekstravaginale, e cila shfaqet jashtë tunikës vaginale dhe më së shpeshti shfaqet tek të posalindurit (13).

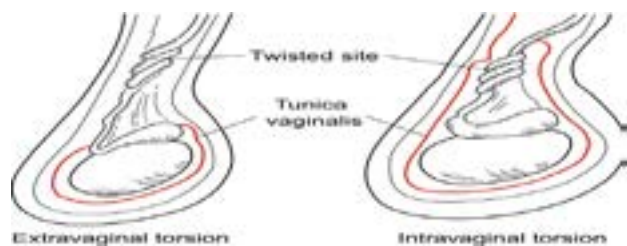


Fig.2 Ilustrim i torzionit ekstra dhe intravaginal

Në egzaminimin fizik, hemiskrotumi i testisit të prekur zakonisht është edematoz, mungon refleksi kremasterik, dhimbje e cila nuk zvogëlohet kur testisi ngrihet kah barku (shenja negative e Prehnit), testisi mund të jetë në pozicion horizontal. Diagnoza konfirmohet nga ekosonografia spektrale me kolor Doppler (Figura 3) ku merren të dhëna për mungesën e qarkullimit të gjakut (14).

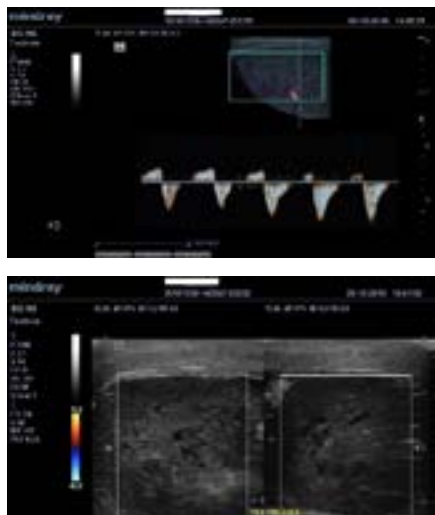


Fig.3 Ehosonografija me Doppler spektral dhe kolor

TT kërkon ndërhyrje të menjëhershme kirurgjikale brenda gjashtë orëve nga fillimi i simptomave për të parandaluar infarkt (për shkak të ishemisë) ose humbjen e testisit. Sa më tepër të humbet në kohë, gjasat për të mbijetuar testisi janë më të vogla (Tabela 1).

Time to Surgical Detorsion	% Testicular Salvage
0-6 hours	91.9%
7-12 hours	71.0%
13-24 hours	14.0%
More than 24 hours	0%

Tab.1 Mbijetesa testikulare bazuar në kohën e intervenimit kirurgjikal - detorkvimit

Gjegjësisht, bëhet eksplorimi i hemiskrotumit të afektuar dhe detorkvimi i menjëhershëm të testisit të rrotuluar në aksin e vet. Nëse ndërhyrja bëhet në 6-8 orët e para nga shfaqja e dhimbjes së parë të ashpër dhe pas përcaktimit të ngjyrës së errët ose blu-vjollcë në pak minuta fitohet një ngjyrë e kuqe e lehtë livide e cila më tej zbardhet,

mendojmë se testisi ka shpëtuar. Nëse mbrenda 15-20 minutave (edhe me ndihmën e fashës së ngrohtë) nuk arrihet “zbardhja” e testisit, kjo do të thotë se testisi ka pësuar infarkt për shkak të ishemisë së rëndë (mungesës së qarkullimi të gjakut) dhe ai hiqet d.m.th. bëhet orkiektomi (1) (Figura 4).



Fig.4 Pamje intraoperative të infarkt të testisit pas torzionit

Torzioni i apendiksit testikular (TAT) është shkaktari më i shpeshtë i DhAS-it te fëmijët meshkuj. Apendiksi testikular është i përfshirë në 91-95% të DhAS-it tek fëmijët e moshës 7-14 vjeç. Fotografija klinike është identike me TT. Megjithatë, echo kolor Doppleri nuk do të tregojë mungesë në vaskularizim si në TT, dmth sinjalet kolor do të jenë normale (njëlloj si në testisin normal), përveç se rreth epididimit mund të shfaqet ekogjeniteti i ndryshueshëm me mungesë të mundshme të kolor sinjaleve dhe shfaqje të mundshme të hidrocelës reaktive gjë që e vështirëson më tej diagnozën (15). Nëse jemi shumë të sigurt se bëhet fjalë për TAT, atëherë trajtimi do të jetë konservativ, pra nuk ka nevojë për ndërhyrje kirurgjikale. Vetëm një urolog i mirë dhe me shumë përvojë, bazuar në pamjen aktuale klinike mund të japë një indikacion për trajtim adekuat. Por nuk do të jetë e gabuar dhe do të ishte ideale nëse hemiskrotumi i prekur do të eksplorohej (16).

Epididimo-orkiti akut (EOA) tregon infeksion ose inflamacion të epididimit (farrëpërçuesit) dhe/ose

testiseve. Mund të shfaqet në çdo moshë, por më së shpeshti shfaqet tek adoleshentët por edhe në fazën parapubertale të meshkujve. Shkaktarët më të shpeshtë të infeksioneve janë bakteret (gonoreja, klamidia trachomatis, Escherichia coli, Mycobacterium dhe më pas viruset si mumps, adenoviruset, Epstein bar) dhe një entitet në vete është trauma (lëndimi) i testisit (17). Anamneza jep të dhëna për shfaqjen graduale të dhimbjes dhe zmadhimin e hemiskrotumit të testisit të prekur, ndërsa paralajmërues ka qenë shfaqja e dizurisë dmth vështirësi në urinim, temperaturë, shqetësim uretral, disa ditë më parë. Gjatë egzaminimit fizik, hemiskrotumi është hiperemik (i kuqërremtë), ndjeshmëri e dhimbshme e testisit, shenja e Prehnit është pozitiv (dhimbja zvogëlohet kur testisi elevohet kah abdomeni), refleksi kremaster është i ruajtur (Figura.5 a). Eho kolor Doppleri tregon sinjale të zgjeruara në vaskularitetin e testisit/epididimit dhe rajonit peritestikular (hipervaskularizim) (Figura 5.b) dhe kjo vërteton se bëhet fjalë për inflamacion të testisit dhe/ose organeve shoqëruese të tij (9).

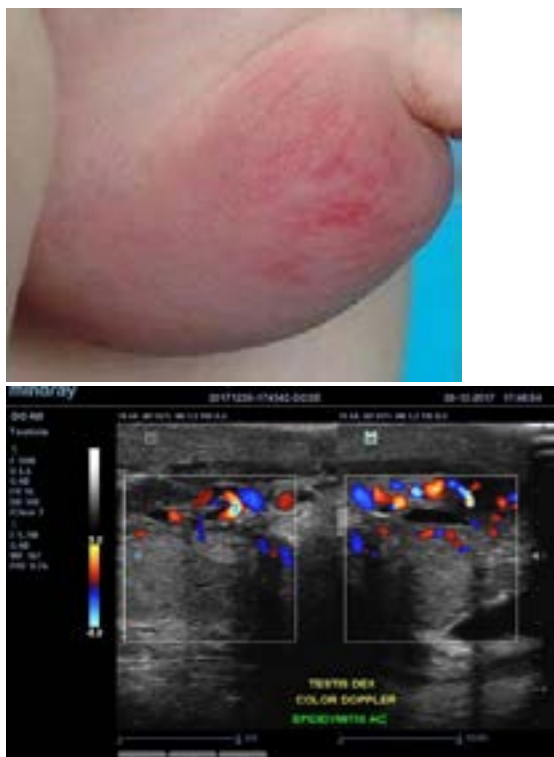


Fig.5 a) Pamje klinike të EOA dhe b) eho color Doppler i EOA

Për të konfirmuar shkakun duhet të bëhet urinokultura me antibiogram. Trajtimi është konzervativ, duke ordinuar një antibiotik të përshtatshëm sipas antibiogramit, suspension testiseve (elevacion ose ngritje te testiseve kah abdomeni), të ndikohet me të ftohtë

(kompresa të ftohta, ndonjëherë akull me ndërprerje për disa minuta), përdorimin e analgjetikëve dhe pushim të rreptë për 3-5 ditë në pozicion të shtrirë (18). Nëse epididimiti shkaktohet nga lëndimi (trauma), trajtimi është i ngjashëm. Megjithatë, në rastin e lëndimeve të testisit, ehosonografia duhet të sigurojë që testisi të mos ketë përçarje të tunika vaginalis ose të ketë gjakosje, gjë që mund të kërkojë trajtim kirurgjikal (1).

Gangrena Fournier karakterizon gjendje inflamatore të murit të skrotumit, që përfshin celulitin ose fasciitin (gangrenën). Përfshin një infeksion progresiv të shpejtë të indeve të buta të organeve gjenitale dhe i cili është kërcënues për jetën. Shoqërohet me gjendjet predispozuese, duke përfshirë perforacionin e uretrës dhe abscesin periuretral a më së shpeshti paraqitet te pacientët me imunitet të kompromituar ose diabetikët. Gjatë egzaminimit fizik, vërehet zmadhim difuz, trashje dhe eritemë të skrotumit, ijeve dhe murit të perineumit. Shihen pjesë nekrotike të zeza ose ekimotike të pranishme në lëkurën gjenitale. Në palpim ka krepitacione, një ndjesi të prekjës së një syngjeri, një ndjenjë kërcitjeje në brendësi të lëkurës që është shenjë se ka mikroorganizma që prodhojnë gaz në zonën e skrotumit ose në perineum (Figura 5).



Figura 6. Gangrena Fournier

Nëse kjo gjendje nuk trajtohet urgjentisht, në kohë shumë të shkurtë pacienti mund të hyjë në sepsë dhe të përfundojë fatal. Pacienti i tillë duhet të izolohet në një dhomë të veçantë (karantinë), duhet të kryhen menjëherë incizione të skrotumit dhe debridmente (heqja e indit nekrotik), të sigurohet drenimi dhe të përdoren antibiotikë me spektër të gjerë (19).

KONKLuzion

Një nga çështjet kryesore në menaxhimin e DhAS është nevoja për të rritur njohuritë e publikut për të. Referimi i hershëm i rasteve akute të skrotumit ka një rol kyç në menaxhimin e hershëm dhe të duhur të tij. Egzaminimi nga një urolog me përvojë mund të zvogëlojë dëmtimet

dhe pasojat e panevojshme të shkaktuara nga dijagnoza e vonshme ose e gabuar.

REFERENCAT

1. Barbosa JABA, Arap M. Acute scrotum: differential diagnosis and treatment / Escroto agudo: diagnóstico diferencial e tratamento. *Rev Med (São Paulo)*. 2018; 97(3):278-82.
2. DaJusta D, Granberg C.F, Villanueva C, Baker L.A. Contemporary review of testicular torsion: new concepts, emerging technologies and potential therapeutics. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6):10.1016
3. Günther P, Rübber I. The acute scrotum in childhood and adolescence. *Dtsch Ärztebl Int*. 2012;109(25):449-58
4. Moslemi M. K. Evaluation of acute scrotum in our consecutive. *International Journal of General Medicine* 2014:775-78
5. Malaguti S, A and Lund L. Gold Standard Care of Chronic Scrotal Pain. *Res Rep Urol*. 2021; 13: 283-288.
6. Boettcher M, Bergholz R, Krebs T.F, Wenke K, Aronson D.C. Clinical predictors of testicular torsion in children. *Urology* 2012;79:670-74
7. Drlik M and Kocvara R. Torsion of spermatic cord in children: A review. *Journal of Pediatric Urology* 2013; 9,259-266.
8. Gordhan Ch, G and Sadhegi-Nejad H. Scrotal pain: Evaluation and management. *Korean J Urol* 2015;56:3-11
9. Forrest A, Brahmhatt A, Dogra V. Decreased Blood Flow in the Testis: Is it Testicular Torsion? *American Journal of Sonography*; 2018: 1(13)|1
10. Pentyla S, Lee J, Yalamanchili P, Vitkun S, Khan SA. Testicular torsion: a review. *J Low Genit Tract Dis* 2001;5: 38-47
11. Riyad T. Ellati, Parviz K. Kavoussi, Terry T. Turner, Jeffrey J. Lysiak. Twist and Shout: A Clinical and Experimental Review of Testicular Torsion; *Korean Journal of Urology* 2009; vol 50, 1159-1167
12. Ringdahl E, Teague L. Testicular torsion. *Am Fam Physician* 2006;74:1739-43.
13. Cost N.G, Bush N.C, Barber T.D, Huang R, Baker L.A. Pediatric testicular torsion: demographics of national orchiopexy versus orchiectomy rates. *J Urol* 2011;185(6 suppl): 2459-2463.
14. Roth B, Giannakis I, Ricklin ME, Thalmann GN, Exadaktylos AK. An accurate diagnostic pathway helps to correctly distinguish between the possible causes of acute scrotum. *Oman Med J* 2018;33:55-60
15. Boettcher M, Bergholz R, Krebs TF, Wenke K, Aronson DC. Clinical predictors of testicular torsion in children. *Urology* 2012;79:670-74.
16. Lopez RN, Beasley SW. Testicular torsion: potential pitfalls in its diagnosis and management. *J Paediatr Child Health* 2012;48:E30-32
17. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
18. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009;79:583-87.
19. Auerbach J, Bornstein K, Ramzy M, Cabrera J, Montrief T, Long B, Trojian T.H, Lishnak T.S, Heiman D. Fournier Gangrene in the Emergency Department: Diagnostic Dilemmas, Treatments and Current Perspectives *Open Access Emergency Medicine* 2020;12 353-364

МОЖНИ КОМПЛИКАЦИИ ОД ФАКОЕМУЛЗИФИКАЦИОНА ХИРУРГИЈА НА КАТАРАКТА

Велковска Б.¹, Трпевска Шекеринов Н.^{1,2}, Петрушевска А.¹, Нивичка Ќаева Ј.^{1,2}, Шекеринов Д.³

¹Универзитетска Клиника за очни болести, Скопје

²Медицински Факултет, УКИМ, Скопје, Р. Северна Македонија

³ГОБ 8ми Септември, Скопје, Р. Северна Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 92-99

РЕЗИМЕ

Катаракта се нарекува заматувањето на природната леќа на човекот кое води до разсејување на светлината, замаглување и постепено намалување на видот. Таа во најчест случај е промена на структурата на леќата од возраста. Во механизмот на настанување покрај биохемиските промени во леќата кои настануваат со стареење, учествуваат и кокатарактогени фактори (системски болести, дијабет, белодробна инсуфициенција, хипертензија, изложеност на УВ зраци, лекови итн.).

Лекувањето на катарактата е единствено оперативно. Компликациите од хирургијата на катаракта се различни во однос на времето и опсегот на настанувањето. Воглавно се делат на: интраоперативни, непосредни или компликации кои се јавуваат доцна во постоперативниот период. Компликациите кои резултираат со намалување на видната острина се поретки со модерната технологија и факохирургијата, посебно кога се изведуваат од искусен фако-хирург.

Заклучок: Несомнено со напредокот на хируршката технологија и техники, операцијата на катаракта еволуирала во хирургија со мали инцизии, со брзо визуелно закрепнување, добри визуелни резултати и она што е најзначајно минимални компликации кај повеќето пациенти. Важно е да се напомене дека сите сегменти од оперативниот тек мора да се следат според претходно пропишани протоколи за изведување на катаракта, а пациентите да се опсервираат постоперативно во периодични интервали.

Клучни зборови: катаракта, факоемулзификација, хирургија, компликации

ВОВЕД

Катаракта (лат. Cataract-водопад) се нарекува заматувањето на природната леќа на човекот кое води до разсејување на светлината, замаглување и постепено намалување на видот. (1) Катарактата во најчест случај е промена на структурата на леќата од возраста. (1) Со тек на време стареат структурите на леќата, се менува составот на истата и таа ја губи прозрочноста, се намалува видот постепено. Ова е најчестиот облик на катаракта, врзан со возраста (сенилна). Но, покрај возраста како фактор за појава на катаракта, таа може да биде вродена (конгенитална),

резултат на удар (трауматска), резултат на воспаление на окоето (комплицирана) или поради присуство на друго основно заболување. (2) Во механизмот на настанување покрај биохемиските промени во леќата кои настануваат со стареење, учествуваат и кокатарактогени фактори (системски болести, дијабет, белодробна инсуфициенција, хипертензија, изложеност на УВ зраци, лекови..). (1)

Лекувањето на катарактата е единствено оперативно. Катарактата не може да се излечи со медицински лекови, очни капки, вежби или со користење на очила. Неопходно е хируршки да се отстрани природната

заматена леќа и да се замени со имплант (интраокуларна леќа), со која ќе се врати транспарентноста и ќе им се подобри видот. (1)

Компликациите од хирургијата на катаракта се различни во однос на времето и опсегот на настанувањето. Воглавно се делат на: интраоперативни, непосредни или компликации кои се јавуваат доцна во постоперативниот период. (2)

Всушност, компликациите кои резултираат со намалување на видната острина се поретки со модерната технологија и факохирургијата посебно кога се изведуваат од искусен фако-хирург. Бројни клинички студии потврдуваат дека најголем процент од компликациите припаѓа на руптура на задна капсула 1,5-3,5%; заедничките постоперативни компликации вклучувајќи и опацификации на задната капсула, корнеалниот едем кај 0,03-5,15%, клинички сигнификантен макуларен едем кај 1,2-3,5 % фрагменти од леќа кај 0,45-1,70 %. Преваленцата на ретиналните одлепувања се движи околу 0,14-0,90%, ендодталмитис 0,20%, дислокација на IOL 0,19-1,10 %. (3)

Корнеални компликации

-Корнеален едем

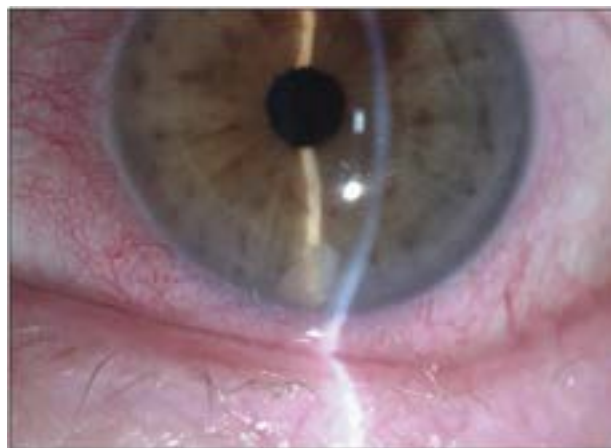
Стромалниот и/или епителниот едем може да се случи непосредно во постоперативниот период. (сл.1)

Инциденцата е повисока во очи со претходно постоечка корнеална ендотелна дисфункција, како кај Fuchs-овата дистрофија. (3) Едемот е најчесто предизвикан од комбинација на механички трауми, долготрајна хирургија, воспаление и покачен интраокуларен притисок (IOP) што ќе резултира со акутна ендотелијална декомпензација и со зголемување на корнеалната дебелина. Токсичните супстанции ненамерно внесени во предната комора, исто така може да предизвикаат акутна ендотелна дисфункција со дифузен кореален едем т.е. Toxic anterior segment syndrome (TASS). Мали нуклеарни фрагменти задржани во предната комора и ириодокорнеален агол може да придонесат за перзистентен фокусен корнеален едем. (4)

Едем од хируршка траума обично се решава целосно во рамките на 4-6 недели по операцијата. Значителен хроничен корнеален едем од губиток на ендотелни клетки резултира со булозна кератопатија асоцирана со намалена видна острина, иритација, чувство на страност, сензација, епифора и повремени инфективен

кератитис.

Во раните фази, корнеалниот едем може да се контролира со локални хиперосмотски капки, кортикостероиди и повремени терапевтски контактни леќи. Со тек на време, субепителните лузни може да се развијат што резултира со намалување на булозното формирање и непријатност. Намалената видна острина, рецидивен инфективен кератитис и симптоми на болка се можни индикации за потреба од пенетрантна или ендотелијална кератопластика. (5)



Сл. 1. Корнеален едем



Сл. 2. Булозна кератопатија

-Псеудофакна Булозна Кератопатија

Одредени типови интраокуларни леќи, посебно ирис-клип леќи (ирис-фиксиран леќи со оптик антериорно на ирисот) и флексибилни предно коморни леќи, се поврзани со зголемиот ризик од корнеална декомпензација. Ирис-клип доаѓаат во контакт со корнеалниот ендотел за време на движењето на очите.

Пациенти со постоечка корнеална ендотелна дисфункција, како Fuchs-овата корнеалната

дистрофија се изложени на поголем ризик за развој на постоперативен корнеален едем. Прогресивниот стромален едем на крајот доведува до булозна кератопатија. (сл.2) (1, 3)

- Инцизиони компликации

Соодветна инцизија, структура на рана и нејзино правилно затворање се значајни за редуцирање на интраоперативните и постоперативните компликации. (5)

Склерална, лимбална или чиста корнеална инцизија зараснува само 10% до нормалното ткиво за 1 недела, потоа 40% за 8 недели и 75-80% како нормално ткиво за 2 год. Оттаму и корелацијата дека несутуриран чист корнеален рез е можеби главниот фактор за зголемување на инциденцата на постоперативни “цурења” со инфлукс во предната комора како и зголемен ризик за појава на ендофталмитиси. (3)

Клинички знаци за пропуштање “leakage” вклучуваат намален вид, хипотонија, корнеални стрии, плитка предна комора, хифема, хоридални набори, хороидална ефузија, макуларен едем и едем на папилата на оптичкиот нерв.

Третманот вклучува профилатички топикални антибиотици, циклопегисици, инхибитори на продукција на очна водичка, намалување на кортикостероидната терапија, апликација на колагенска заштита или мека контактна леќа. Кај посериозни случаи со макуларен едем, хипотонија, пролапс на ирис, плитка предна комора важно е да се превземат посериозни мерки како хируршка репарација, т.е често е индицирано шиене на раната или препокривање со конјуктивален флап. (2)

- Индуциран астигматизам

Повеќето добро конструирани корнеални, лимбални или склерални инцизии со помалку од 4мм во ширина ќе индуцираат 1 диоптер постоперативен астигматизам, вообичаено изедначувајќи се со аксисот на инцизијата. (5) Поголемите инцизии блиску до корнеалниот врв или оние каде е неопходно сутурирање е поверојатно дека ќе индуцираат поголем астигматизам. Мора да се потенцира дека овој вид на постоперативна компликација е значително намален со воведувањето на фако-хирургијата. Имено по екстракапсуларната екстракција на леќа (ECCE методата) преку супериорна инцизија има до 2D астигматизам кој обично се намалува со тек на време или по отстранувањето на

конците (во интервал од 6-8 недели). (5)

-Термички компликации

При факоемулзификационата метода топлината се пренесува од сондата на корнеата поради одредени причини како: неадекватно ладење на фако типот поради несоодветно манипулирање со фако типот, многу тесна инцизија која оневозможува соодветно иригација по должината на вибрирачката сонда, при оклузија при иригација-аспирација сондата со вискоеластик или со содржина на леќата итн. Ризикот од оваа компликација може да се намали со употреба на повисок аспирационен проток и вакуум, пониско ново на ултразвучна енергија, примена на пулсен режим и кохезивен вискоеластик за време на процедурата кога веројатноста да се случи оклузија е голема. Доколку рожницата се замаглува за време на факопроцедурата и се намалува видливоста, хирургот може да примени друга техника.

- Корнеално топење (Corneal melting)

Кератолиза (keratolysis), стерилно топење на корнеата (melting), може да се случи по екстракција на катаракта. Најчесто е асоциран со постоечка абнормалност на солзниот филм кој произлегува суво око, Сјорген синдром или автоимуни заболувања, како ревматоиден артритис.

Тешко стромално топење се среќава и кај постоперативна употреба на топикални нестероидни антиинфламаторни лекови. Студии потврдуваат дека генеричката форма на diklofenak била најчесто во корелација, веројатно поради матричниот metalloproteinase индуцирана со solubilizer во локална форма.

Упорните епителни дефекти придружени со стромално распаѓање бараат интензивен третман со топикални лубриканти без конзерванс. Дополнителен третман за поттикнување на епителизација и запирање на стромално топење вклучува пунктиформна оклузија, терапевтски контактни леќи, тарзорафија, серум капки за очи (кој содржи епителен фактор на раст) и системски тетрациклини. (3) Доколку прогредира потребно е поставување на амнионска мембрана или ламеларна или перфоративна кератопластика.

-Toxic Anterior Segment Syndrome (TASS Sy.)

Одредени раствори кои се применуваат во тек на методата може да се токсични за корнеалниот ендотел и да предизвикаат привремено или постојано појава

на корнеален едем, се до сериозна интраокуларна инфламација т.н. TASS синдром, стерилен, неинфективен енд офталмитис.

Симптомите и знаците може да ги имитираат оние на енд офталмитис и вклучуваат болка, фотофобија, тешко намалување на видната острина, ексудација во предна комора повремено со хипопион, дифузен едем, неправилна и неактивна пупила. TASSy се презентира во рок од 12-24h, додека акутен инфективен енд офталмитис обично се развива 3-7 ден по операцијата на катаракта. Патолошките промени се ограничени на предната комора. Доколку постои сомневање за енд офталмитис следат дијагностички и терапевтски процедури според протоколите.

Покачен интраокуларен притисок

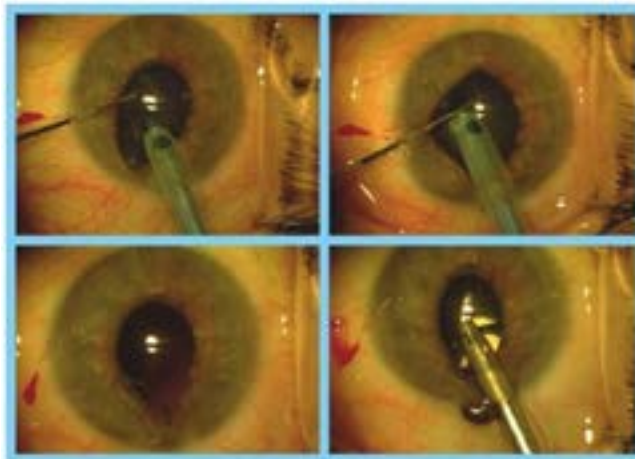
Порастот на интраокуларниот притисок (IOP) е чест по операцијата на катаракта. Обично е благ и само ограничен и не бара продолжена антиглаукоматозна терапија, но доколку има значителен и одржлив зголемен IOP треба навремено регулирање. (6)

Примената на хируршки гел како Ophthalmic viscosurgical devices (OVD) како хијалуронат задржан во окото по фако-интервенцијата често е одговорен за постоперативното покачување на IOP. Други причини за покачен IOP вклучуваат пупиларен блок, хифема, цилијарен блок, енд офталмитис, TASSy, фрагменти од леќа (факолитични или факоанафилатични реакции), ирис-пигментно ослободување, претходно постоечки глауком, употреба на кортикостероиди или периферни предни синехии. Подоцна може да дојде до сериозен секундарен глауком. (1, 3)

Интраоперативен Floppy Iris Syndrom

Кај пациенти кои земаат Tamsulozin (Flomax) или други системски 1-адренергични антагонисти за третман на бенигна простатична хипертрофија, пупиларната дилатација пред операцијата може да биде блага. Овие пациенти често покажуваат “флакцидна ирис строма” и се склони кон развој на прогресивно интраоперативната миоза и пролапс на ирис. Ова трио од наоди го карактеризира интраоперативниот “Floppy Iris Syndrom” (IFIS). (сл.3) (1, 2) Прекин на терапијата со 1-адренергичните антагонисти пред операцијата го намалува ризикот од IFIS, но компликацијата може да се развие и 1 месец или подолго по прекилот со истите. Бројни интраоперативни интервенции се предложени со цел да се намалат ефектите од IFIS, вклучувајќи ги режимите на максимална дилатација, интраокуларно

инјектирање на дилатирачки агенци, бимануелна микроинцизиони хируршки техники и внесување на високо кохезивен гел за «вискодилатација» на пупилата. Сепак некои пациенти пак ќе развијат миоза и/или пролапс на ирис интраоперативно. Во тој случај употребата на ирис ретрактори или пупиларни прстени како “Malyugin ring” за проширување ја одржуваат адекватната дилатација и стабилност на ирисот со цел да се заврши операцијата безбедно. (3)



Сл. 3. Floppy Iris Syndrom - IFIS



Сл. 4. Иридодијализа

-Иридодијализа

Иридодијализа е кинење на ирисот на својот корен или вметнување. (сл.4) Може да се случи интраоперативно како резултат на манипулација на интраокуларните ткива, при вметнување на Фако-типот или IOL. (5)

-Хроничен увеит

Кај некомплицирана фако процедура и по правилна примена на кортикостероиди или нестероидни антиинфламаторни капки повеќето очи се ослободени

од инфламација во постоперативниот период од 3 до 4 недели. Комплицираните случаи, кај поголема манипулација на интраокуларното ткиво, при руптура на задна капсула, губиток на витреус, може да имаат пролонгиран постоперативен тек. Почесто се јавува кај возрасни, хронични болни, дијабетичари, со претходна очна хирургија, кај псеудоексфолијативен синдром (PEX), при долготрајна примена на миотици, дисперзионен пигментен синдром итн.

Обично инфламацијата е во корелација со ниско патогените бактерии како *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Може да се јави незначително во ран постоперативен тек и немаат класичен наод на акутен енд офталмитис. Неделни или месеци по операцијата тие развиваат хроничен увеитис кој реагира различно на топикалните кортикостероиди. (3)

Остаточни фрагменти од леќата

Во текот на отстранувањето на леќата, леќините фрагменти може да останат во предно коморниот агол или во задно коморниот, зад ирисот или тие може да мигрираат во стаклестото тело ако настане зонуларна дехисценција или задно капсулна руптура. Фрагменти од леќата се среќаваат кај фако-хирургијата со 0,45-1,7% во сооднос од кај ECCE. (3) Пациентите развиваат различен степен на воспаление, во зависност од големината на фрагментот, од типот на леќиниот материјал, времето поминато од оперативниот зафат и индивидуалниот одговор на пациентот. Клинички знаци за присутни фрагменти од леќа вклучуваат увеит, покачен ИОП, корнеален едем и витреални опациитети предизвикувајќи длабока загуба на видот. (4) Кортикални маси од леќата не мора да бараат хируршка интервенција. Генерално, кортикалниот материјал подобро се толерира и има поголема веројатност да се реасорбира со тек на време отколку нуклеарниот материјал кој дури и во мали количини опстојува подолго и е поверојатно да поттикне значителна воспалителна реакција и покачен ИОП. Хируршка интервенција со цел да се отстранат остатоците од леќата е потребна во одредени ситуации.

Руптура на капсула

Доколку се случи капсуларна руптура за време на факоемулзификација нуклеарен материјал може да влезе во задниот сегмент. Први знаци за капсуларна руптура може да бидат ненадејно продлабочување на предната комора. Мала руптура на задната капсула во

текот емулзификацијата на јадрото може да води од потреба кон промена на хируршката техника, односно доколку поголем дел од јадрото остане, а капсуларната руптура е голема, во тој случај не треба да следат понатамошни обиди за факоемулзификација.

Во случај на поголема задна капсулна руптура или кога предниот витреусот е оштетен, се препорачува предна витректомија за отстранување на преостанатиот кортекс, а дури подоцна имплантација на IOL. Витреусната загуба за време на операција на катаракта е поврзана со зголемен ризик од ретинална аблација и енд офталмитис. (6)

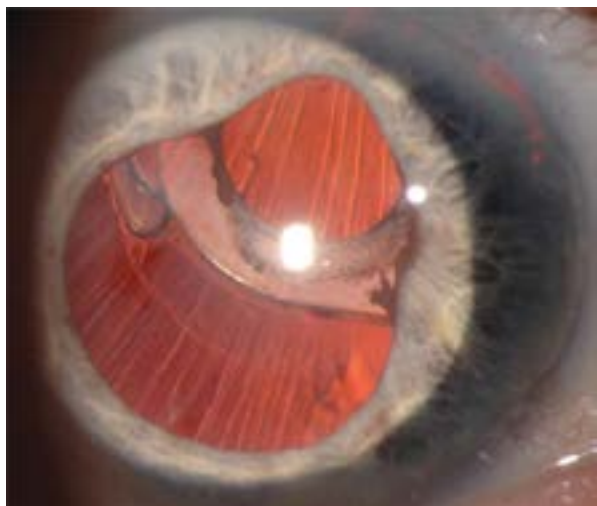
Пролапс на витреусот

Пролапс на стаклестото тело преку пупилата, резултира со руптура на предниот витреус за време на операцијата. Може да се случи како компликација на екстракција на катаракта со било која техника, а може да се случи со или без затворање на инцизијата. Влечењето на стаклестото тело може да доведе до ретинална пукнатина и последователно аблација. Присуство на витреус во предната очна комора може да доведе до хронично окуларно воспаление со или без придружен цистоиден макуларен едем (CME). Во тој случај инциденцата за појава на корнален едем и глауком е голема. (3)

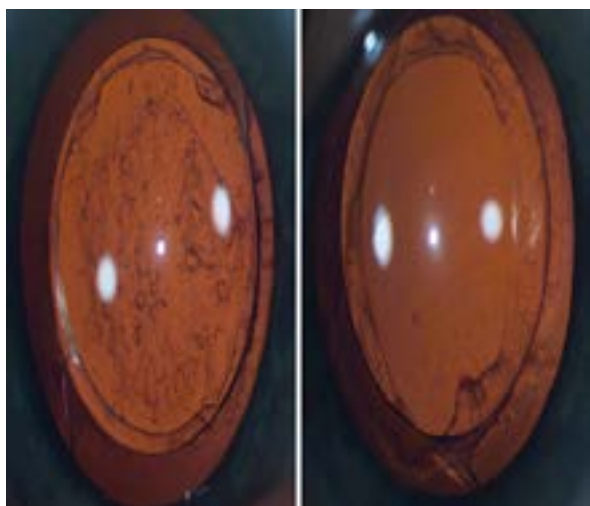
Компликации од имплантацијата на интраокуларна леќа (IOL)

-Децентрација и Дислокација на IOL

Инциденцата на оваа компликација кај фако-хирургија на катаракта без компликации изнесува 0.19 - 3.0%. (3) Интраокуларна леќа наменета за интракапсуларна фиксација е склона на децентрација или дислокација кога еден или двата хаптици се сместени во сулкусот. (сл.5) Доколку има несоодветна зонуларна поддршка, хирургот треба да се обиде да ја ротира IOL до позиција каде клиничките докази покажуваат доволно капсула и зонуларни влакна за поддршка на имплантот. (5)



Сл. 5. Дислокација на IOL



Сл. 6. Опацификација на задна капсула

Увеит-Глауком-Хифема синдром (UGH Sy.)

Синдромот на увеитис, глауком и хифема (UGH) прв пат е опишан во контекст на ригидна или затворена предна комора со IOL. Исто така може да се види и кај пациенти со задно-коморни леќи, при контакт помеѓу хаптикот од леќата и увеалното ткиво во задната комора. Класичниот тријаз или индивидуални елементи може да настанат како резултат на несоодветно IOL позиционирање, контакт меѓу имплантот и васкуларните структури или корнеалниот ендотел или дефекти во производството на имплантот. UGH Sy. може добро да реагира на терапија со циклоплегици, топикални антиинфламаторни и антиглаукоматозни капки. Доколу симптомите не се ублажат доволно со медикаментозната терапија, т.е. ако воспалението се заканува на ретиналната или корнеална функција мора да имаме во предвид и на отстранување на IOL. (5)

Грешна диоптрија на интраокуларна леќа (IOL)

Поставување на погрешен моќ на IOL е обично резултат на предоперативна грешка во аксијалното мерење на должината на око и кератометриските читања. Изборот на точна диоптрија на IOL е многу потешка кај пациенти кои се истовремено подложни на пенетрентна кератопластика, кај оние со силиконско масло во око и кај оние кои имале предходно рефрактивна хирургија. Офталмологот треба да преземе посебна грижа во изборот на IOL. На погрешна моќ на леќата треба да се сомневаме во почетокот на постоперативниот период кога некоригираната видна острината е послаба од очекуваната и тоа се потврдува со рефракција. (3)

Капсуларно заматување

-Задно капсуларно заматување

Генерално, најчестата компликација на операција на катаракта со помош на ECCE и факоемулзификацијата е заматување на непроменетата задна капсула. (сл.6)

За среќа, предно или задно капсуларната опацификација е подложна на третман со ЈАГ ласер капсулотомија. (5) Капсуларната заматеност произлегува од континуираната присутност на леќините епителни клетки кои остануваат по отстарнувањето на јадрото и кортексот.

Опацификацијата на секундарната мембрана е формирана од пролиферација на леќините епителни клетки, фибропластична метаплазија и депозиција на колаген. Овие клетки пролиферираат во неколку шаблони и на рабовите на предната капсула се придржуваат до постериорната капсула, се создава затворен систем од нуклеусни меур клетки (Wedl cells) што резултира со Soemmering прстен. Ако епителните клетки мигрираат надвор од капсуларната вреќа налик на рибини јајца т. н. „Elschnig pearls,“ се задржуваат на задната капсула. (6, 7) Анализата од повеќе клинички студии потврдува дека опацификација на задната капсула изнесува околу 28% за 5 год. (3)

-Предна капсуларна фиброза

Капсуларна фиброза е поврзана со заматување на предната капсула. Симптомите вклучуваат сјаење, посебно ноќе како резултат на природната мидријаза во темница или чувство на периферно заматување и замаглување. Третманот резервиран за симптоматски пациенти обично се состои од ЈАГ ласер предна капсулотомија за зголемување на предниот отвор на

капсулата. Оваа постапка се врши на начин сличен како ЈАГ лазер задната капсулотомија, со внимание да не настане дефокусирање предалеку постериорно и да се оштети основата на IOL. Во принцип, ткивото на предната капсула е потешко и бара повеќе ласерска моќ отколку за задната капсула. (6)

-Ендофталмитис

Ендофталмитис е “ретка”, но драматична компликација кој најчесто завршува со комплетно губење на видот и окото. Раната дијагностика и третман се есенцијални за крајниот исход. (6, 8) Големи ретроспективни студии потврдуваат на инциденцата на ендофталмитис по катарактна хирургија е во опсег од 0,04 - 0,22 %. Фактори кои го индицираат јавувањето се дијабетес, комплициран и пролонгиран оперативен зафат, губиток на витреус, руптура на задна капсула и цурење низ инцизијата.



Сл.7. а. Ендофталмитис (7 ден постоперативно)



Сл.7. б.Ендофталмитис од габичен инфект (1 месец постоперативно)

Се јавува во акутен и хроничен облик, авториот е поврзан со микроорганизми со слаба патогеност. Симптомите

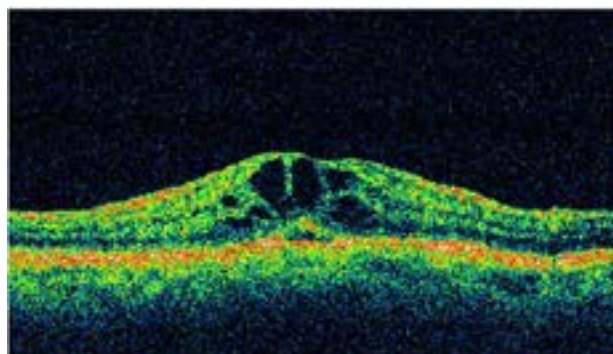
вклучуваат блага до тешка окуларна болка, губење на видот и фотофобија. Белег на ендофталмитис е воспаление на витреусот, но други знаци се: едем на капаци или периорбитален едем, цилијарна инјекција, хемоза, предно коморна реакција, хипопион, намалена видна острина, корнеален едем итн. (сл. 7) Воглавно се јавува 3-10 дена постоперативно, односно на 6-ти ден. Значителен процент 22% се презентираат во период од 2-6 недела постоперативно. (6, 8) Биопсија од предната комора и витреусот за потеклото на културата се примарни за терапискиот пристап во корелација со видната острина. (9)

-Ретинални компликации

Цистоиден макуларен едем

Цистоиден макуларен едем (СМЕ) е честа причина за намалување на видот после комплицирана, но и некомплицирани операции на катаракта (Irvine Gass синдром). (5)

Иако патогенезата на СМЕ е непозната, сепак заеднички насоки укажуваат на зголемена перифовеоларна капиларна пропустливост со акумулација на течност во внатрешниот нуклеарен и надворешен плексиформен слој. (3) СМЕ се дијагностицира со намалена видна острина, карактеристичен саќест изглед на цистичните простори во макула при офталмоскопирање, со флуоресцеинска ангиографија или со оптичка кохерентна томографија на задниот сегмент, за макула. (ОКТ). (сл.8) (6) Инциденцата на појава на СМЕ кај интактна задна капсула е исклучително многу мал.



Сл.8. ОКТ наод на СМЕ

Регматогена аблација на ретина

Инциденцата за ретиналната аблација е 2-3% по интракапсуларна екстракција (ICSE); 0,5-2,0% по ECSE и приближно 1% кај очи по претходна факоемулзификација.

Се јавува обично во тек на 6 месеци до 1 год. по

операција на катаракта или по задна капсулотомија. Предиспонирачки фактори се аксијална миопија (> 25 mm), возраст под 50 год, палисадна дегенерација на ретината, претходната ретинална руптура или аблација во окото кое се оперира, историја на ретинална аблација на другото око, и повеќе кај мажи. Присуството на било кој од овие фактори се индикација хирургот да биде повнимателен во разгледување на периферијата на ретината пред и по оперативниот зафат и да смета на евентуален третман на асимптоматските ретинални руптури предоперативно.

Присуството на интактна задна капсула ја редуцира инциденцата на ретинална аблација. Спротивно на тоа, комплицирана операција на катаракта со пукната задна капсула и загуба на витреус го зголемува постоперативниот ризик од ретинална аблација.

ЗАКЛУЧОК

Оперативниот зафат е единствен третман за решавање на катарактата. Несомнено со напредокот на хируршката технологија и техники, операцијата на катаракта еволуираше во хирургија со мали инцизии, со брзо визуелно закрепнување, добри визуелни резултати и она што е најзначајно минимални компликации кај повеќето пациенти. Важно е да се напомене дека сите сегменти од оперативниот тек мора да се следат според претходно пропишани протоколи за изведување на катаракта и да се следат постоперативно пациентите во периодични интервали. Типичниот тек на следење е на 1-ви, 7-ми ден, постоперативно и на 1 месец. Почести прегледи се препорачуваат во случај на компликација или невообичаени клинички исходи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basic and Clinical Science Course, Lens and Cataract; American Academy of Ophthalmology BCSC 2020-2021 series: Section 11 - Lens and Cataract. <https://www.aao.org/bcsc>.
2. Yanoff & Duker: Ophthalmology, 5th ed. 2018
3. William J. Fishkind, Complications in phacoemulsification avoidance, recognition and management, 1st ed. 2002
4. Kanski Jack J and Bowling B. Clinical Ophthalmology - A Systematic Approach 6th Edition 2007
5. Roger F. Steinert. Cataract Surgery, 3rd edition 2010
6. Kanski JJ, Bowling B. Clinical ophthalmology. 8th ed.

2015

7. Stanojevic Paovic A. Fiziologija oka, Beograd 2008
8. Chan E, Mahroo OA, Spalton DJ. Complications of cataract surgery. Clin Exp Optom. 2010 Nov;93(6):379-89. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00516.x. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20735786.
9. Stanojevic Paovic A. Uveitisi, Beograd 2008

EMBRYOLOGY, MORPHOLOGY, CLASSIFICATION AND SURGERY OF SYNDACTYLY

Ermira Hamzai¹, Djordje Dzokic², Elizabeta Mircevska Zogovska²

¹Clinical Hospital – Medical Faculty, University of Tetova, Tetovo

²University Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery - Medical Faculty, University Ss. Cyril and Methodius, Skopje

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 100-105

ABSTRACT

Syndactyly is considered abnormal connections of fingers. There exist different types of syndactyly that are presented during the development of the hand and arm. The main reason for this review is to provide a strong perspective on limb development and the molecular pathways starting from embryology. By analyzing the process deeply from the earlier phases like embryology- which is presented as a complete study of the life cycle of one organism, also by providing prenatal development and postal natal growth, our review will be closer to an effective evidence. Congenital anomalies in the literature review are considered rare cases, but lately, the number of newborns with congenital anomalies is increasing, and this fact leads us to ensure this necessary review and get prepared with more knowledge about the reasons for congenital anomalies, their development, types of congenital anomalies and their surgical treatments.

Congenital anomalies most of the time are known as birth defects, congenital malformations, or congenital disorders. With the development of technology, there is a possibility to identify congenital anomalies before birth by following the process of embryology, at birth or later in life during the development of the child.

The contribution of our review is at understanding the limb development and molecular basis that will provide opportunities and possibilities for early identification or diagnosis and adequate treatment. It will impact surgical treatments of congenital anomalies and also syndactyly treatments by improving hand functioning by helping the interconnections between the fingers.

Key words: Syndactyly, embryology, congenital anomalies, congenital malformations, congenital disorders.

INTRODUCTION

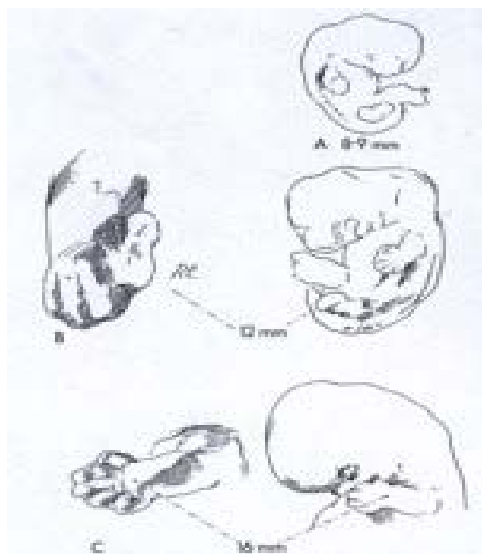
Congenital anomalies of the hand are a heterogeneous group of diseases with a still unclear etiology. Also, spears are still being broken among the authors as to whether they are congenital or hereditary diseases. A small number of congenital anomalies of the hand are a consequence of genetic disorders, a number of these anomalies are a consequence of external adverse influences, but most are a consequence of a complex interaction between genetic disorders and adverse external influences. The tragic incident with the sedative thalidomide in the 1960s in Western Europe, which was widely used in pregnant women and caused numerous upper extremity

malformations, as well as viral infections, radiation, hypoxia and uncritical drug use during pregnancy are classic examples of non-pregnancy. influence of external harmful factors on the fetus.

EMBRYOLOGY AND MORPHOGENESIS

To better understand the congenital anomalies of the hand, the embryogenesis of the upper limb must be known in detail. The development of the upper limb begins in the fourth week of gestation with the formation of lateral growths, which are ectodermal sacs filled with mesoderm. From the ectoderm the skin and its derivatives are formed, and from the mesoderm the muscles, bones

and tendons are formed, while the nerves and blood vessels originate from the central parts of the trunk. There is a strong dependence between the ectoderm and the mesoderm in the normal developmental phase of the upper extremity and this interdependence is called induction. By the end of the fourth week on the ventral side of the ectodermal lateral sacs there is a thickening that grows in the proximal-distal direction. By the end of day 37 the limbs are differentiated and the beginnings of the bony elements are observed. By the end of the sixth week, the muscles and other skeletal elements are formed. During this period, there is angulation of the upper extremities in the elbow and rotation of the arms towards the torso. Finally, by the end of the third month, the limbs are fully formed.



Picture Embryogenesis of the extremities. A-Embryo (8-9mm). B-Embryo (12mm), C-Embryo (16mm),



Figure Abnormal morphogenesis. Regressive changes (A & B). Progressive changes (C)

However, under the influence of various harmful

influences during embryogenesis, disorders of the ectoderm and mesoderm can occur, resulting in abnormal morphogenesis of the extremities. The reaction of the embryo to the harmful effects is the appearance of focal necrosis and hemorrhage of a certain part of the limb. Early focal necrosis (before the end of the fourth week) results in the absence of the entire upper limb, while focal necrosis in the fifth week results in the absence of one or both forearm bones, but the fingers are most vulnerable to focal necrosis because they have the longest morphogenesis. In conclusion we can state that abnormal morphogenesis includes two major groups of abnormalities:

Abnormalities resulting from progressive changes (multiple tissue) during upper limb morphogenesis: polydactilya, radius duplex etc.

Abnormalities resulting from regressive changes (less tissue) during upper limb morphogenesis: symphalangismus, brachydactilya, syndactilya, ectrodactilya, congenital rings etc.

CLASSIFICATION

There are numerous classifications of congenital anomalies of the upper limb, but the most commonly used classification is based on anatomical localization; anomalies in the shoulder and upper arm area, anomalies in the forearm area and anomalies in the hand and finger area. The most important anomalies are given in the following table;

Recently, the American and International Society of Hand Surgery have recommended the Swanson classification based on embryological features:

- Anomalies in the formation of parts of the hand: transverse and longitudinal (Talipomanus, Cleft hand, Phocomelia)
- Anomalies in the differentiation or separation of the parts: Synostosis, Syndactilia, Symphalangismus, Campodactilia, Clynodactilia, Athrogryposis, etc.
- Duplications: Polydactilia
- Overgrowth: Macroductilya
- Decreased growth: Hypoplasia, Aplasia
- Congenital constrictive grooves: Annular constriction grooves, rings
- General skeletal abnormalities and syndromes

The optimal time for surgery of these anomalies is still

a subject of controversy among the authors. Namely, there are authors who favor operative treatment in the first few months of life, but also authors who believe that surgery should be performed just before starting school. However, over time, the view has been accepted that for most congenital anomalies of the hand the optimal time for surgery is the period between the second and fourth year of life, but with occasional exceptions.

I. Malformations	
A. Failure in axis formation and differentiation – entire upper limb	
1.	Proximal–distal outgrowth Symbrachydactyly Transverse deficiency Intersgmental deficiency
2.	Radial–ulnar (anterior–posterior) axis Radial longitudinal deficiency Ulnar longitudinal deficiency Ulnar dimelia Radioulnar synostosis Humeroradial synostosis
3.	Dorsal–ventral axis Nail–patella syndrome
B. Failure in axis formation and differentiation – hand plate	
1.	Radial–ulnar (anterior–posterior) axis Radial polydactyly Triphalangeal thumb Ulnar polydactyly
2.	Dorsal–ventral axis Dorsal dimelia (palmar nail) Hypoplastic/aplastic nail
C. Failure in hand plate formation and differentiation – unspecified axis	
1.	Soft tissue Syndactyly Camptodactyly Trigger digits
2.	Skeletal deficiency Brachydactyly Clinodactyly Kimer's deformity Metacarpal and carpal synostoses
3.	Complex Cleft hand Synpolydactyly Apert hand
II. Deformations	
1.	Constriction ring syndrome
III. Dysplasias	
1.	Macroductyly
2.	Limb hypertrophy
3.	Tumorous conditions

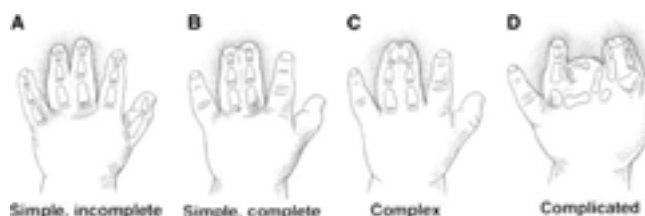
TYPES AND SURGICAL TREATMENT OF SYNDACTYLY

It is the most common congenital anomaly of the extremities. In this anomaly, a fusion occurs between two or more fingers. If it occurs familiarly, it is transmitted by an autosomal dominant gene. The reason is the absence of separation of the fingers as a consequence of the continuous development of the mesoderm and ectoderm. In addition to the genetic factor, the occurrence of

syndactyly is thought to be caused by external harmful factors, especially nutritional deficiencies. The fusion between the second and third fingers dominates, and is twice as common in men, which is explained by transmission through a simple dominant gene. There is one case of 2000-3000 births, they can be bilateral (about 40%), and in combination with syndactyly of the legs occur in over 30% of cases.

It can occur in combination with other congenital anomalies, ectrodactyly, brachydactyly or ring furrows, but also as part of certain syndromes; Poland's, Apert's and other syndromes. There are several types of syndactyly:

- “Single” syndactyly - when only two fingers are joined.
- Multiple syndactyly - when there is more than one fusion between the fingers; double, triple, etc.
- Simple syndactyly - it is a fusion between the fingers that consists only of skin
- Complete syndactyly - is a complete fusion between the fingers from the commissure to the tip
- Incomplete syndactyly - is a partial skin fusion between the fingers
- Complex syndactyly - is the most complex form in which in addition to the fusion of the skin there is also the fusion of other elements between two adjacent fingers: phalanges, nerves, tendons, blood vessels and nails. The most complex syndactyly with fusion of the bony elements between the fingers is part of Apert syndrome and is divided into three categories depending on how many fingers are fused.
- Complicated syndactyly is characterized by an abnormal bone structure inside the syndactyly with fusions, rudimentary bones, missing bones, abnormal joints and sometimes cross bones.

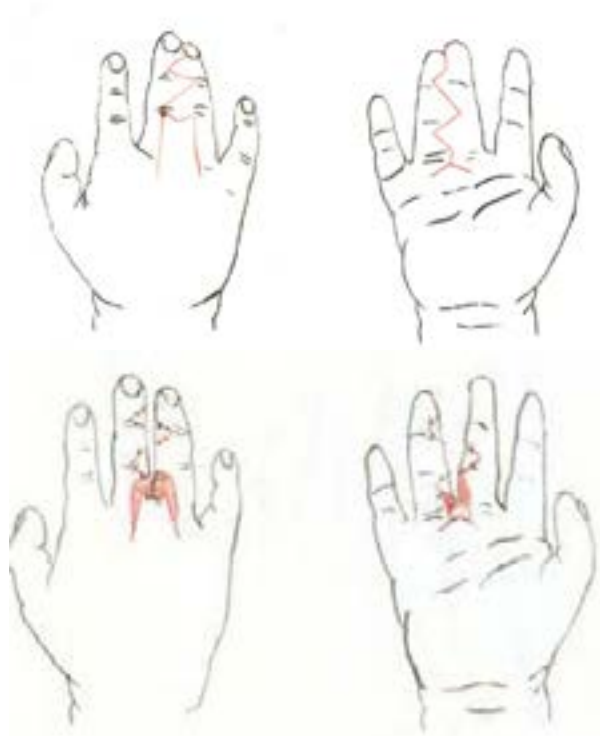


TREATMENT

The optimal time for surgical treatment of this congenital anomaly is the period between the second and fourth year of life, but some authors make exceptions here and operate sooner or later. The history of operative

techniques for syndactyly correction begins 160 years ago, when Velpey (1847) first devoted a chapter to syndactyly in his book. Since then, many authors have described their own techniques for correcting syndactyly, but generally accepted rules for operative correction of syndactyly are:

- Application of larger dorsal and smaller volar skin flap in the area of the commissure
- Application of “zig-zag” skin incisions during finger separation
- Use of full-thickness skin grafts taken from the inguinal region or the volar side of the wrist to cover secondary defects
- Proper postoperative immobilization
- Operates only on one side of the finger for preservation of the neurovascular bundle
- If all the fingers of the hand are joined, then in the first act the fusion between the index finger and the third finger and between the middle and little finger should be released, and in the second act six months later the fusion between the third and fourth finger should be released.



Picture - Preoperative drawing and planning of skin slices and “zig-zag” skin incisions (up), expected postoperative outcome.(down)



Figure - Single simple syndactyly between the third and fourth fingers (up) and post-operative finger separation condition (down)



Picture - Simple triple multiple syndactyly (up), after the first operation and separation of the index and fifth finger (down) and waiting for second separation 9 months later

between middle fingers.



Picture - Complicated syndactyly between the third and fourth fingers (up), radiograph findings (middle), after operative separation (down)

CONCLUSION

Syndactyly is one of the most common congenital differences in the upper extremity and can be classified as incomplete (soft tissue only, not extending to the tip), complete (soft tissue only, extending to the tip), complex (with distal bony union) or complicated (with more than only distal bone fusion).

Timing of surgery depends on the fingers involved and whether the syndactyly is cutaneous or not. In the simple

digit 3-4 syndactyly there is no hurry, while in the simple thumb-index syndactyly release is undertaken early. When bony fusion accompanies syndactyly (complex/complicated), these fusions should be separated early to prevent asymmetric growth if the fused fingers have different lengths.

Treatment of syndactyly should not only address the key points of adequate release but also in the least number of operations while minimizing complications. Release of syndactyly implicates separation of conjoined skin and subcutaneous tissue preserving integrity of the neurovascular bundles. Furthermore, conjoined ligaments and bands and existing sites of osseous union are divided.

REFERENCES

1. Dobyns JH, Doyle JR, Von Gillern TL, et al. Congenital anomalies of the upper extremity. *Hand Clin.* 1989;5(3): 321-342.
2. Upton J. Failure of differentiation and overgrowth. In: Mathes SJ, ed. *Plastic surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:265-322.
3. Bakrania P, Ugur Iseri SA, Wyatt AW, et al. Sonic hedgehog mutations are an uncommon cause of developmental eye anomalies. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1310-1313
4. Havlik RJ. Failure of differentiation of the human hand. In: Bentz ML, Bauer BS, Zuker RM, eds. *Principles and practice of pediatric plastic surgery.* St Louis: Quality Medical; 2008:1191-1231.
5. Dao KD, Shin AY, Billings A, et al. Surgical treatment of congenital syndactyly of the hand. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(1):39-48.
6. Tonkin MA. Failure of differentiation part I: Syndactyly. *Hand Cl* 2009;25(2):171-193.
7. Niranjana NS, Azad SM, Fleming AN, et al. Long-term results of primary syndactyly correction by the trilobed flap technique. *Br J Plast Surg.* 2005;58(1):14-21.
8. Hsu VM, Smartt Jr JM, Chang B. The modified V-Y dorsal metacarpal flap for repair of syndactyly without skin graft. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(1):225-232.
9. Jose RM, Timoney N, Vidyadharan R, et al. Syndactyly correction: an aesthetic reconstruction. *J Hand Surg Eur Vol.* 2010;35(6):446-450.
10. Frick L, Fraise B, Wavreille G, et al. Results of surgical treatment in simple syndactyly using a commissural

- dorsal flap. About 54 procedures. *Chir Main.* 2008;27(2-3):76-82.
11. Lumenta DB, Kitzinger HB, Beck H, et al. Long-term outcomes of web creep, scar quality, and function after simple syndactyly surgical treatment. *J Hand Surg Am.* 2010;35(8):1323-1329.
 12. Jones KL. Morphogenesis and dysmorphogenesis. In: Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations.* 6th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2006:783-795.
 13. Oberg KC, Feestra JM, Manske PR, et al. Developmental biology and classification of congenital anomalies of the hand and upper extremity. *J Hand Surg [Am].* 2010;35:2066-2076.
 14. Michael Tonkin and Kerby Oberg. Congenital hand I: Embryology, classification, and principles. In 3th ed. *Hand, Plastic Surgery. Volume Six: Hand and Upper Extremity;* 2014:526-547
 15. Steven E.R. Hovius. Congenital hand IV: Disorders of differentiation and duplication. In 3th ed. *Hand, Plastic Surgery. Volume Six: Hand and Upper Extremity* 2014: 603-633.

SOME CONSIDERATIONS ABOUT POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.

Anna Mandi ¹, Estela Muho ¹, Majlinda Naço ^{1, 2}, Haxhire Gani ¹, Agron Dogjani ^{3*}

¹Department of Anesthesia and Intensive Care in General Surgery, University Hospital Center “Mother Theresa”, Tirana, ALBANIA.

²Faculty of Medicine, University of Medicine, Tirana, ALBANIA.

³Department of Surgery, University of Medicine of Tirana, ALBANIA

*Corresponding author: Asc. Prof. Dr.Agron Dogjani, MD, Ph.D. FACS, FICS, FISS

Department of Surgery, University of Medicine of Tirana ALBANIA.

Email: agrondogjani@yahoo.com

Tel: 00355692056123

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 106-110

ABSTRACT

Postoperative nausea and vomiting (PONV) are disturbing and show adverse events in anesthesia and surgery. These effects prolong recovery time, delay patient discharge, and increase hospital costs. PONV is one of the 2 main disadvantages of general anesthesia after the surgery in the first 24 hours. The origin of postoperative nausea and vomiting after surgery performed under general anesthesia is not entirely clear, but it is probably multifactorial. PONV is influenced by the patient's own factors (age, gender, obesity, diabetes, pregnancy), preoperative (premedication, anxiety, diet), intraoperative (anesthetics, intubation, aerophagia, intraoperative dehydration, high doses of neostigmine, use of N₂O, time of surgery) and using of opiates. The effectiveness of various antiemetics has been studied for the prevention and treatment of PONV in surgical patients. Glucocorticoids are well known for their analgesic, anti-inflammatory, immune-modulating, and antiemetic effects. Ondansetron is the most prophylactic serotonin subtype 3 antagonists in our daily clinical practice for the prevention of PONV after surgery.

Keywords: anesthesia, dexamethasone, ondansetron, PONV.

INTRODUCTION

What is a PONV?

Postoperative nausea and vomiting (PONV) are a common problem after general anesthesia with an incidence 20-30% of all surgical patients. PONV remains a common cause of morbidity within 24 hours after surgery. The etiology of PONV is multifactorial, involving anesthetic agents, the type of surgery together with patient factors. This is a complex reflex involving multiple inputs via diverse receptor pathways which are integrated in the brainstem emetic center. [1] It is important to recognize

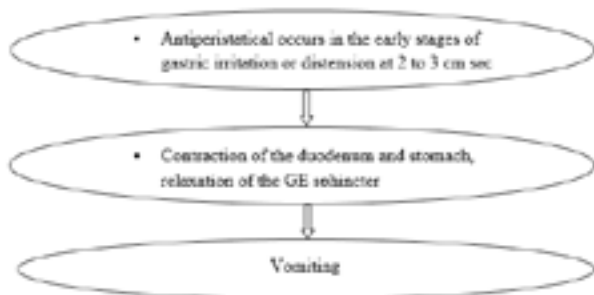
that nausea is a common complaint. Nausea is a subjective sensation usually described as a sensation that precedes vomiting, often patients feel as if they are ready all the time for vomiting. Conscious awareness of subconscious stimulation in an area of the medulla closely related to or part of the vomiting center. The known causes are :

- (1) Irritant impulses coming from the gastrointestinal tract
- (2) Impulses originating in the lower brain associated with motion sickness or
- (3) Impulses from the cerebral cortex to initiate vomiting

Vomiting is a specific physical event that results in the evacuation of gastric contents from the stomach and excreted through the mouth. In vomiting there is contraction of the abdominal muscles. These contractions generate the pressure gradient that leads to the evocation of the contents. Vomiting is a complex physiological process that includes both the voluntary and involuntary components. The process of vomiting stated in that line:

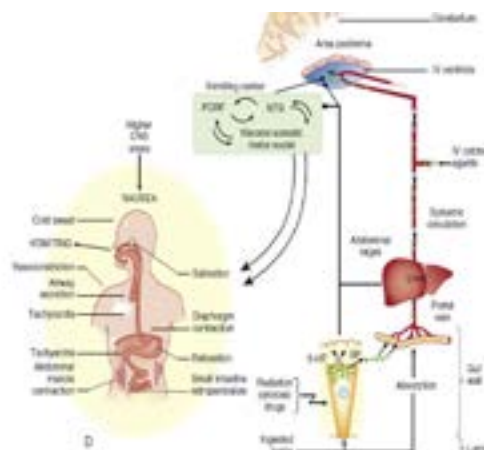
- 1) A deep breath,
- (2) Elevation of the hyoid bones and larynx to pull the upper sphincter of the esophagus,
- (3) Closing the glottis to prevent the flow of vomiting into the lungs,
- (4) Removal of the soft palate to close the posterior nares,
- (5) Strong contraction of the diaphragm together with simultaneous contraction of all the muscles of the abdominal wall,
- (6) Tightening of the stomach between the diaphragm and the abdominal muscles, increased gastric pressure.
- (7) The lower esophageal sphincter is completely relaxed,
- (8) Expulsion.[2, 3]

Figure 1 - The mechanism of vomiting



The vomiting center includes numerous control nucleus mostly in the reticular formation pontine and medullary but extending till to the spinal cord. Afferent inputs get from Cortex center, Cerebellum, apparatus vestibular, vague, and glossopharyngeal nerve. The motor impulses that cause vomiting are transmitted by Cranial nerves 5, 7, 9, 10, and 12: Vaginal and sympathetic nerves of the lower tract: Spinal nerves in the diaphragm and abdominal muscles

Figure 2 - Physiopathology of postoperative vomiting



According to literatures some receptors are involved in the center of the vomiting especially 5HT-3 Serotonin energy: D2-Dopaminergic: M1-Cholinergic: H1-Histaminic: Neurokinin NK1 and opioid. [4]

The most receptors lie in the trigger area: The receptors lie on the floor of the 4th ventricle, known as the postrema area, the stimulation of it leads to vomiting. The postrema area extends beyond the haemato-encephalic barrier. It can be stimulated by drugs or toxins that cross the barrier and can stimulate vomiting or stop them. The vomiting center in the brain has a lot of receptors for Dopamine, Serotonin, Opioids, Acetylcholine and Substance P. Stimulation of different receptors affects different modes of action which lead to appetite, but the final pathway appears to involve substance P. Vestibular system leads information in the brain through cranial nerves, nerve VIII (vestibulocochlear nerve). Plays a major role in motion sickness and Meniere's disease. It is rich in muscarinic, cholinergic and histamine H1 receptors. Motion sickness is a risk factor for PONV.

Enteric nervous system: The enteric and vagal nervous systems transmit inputs to the gastrointestinal tract. Irritation of mucosa of the gastrointestinal tract by chemotherapy, radiation, distension, gastroenteritis increased the release of Serotonin from enterochromaffin cells. Activation of 5-HT₃ receptors leads to impulses from the vagal afferent pathway ending in the dorsal part of the brain via the Nucleus Solitarius Tract. Cranial nerve 10 (Vagus nerve), which is activated when the pharynx is irritated leading to the gag reflex. CNS mediators come from visual images, psychiatric disorders, and stress from the brain center. Motor impulses that cause vomiting are transmitted from the center of the vomit by the nerve 5,7,9,10,12 of the cranial nerves to the upper

gastrointestinal tract, from the vagal and sympathetic nerves to the lower vagal tract, through the spinal nerves to the diaphragm and abdominal muscles. [5]

What are the risk factors for PONV?

There is a complex series of etiological factors where we mention here the most important: anesthetics, patient, surgery, postoperative condition. [2, 6] We can analyze first the factors related to anesthesia. We can count all: Taking volatile anesthetics over 2 hours: Use of N2O: Use of electrolyte solutions versus macromolecules: Use of opioids at the end of anesthesia and after it: Use of anticholinesterases for discouragement. And intravenous anesthetic agents are associated with different degrees of spice, especially thiopental natrum, etomidate are known to cause PONV. New agents like Propofol are less emetogenic. Using of inhaled anesthetic agents, we increase a lot the risk for PONV: Nitric oxide is known for its emetogenic effect first which is caused by stimulation of central opioid receptors, intestinal distension and increased pressure in the middle ear. Meanwhile, the new isoflurane, halothane, enflurane volatile agents, apart from the fact that they have a lower incidence, have no differences between them on clinical significance. Unstable anesthetics are the leading cause of PONV within the first two hours after surgery. The emetogenic effect is dose dependent. There are no differences between isoflurane, sevoflurane and desflurane. Replacement with propofol of an unstable anesthetic reduces the risk by about 19%. It is less emetogenic than volatile agents. The effects of N2O and volatile agents are additional (independent). Increasing the duration by 30 min increases the risk of PONV by 60%. Muscle relaxants themselves do not cause vomiting but their antidote as neostigmine is known to increase muscle tone thus increasing the risk for PONV. Opioids stimulate PONV stimulate chemoreceptors in the Trigger area in the Postrema Area.

Opioid saving strategies reduce the incidence of risk factors for PONV. [6-10]

The risk for PONV related with patient factors are: Sexy -Female (Adult women have a 2 to 4 risk than adult men.

This is related to female hormones and is especially pronounced during the luteal phase of the menstrual cycle):

Age- Children (The highest incidence is age 6-16 years. Also, children have 2 times higher risk than adults):

Non-smokers (Regular smokers are 1.8 times less likely to do PONVs than non-smokers):.

Previous history of postoperative vomiting:

Travel diseases: Obesity (adipose tissue mass serves as a warehouse for anesthetics that undergo redistribution emphasizing their negative effects as well as PONV). [7, 8]

An important role on risk of PONV played and factors related to surgery:

Extending the intervention:

Type of surgery: Gastric aspirations and placed of nasogastric tube: the type of surgery-Major abdominal surgeries and gynecological procedures: Laparoscopy, Cholecystectomy, Middle Ear Surgery, Thyroid Surgery, Plastic Surgery.

PONV in laparoscopy affect till 70% of patients and comes from insufflation of gas in the abdomen increases pressure on the vagus nerve [11].

The most emetogenic procedures are laparoscopy, adult strabismus surgery, middle ear surgery, tonsillectomy, adnexectomy.

Nausea and vomiting are among the main causes that bring the patient back to the hospital. They occur in 10-80% and are a worrying problem for the patient and the doctor.[12]

Apfel score

Apfel has proposed a simple scoring system to predict the incidence for PONV (tab 1)

Apfel Score to Predict PONV

Risk factors	Points
Female sex	1
Non-smoker	1
History of PONV/ motion sickness	1
Postoperative opioids	1
Total	0-4

Score	Probability of PONV
0 points	10%
1 point	20%
2 points	40%
3 points	60%
4 points	80%

Evidence	Risk factors
Positive overall	Female sex (B1) History of PONV or motion sickness (B1) Nonsmoking (B1) Younger age (B1) General versus regional anesthesia (A1) Use of volatile anesthetics and nitrous oxide (A1) Postoperative opioids (A1) Duration of anesthesia (B1) Type of surgery (cholecystectomy, laparoscopic, gynecological) (B1)
Conflicting	ASA physical status (B1) Menstrual cycle (B1) Level of anesthetist's experience (B1) Muscle relaxant antagonists (A2)
Disproven or of limited clinical relevance	BMI (B1) Anxiety (B1) Nasogastric tube (A1) Supplemental oxygen (A1) Perioperative fasting (A2) Migraine (B1)

PONV = postoperative nausea and vomiting; BMI = body mass index; MS = motion sickness.

Pharmacological treatment of PONV

First line of antiemetics divided in 3 groups: 1) Serotonin antagonists (ondansetron) 2) Corticosteroids (dexamethasone) 3) Dopamine antagonists (droperidol). These groups have similar effects in reducing PONV. They have different mechanisms of action and can be combined.

Serotonin antagonists, 5HT₃, which represent the class of drugs with the greatest power of antiemetic action. This class includes ondansetron, granisetron, dolasetron and tropisetron. To prevent postoperative vomiting, they are administered at the end of anesthesia at a dose of 4 mg ondansetron, or 0.5 to 1 mg granisetron intravenously. Ondansetron is used in chemotherapy to reduce nausea and vomiting. Plasma half-life 4 hours. Most effective when given at the end of the operation. It is the most effective antiemetic (GOLD STANDARD). Side effects: headache, constipation, QT prolongation

Corticosteroids, Dexamethasone, in addition to its anti-inflammatory and anti-inflammatory effects, also manifests good antiemetic action. Unlike other antiemetics, its action starts late, therefore its intravenous administration is estimated to be done not less than 1.5 to 2 hours before the end of the operation and extubation of the patient. The antiemetic dose is 4 to 8 mg. Recent studies are increasingly using higher doses of dexamethasone 8 mg IV than the minimum effective dose of 4 to 5 mg. A meta-analysis evaluating dose-dependent analgesic effects of dexamethasone found that doses > 0.1 mg / kg are an effective aid in multimodal strategies to reduce postoperative pain and opioid consumption. Methylprednisolone 40 mg IV is effective in preventing late PONV.

Droperidol, D₂-antagonist, Butyrophenone group, is known for its antiemetic properties, as well as other neuroleptics. The antiemetic dose is 0.5 to 1.5 mg at the end of the intervention. The plasma half-life is 3 hours. It has a disadvantage over other medications as it can delay the patient waking up after anesthesia, anxiety, dystonia, torsade de point

Neurokinin Antagonists Substance P binds to NK1 receptors found in vagal afferents in the gastrointestinal tract. Located near the center of vomiting

APREPITANT - the first drug approved for clinical use by the FDA. Superior to prevent vomiting but not nausea. Dose = 40 mg. 40-hour plasma half-life

Aprepitant is rarely used in PONV due to its high cost. The newest antagonist receptors are CASOPITANT and ROLAPITAN.

Second line of antiemetics:

Metoclopramide (primperan) is a widely used antiemetic. It is injected intravenously at a dose of 10 mg before the end of anesthesia. The dose may be repeated if nausea or vomiting occur.

Dimenhydrinate is an antihistamine like promethazine and cyclizine. It has a number of side effects such as drowsiness, dry mucous membranes, visual disturbances, urinary retention.

Scopolamine is a cholinergic antagonist commonly used in 'motion sickness' (driving, seasickness)

Antiemetic effects have and some substances such as: cholinergic, ephedrine, some antihistamines or generally neuroleptics. Due to the cardiovascular effects or inhibition of the CNS, their use remains very limited in anesthesia wards. Peripheral opioid antagonist reduce the severity of nausea in the late postoperative period without affecting the central analgesic effects of opioids. Alvimopan appears to work by reducing postoperative and opioid-induced ileus Opioid-induced intestinal dysfunction. The mean plasma propofol concentration associated with an antiemetic response was 343 ng / mL, which is much lower than the concentration range associated with general anesthesia (3-6 mcg / mL) or sedation (1-3 mcg / mL). Propofol, in small doses (20 mg as needed), can be used in TIVA therapy for induction and maintenance of anaesthesia. Antiemetic effects have and alfa 2 agonist with representant Clonidine and dexmedetomidine. They are significant but with a weak and short-lived effect as an anti-inflammatory effect.

CONCLUSION

What should you do in the future? From the information of literature and our experience we suggested first of all to determine who are the risk groups for PONV according to Apfel scoring system. The Apfel scoring system is worth for prophylactic antiemetic to patients at high risk for PONV. The health system all the time need from us to evaluate the cost-effectiveness ratio in PONV management strategies. We must stabilize in preanesthetic protocol all the factors that lead to increased risk for PONV. The anesthetists must determine which are the most effective antiemetic drugs used alone or in combination for prophylaxis together with the best treatment for PONV in patients with or without prophylaxis and the optimal dose and for prophylaxis.

COI Statement: This paper has not been submitted in parallel. It has not been presented fully or partially at a meeting or podium or congress. It has not been published nor submitted for consideration beforehand. All authors declare that there is no conflict of interest.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or nonprofit sectors. There are no relevant or minor financial relationships from authors, their relatives or next of kin with external companies.

Disclosure: The authors declared no conflict of interest. No funding was received for this study.

REFERENCE

1. C J Broomhead, Physiology of postoperative nausea and vomiting. *Br J Hosp Med*, 1995 Apr 5-18; 53(7):327-30.
2. L Veiga-Gil, J Pueyo, L López-Olaondo. Postoperative nausea and vomiting: physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. *2017 Apr*; 64(4): 223-232.
3. doi: 10.1016/j.redar.2016.10.001 Epub 2016 Dec 29.
4. Morgan, Mikhail, Murray. *Clinical anesthesiology*. fourth edition 2006. ISBN 0-07-110515-8.
5. Iliana Sweis, S. Sara Yegiyants & Mimis N. Cohen. The Management of Postoperative Nausea and Vomiting: Current Thoughts and Protocols. *Aesthetic Plastic Surgery* volume 37, pages 625-633 (2013).
6. Andromeda Linan-Rico, Fernando Ochoa-Cortes, Arthur Beyder. Mechanosensory Signaling in Enterochromaffin Cells and 5-HT Release: Potential Implications for Gut Inflammation. *front Neurosci*. 2016; 10: 564. Published online 2016 Dec 19. doi: 10.3389/fnins.2016.00564.
7. Dirk Rüsçh, Leopold H. J. Eberhart, Jan Wallenborn, Peter Kranke Dirk Rüsçh, Leopold H. J. Eberhart, Jan Wallenborn, Peter Kranke; Nausea and Vomiting After Surgery Under
8. General Anesthesia. An Evidence-Based Review Concerning Risk Assessment, Prevention, and Treatment *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(42): 733-41
9. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
10. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM: Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84: 6-10.
11. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004; 350(24):2441-2451. doi:10.1056/NEJMoa032196
12. G. Dewinter¹, W. Staelens, E. Veef, A. Teunkens, M. Van de Velde and S. Rex - Simplified algorithm for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a before-and-after study *British Journal of Anaesthesia*, 120(1): 156e163 (2018).
13. Cunningham AJ. *Yale J Biol Med*. 1998 Nov-Dec; 71(6):551-78. PMID: 10604786 Free PMC article. Review. Anesthetic implications of laparoscopic surgery
14. CAPT Heather King, PhD, CRNA, NC, USN. Preventing Postoperative Nausea and Vomiting During an Ondansetron Shortage. *AANA Journal*, April 2021, Vol. 89, No. 2 fq 161-167.
15. Jonathan Theriot; Harrison R. Wermuth; John V. Ashurst. Antiemetic Serotonin-5-HT₃ Receptor Blockers.

ХИРУРШКИ ТРЕТМАН НА DIGITUS QUINTUS VARUS BILATERALIS

Андријана Ѓорѓеска; Ѓорѓе Џокиќ; Томислав Јованоски; Маргарита Пенева; Христина Брешковска

ЈЗУ Универзитетска Клиника за Пластична и Реконструктивна хирургија

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 111-118

ABSTRACT

Introduction: Digitus quintus is a deformation characterized by dorsal subluxation of the proximal phalanx of the fifth finger, associated with adduction at the level of the metatarsophalangeal joint. It is a condition that can be treated with non-operative treatment at the beginning, but if there is no improvement of the condition one of the operative techniques is a next choice.

Case report: We presented to you a operated in our clinic according to the technique described by Zanoli on the both feet, with high satisfactory functional and aesthetic result.

Discussion: Digitus quintus deformation is very often and can affected everyday activities in young children. Both feet are involved in 25% of patients and family aggregation is common, although the cause of this condition remains unknown.

Conclusion: Osteoclysis, percutaneous tenotomy of the flexor tendon, capsulotomy, transfers of the tendon, rearrangement of the soft tissue or even amputation of the finger are operative intervention that can be used, but only if there is no way to correct this deformity with non-operative approach.

Keywords: overlapping fifth finger; digitus quintus, painful fifth finger,

ВОВЕД

Преклопениот петти прст на стопалата претставува вродена деформација која се карактеризира со дорзална сублуксација на проксимална фаланга на споменатиот прст со истовремена аддукција во ниво на метатарзофалангеалниот зглоб.⁽¹⁾ Најчесто е асимптоматска, но може да биде болна и да го оневозможи секојдневното функционирање како кај децата така и кај возрасните. Педијатрскиот преклопен петти прст често се корегира со нормална амбулација и лекарите треба да интервенираат само ако опстојува како симптоматска деформација. Неоперативниот третман подразбира: оптимизација со прерамки, сплентирање и модификација на чевли. Хируршка интервенција, вклучувајќи остеозида, перкутана тенотомија, капсулотомија,

синдацилизација, преуредување на ткивата, трансфери на тетиви, фалангектомија и ампулација на прстите се индицирани само по оптимизација на помалку инвазивни мерки.⁽²⁾⁽³⁾

Истотака, се чувствува деформација на потпокривањето на петтиот прст (или «кадривиот» прст) како вродена. Во повеќето случаи, потценувачкиот петти прст на стопалото е забележан од родителите и членовите на семејството рано во детството. Проксималната фаланга кај подножните прсти е во варусна метатарзофалангеалниот зглоб со флексија. Не е невообичаено да постои ротациона несогласување (супинација / изговор) како што е проценето од ноктите. Слично на прстите што се преклопуваат, педијатрските подвлакности обично корегираат со уверување и бенигна занемарување до возраст од 6

години.(4) Интервенцијата е оправдана во услови на постојана болка и тешкотии при обувки. Сместувачките чевли, апсорбирачките перници и функционалната модификација се носителите на неоперативното опоравување. Оперативната интервенција може да се состои од остеотомиа, перкутана флексорска тенотомија, капсулотомија, преуредување на ткивата, трансфери на тетиви, отстранување на симптоматските поттици, остеотомии и ампутација. (5) По исцрпниот преглед на објавената литература, јасно е дека деформитетите на петтиот прст (без оглед дали се преклопуваат или се преклопуваат) не се опширно проучени. Нема третман со златен стандард. Потребни се потенцијални истражувања со употреба на поголем број на пациенти со детална метрика на исходот. Хирурзите треба внимателно да ја прилагодат планираната оперативна техника со проценка на степенот на преклопувањето на малиот прст преку четвртиот, како и субјективните и објективните пречки.

Само неколку од оперативните процедури го исполнуваат овој критериум. Една од нив е и транспозиција на дисталниот дел од долгиот екстензор за абдуктор на малиот прст, Оваа техника за прв пат била опишана од Lapidus (1942), и доработена од страна на Zanolì I Negri (1959), попозната денес како “Zanolì техника “. Оваа техника ја применивме и во нашиот прикажан случај. (7)



Цртеж 1. Засек на кожата во форма на S дорзално од ниво на проксимална фаланга на четвртиот прст во четвртиот интердигитален простор кон надворешната страна на петтата метатарзална коска. Ако е потребна и метатарзална остеотомија, пристапот е зголемен во проксимална насока.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Се работи за пациент, девојче на 12 годишна возраст, примена на нашата клиника на 27.09.2017 год, со цел оперативен третман на состојбата која ја има од раѓање.

По направните анализи, како и детална анализа на претходно неуспешниот конзервативен третман, поставена е индикација за хируршка реконструкција според техниката на Zanolì како најсоодветна во овој случај, според клиничкиот преглед и добиените резултати од направената радиографија на двете стопала.

За полесно следење на оперативните постапки даден е паралелен приказ на оперативната техника и нејзината примена кај нашата пациентка, прво на преклопениот мал прст на левото стапало а потоа и на десното стапало.

Клинички наод и индикација за оперативен третман (Слика 1 и 2), планирана и маркирана инцизија за оперативниот пристап (Слика 3 и 4), според објаснување на цртеж 1.



Слика 1.



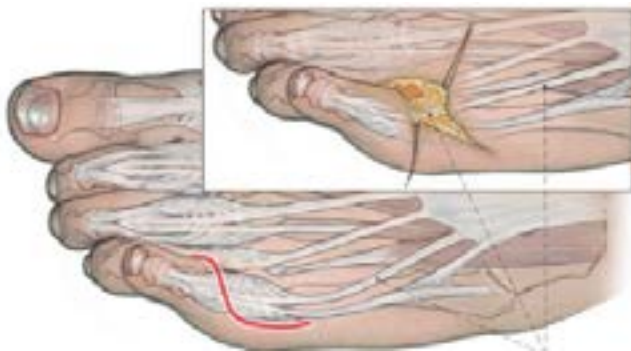
Слика 2.



Слика 3.

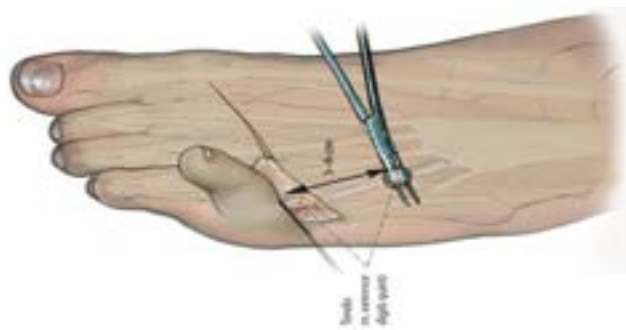


Слика 4.



Цртеж 2.

Поткожно препарирање со презервација на терминалните гранки на суралниот нерв (страничен) и страничната гранка на површниот перонеален нерв. Приказ на тетивата на *m. extensor digiti quinti* и ослободување на тетивата до средниот дорзален дел на стапалото.



Цртеж 3.

Ослободување на тетивата на *m. extensor digiti quinti* од најмалку 5-6cm должина кон проксимално каде се планира тенотомија, преку нов засек на кожа во линија на протегање на тетивата.

Примена на техниките опишани на цртеж 2 и 3 на левиот преклопен мал прст на слика 5 и слика 6.



Слика 5.



Слика 6.



Цртеж 4. Идентификација на метатарзофалангеалниот зглоб на малиот прст и попречно засек на капсулата на зглобот од медијално и дорзално. По оваа постапка, треба да биде можно да се помести малиот прст во положба на валгус без отпор. Мобилизација на тетивата на *m. extensor digiti quinti* до нивото на средната третина од проксималната фаланга. Зајакнување на делот од слободна тетива со нишка од монофиламент. Со тапа подготовка, се воведува тетивен извлекувач од латералната страна (на ниво на метатарзофалангеалниот зглоб) и под споменатиот зглоб во медијална насока, се фаќа пресечениот крај на тетивата и се протнува под средна фаланга и се извлекува странично. Алтернативно, тетивата исто така може да се трансферира и низ коскен канал направен низ дијафизата на проксималната фаланга од дисталниот медијален до проксималниот латерален крај.

Примена на техниката опишана на цртеж 4 на слика 7, слика 8 и слика 9.



Слика 7.



Слика 8.



Слика 9.



Цртеж 5.

Транспонирање на тетивата странично. Со нежно препарирање на поткожното ткиво, лесно се визуализира апонеуроza на *m. adductor digiti quinti*.

Ако мускулот на абдукторот е отсутен или е премногу слаб, транспонираната тетива се фиксира на страничната капсула на метатарзофалангеалниот зглоб или направете транскоскена фиксација на нивото на петтата метатарзална коска.

По завршената примена на техниката опишана во цртеж 5, кожна сутура и дренажа (горе на слика 10 и 11), компарација меѓу оперираната лева страна и неоперираната десна страна (долу на слика 10 и 11)



Слика 10.



Слика 11.

Продолжување на оперативниот зафат на десниот преклопен мал прст според истата оперативна техника претходно опишана (слика 12,13,14 и 15).



Слика 12.



Слика 13.



Слика 14.



Слика 15.

Постоперативен резултат на обете оперирано стапала, успешна реконструкција (слика 16 и 17), контрола по две недели од операција (слика 18 и 19) како и контрола после 3 месеци од оперативниот третман (слика 20 и 21).



Слика 17.



Слика 16.



Слика 18.



Слика 19.



Слика 20.



Слика 21.

ДИСКУСИЈА

Преклопување на петтиот прст е честа вродена деформација кај децата. Деформитетот често пати е придружен со деформитети на рацете или со невролошки абнормалности. Во некои случаи постои и дистрофија на ноктите или хипоплазија на прстите. Кај некои пациенти има и коскени деформитети, како што е валгус на 5 метатарзален зглоб.

Причина за овој вроден деформитет е непозната. Честа е семејна агрегација, а кај околу 25 % од пациентите засегнати се двете страни.

Неретко, клинички се манифестира со болки кои го оневозможуваат секојдневното функционирање кај децатац и возрасните.

Се корегира со нормална амбулација, интервенцијата е неопходна само ако опстојува симптоматска деформација.

Конзервативниот третман подразбира оптимизација со прерамки, сплантирање и модификација на чевли. Во 25 % од случаевите, конзервативниот третман довел до задоволувачки дефинитивни резултати.

ЗАКЛУЧОК

Хируршките техники кои се применуваат во лекување на ова заболување опишани се во долу наведената табела.(6)(8)(9)(10) Ние се одлучивме за хируршка реконструкција според техниката на Zanolì. Техника која бара добро познавање на анатомските структури и внимателно работење поради осетливоста на анатомските елементи.

Tab. 1 Established surgical procedures for symptomatic, flexible digital contractures, talipes equinovarus deformity

	skin	Tendon of the 5 th metatarsal digit insertion	Base joint	Heelbone
Tendon slip release	✓ (16)	-	-	(16, 18)
Tendon slip reinsertion	○ (16, 18)	-	-	(16, 18)
	○ (16)	Tendon	Arthrolysis	(8)
	○ (16)	Arthrolysis	Arthrolysis	(17)
Tendon slip release	✓ (16)	Tendon	Arthrolysis	(8, 9, 18)
Arthrolysis	✓ (16)	Tendon	Arthrolysis	(17)
Tendon slip release	○ (16)	Resection of the long tendon	Arthrolysis	(14)
	-	-	Arthrolysis	(19)
Tendon slip release or Zanolì	-	Tendon to the articulation of 5 th metatarsal	Arthrolysis	(11, 20)
Arthrolysis	-	-	Resection of the heel (8, 18)	
Arthrolysis	-	-	○ (16)	

Tab. 1 Established surgical procedures for symptomatic, flexible digital contractures, talipes equinovarus deformity

	skin	Tendon of the 5 th metatarsal digit insertion	Base joint	Heelbone
Tendon slip release	✓ (16)	-	-	(16, 18)
Tendon slip reinsertion	○ (16, 18)	-	-	(16, 18)
	○ (16)	Tendon	Arthrolysis	(8)
	○ (16)	Arthrolysis	Arthrolysis	(17)
Tendon slip release	✓ (16)	Tendon	Arthrolysis	(8, 9, 18)
Arthrolysis	✓ (16)	Tendon	Arthrolysis	(17)
Tendon slip release or Zanolì	-	Resection of the long tendon	Arthrolysis	(14)
	-	-	Arthrolysis	(19)
Tendon slip release or Zanolì	-	Tendon to the articulation of 5 th metatarsal	Arthrolysis	(11, 20)
Arthrolysis	-	-	Resection of the heel (8, 18)	
Arthrolysis	-	-	○ (16)	

РЕФЕРЕНЦИ

1. Winell, J. J., & Davidson, R. S. (2020). The foot and toes. In R. M. Kliegman MD, J. W. St Geme MD, N. J. Blum MD, Shah, Samir S., MD, MSCE, Tasker, Robert C., MBBS, MD & Wilson, Karen M., MD, MPH (Eds.), Nelson textbook of pediatrics. Retrieved January 29, 2021, from <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323529501006945>

2. Green, A., M.D. (2020). The pediatric foot and ankle. *Pediatric Clinics of North America*, 67(1), 169-183. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2019.09.007>

3. Ricco, A. I., Richards, B. S., & Herring, J. A. (2014). Disorders of the foot. In J. A. Herring MD (Ed.), *Tachdjian's pediatric orthopaedics* (pp. 761-883). Retrieved January 19, 2021, from <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9781437715491000234>

4. Management of foot deformity in children* Jiro Machida a, *, Yutaka Inaba b, Naoyuki Nakamura a a Department of Orthopaedics, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4, Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama, 232-8555, Japan b Department of Orthopaedics, Yokohama City University, Japan *Journal of Orthopaedic Science* 22 (2017) 175e183

5. Thompson GH. Gait disturbances. In: Kliegman RM, ed. *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996:757-778.

6. Wainwright AM, Auld T, Benson MK, Theologis TN. The classification of congenital talipes equinovarus. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Sep;84(7):1020-4. doi: 10.1302/0301-620x.84b7.12909. PMID: 12358365.

7. Luigi de Palma & Gustavo Zanolì (1998) Zanolì's procedure for overlapping fifth toe: Retrospective study of 18 cases followed for 4-17 years, *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 69:5, 505-507, DOI: 10.3109/17453679808997787

8. Janecki CJ, Wilde AH. Results of phalangectomy of the fifth toe for hammertoe. The Ruiz-Mora procedure. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(7):1005-1007.

9. Lapidus PW (1942) Transplantation of the extensor tendon for correction of the overlapping of the fifth toe. *J BoneJoint surg* 24:555-559

10. Liepold, K., Fuhrmann, R.A. & Venbrocks, R.A. Tailor's Bunion und Digitus quintus varus. *Fuss* 3, 84-92 (2005). <https://doi.org/10.1007/s10302-005-0156-2>

LARGE OVARIAN CYST PRESENTING AS WEIGHT GAIN IN AN ADOLESCENT GIRL: A CASE REPORT

Milkica Pashoska¹, Elizabeta Stojovska Jovanovska², Zlatica Jovanovska², Marta Kamcheva², Marija Dukovska²

^{1,2}University Institute for Radiology – Skopje, Republic of North Macedonia

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 119-122

ABSTRACT

Ovarian cysts are a common finding in female adolescents presenting with macrocysts that occupy the entire pelvis or abdomen. Ovarian cysts can be asymptomatic and found accidentally or be manifested as a painful syndrome in which one of the first clinical signs is the feeling of abdominal fullness or progressive enlargement of the abdomen. The frequency of which ovarian cyst are present in adolescent young females has raised and is in the range from 3,8% to 30,9%. Peak ovarian cyst frequency was at age of 15 years with a rate of 31.3%.¹

We report an unusual case of a large ovarian cyst in a 12-year-old girl without previous medical information of illness. The cyst was asymptomatic until it became large enough and manifested as weight gain and progressive abdominal distension over the course of a few months and was an accidental finding on an abdominal CT. Because of the progressive pain and discomfort of the patient, CT and MR imaging were performed. The radiographic features of the cyst together with the further management and treatment are discussed below.

Key words: Ovarian cyst, CT, MRI, Weight gain in adolescents

INTRODUCTION

Ovarian cysts are a common finding in young female adolescents presenting with macrocysts that occupy entire pelvis or abdomen. They have a variety of etiology from physiological, complex, benign to neoplastic.

Ovarian cysts should be differentiated from normal ovarian follicles, which are small round cysts with a diameter less than 3mm. A simple macrocyst may become large enough to that measure, that the ovary from which it has developed is not distinguishable or visible. Ovarian cysts are generally asymptomatic at early stages causing symptoms only after reaching enormous dimensions, and consequently they are often diagnosed late.⁴

The purpose of this study is to emphasize the importance of CT and MRI in differentiating between the wide specter of cystic lesions in female adolescents. CT, particularly spiral CT, has several advantages: it

is widely available and can be performed rapidly and relatively easily.⁷

The principal advantage of MR imaging is that it combines some of the best features of CT and US. The accuracy of MR imaging in the diagnosis of mature cysts, derives from its superb contrast resolution and its usefulness in tissue characterization.⁷

CLINICAL CASE REPORT

In our case the finding of an ovarian cyst was accidental. The patient, a 12-year-old girl experienced weight gain and gave an anamnestic information of progressive enlargement of the abdomen over the course of a few months. She was referred from another institution to our emergency department upon presenting with unbearable pain in the abdomen. Notwithstanding the fact that the guidelines recommend ultrasound for diagnosing cystic lesions of the abdomen and pelvis, in

our case, because of the rapid evolution of symptoms and discomfort of the patient, there were no conditions for performing an ultrasound and it was decided to use CT and MRI as further diagnostic investigations.

The initial CT finding showed an intraperitoneal, gigantic, intraperitoneal septate, hypo dense, cystic mass, which displaces the intraperitoneal, as well as the retroperitoneal structures and leads to hydronephrosis of the right kidney.

The patient was admitted in the department of pediatric surgery, and after four days of no improvement, the pediatric surgeon indicated a MR of the abdomen.

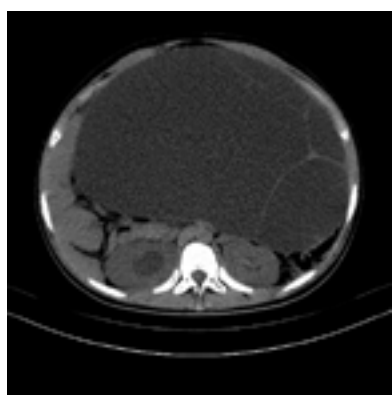


Figure 1a

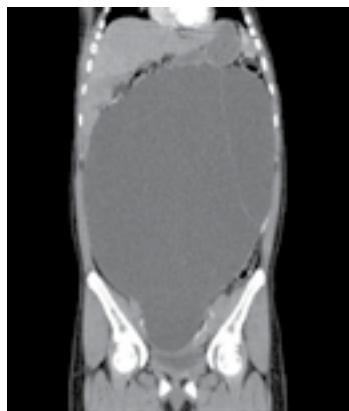


Figure 1b

Non contrast Computed Tomography - axial plane (1a); coronal plane (1b), showing a hypodense, cystic, well-defined intraperitoneal mass with thin multiple septa, with compression of the intraperitoneal as well as the retroperitoneal structures.

Based on the CT findings and following the guidelines for benign ovarian cystic lesions as well as the absence of ascites and the characteristics of the septa, less than 2mm, the lesion is most likely benign.

The MRI of the abdomen and the pelvis confirmed a large, well-defined, encapsulated and septated cystic abdominopelvic mass which measured 37 x 28 x 18cm in dimension, occupying the entire abdomen and pelvis as well as compression of the right ureter, resulting in hydronephrosis.

Based on these observations, despite the benign CT and MRI characteristics, a surgical procedure was scheduled due to the size of the cyst. The surgery, left ovariectomy (ovariectomy lat. sin) confirmed the MRI diagnosis of a cystic formation, which completely occupied the abdomen and displaced the bowels to the upper part of cavum peritonei. The cyst was then punctuated with a trocar and sequentially aspirated and gave 12L of liquid.

Our patient did well after surgery and was discharged on the fourth postoperative day. Pathohistological exams were performed, concluding the radiologically suggested diagnosis - benign cyst of the left ovary with no malignancy characteristics. Regular visits to the oncologic department of the Gynecology Clinic were advised.

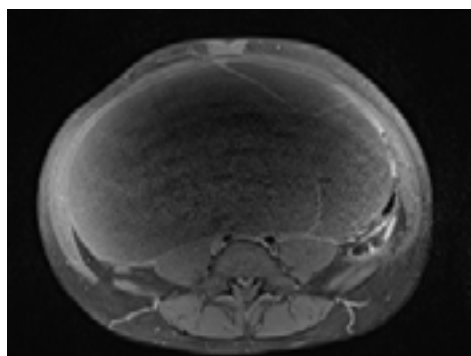


Figure 2a

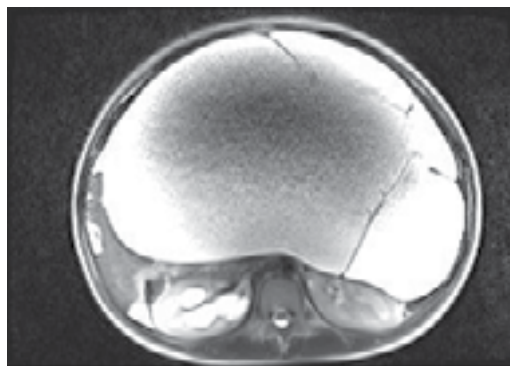


Figure 2

MRI of the abdomen and pelvis:

T1 pulse sequence axial plane- hypo signal encapsulated

septate cystic mass (2a), T2 pulse sequence axial plane- hyper signal encapsulated septate cystic mass (2b)

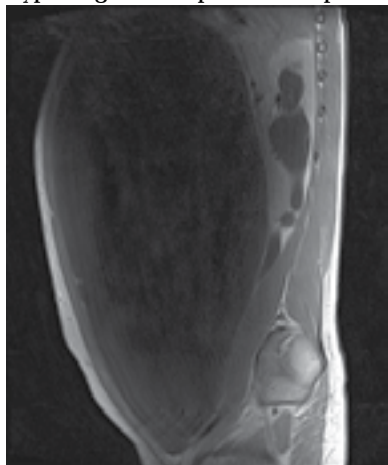


Figure 3a

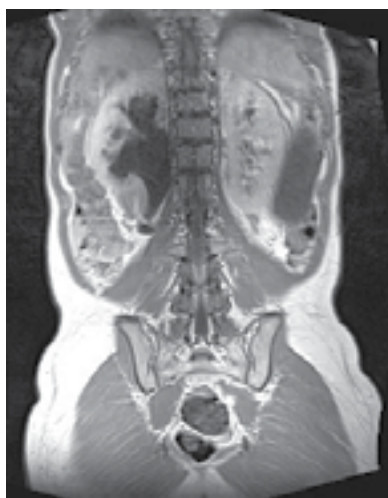


Figure 3b

Figure 3

T1 pulse sequence sagittal plane showing hyposignal well defined encapsulated septate cystic mass (3a), T1 pulse sequence coronal plane (3b)- demonstrates a displaced right kidney with consecutive compression on the right ureter resulting with hydronephrosis grade 3-4



Figure 4



Macroscopically the wall showed benign characteristics, smooth surface, no adhesions with the surrounding tissues and organs.

DISCUSSION

Ovarian cysts can be asymptomatic and found accidentally or manifest as a painful syndrome in which one of the first clinical signs is the feeling of abdominal fullness with progressive enlargement of the abdomen. A cyst may become large enough to obscure the ovary from which it is arising. Some of the complications are menstrual irregularity or ovarian torsion.

Ultrasound is very helpful as an easy screening modality with which these lesions are encountered quite frequently and accidentally. Any finding of an ovarian cyst first needs to be categorised, benign or malignant.

The typical sonographic appearance of the ovary in premenarchal girls is not homogeneous. Cysts are common in premenarchal girls between 2 and 12 years old and are the cause of the typical heterogeneous image.¹

The frequency of which ovarian cyst are present in adolescent young females has raised and is in the range from 3,8% to 30,9%. Peak ovarian cyst frequency was at age 15 years with a rate of 31.3%. Of the 126 adolescents with an ovarian cyst, 19 (15.1%) were found to have large ovarian cysts (>5 cm) occurring mostly during middle adolescence²

The determination if the lesion can be categorized as benign ovarian masses (simple cyst, hemorrhagic cyst, endometrioma or mature cystic teratoma) is very important for the course of treatment especially in young patients.

In the clinical practice further management and treatment for the ovarian cysts are: follow-up with US, further evaluation with MRI or excision.

The use of CT or MRI as an addition to sonography is approved in order to prevent missing a potentially malignant ovarian lesion.

This has been proven as a cost-effective approach to the management of indeterminate adnexal lesions.

Majority of the giant ovarian cysts are benign and are generally treated by surgical excision either by cystectomy or salpingo-oophorectomy.⁴

Despite being asymptomatic, giant ovarian cysts can cause serious complications like torsion, suppuration, obstruction, and perforation necessitating urgent admission ⁶

First signs that an ovarian cyst should be surgically treated are: if the diameter is larger than 5 cm, there are solid components in the cyst, the cyst is septate or has internal vascularization. If any of these signs are present the cyst should go in for a resection, irrespective of the nature.

CONCLUSION

Ovarian cysts are the most common adnexal abnormality in the pediatric population and the most frequent cause of an abdominal mass in the fetus and in the newborn.

Giant ovarian cysts constitute a challenging condition in general practice because of their nonspecific clinical features and findings from physical examination resulting to a wide range of differential diagnoses.⁴

For characterization of ovarian masses, CT and MRI are used, although ultrasound is often the first-line method of choice, especially for distinguishing cystic from complex

cystic-solid and solid lesions. CT and MRI are imaging methods of choice used for diagnosing intraperitoneal masses and therefore were used in our case.

REFERENCES

1. Cohen HL, Eisenberg P, Mandel F, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(1):89-91. doi:10.2214/ajr.159.1.1609728
2. Emeksiz HC, Derinöz O, Akkoyun EB, Güçlü Pınarlı F, Bideci A. Age-Specific Frequencies and Characteristics of Ovarian Cysts in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(1):58-62. doi:10.4274/jcrpe.3781
3. Pienkowski C, Cartault A, Carfagna L, et al. Ovarian cysts in prepubertal girls. *Endocr Dev.* 2012;22:101-111. doi:10.1159/000326627
4. Yeika EV, Efe DT, Tolefac PN, Fomengia JN. Giant ovarian cyst masquerading as a massive ascites: a case report. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):749. Published 2017 Dec 19. doi:10.1186/s13104-017-3093-8
5. Sultan C. Pediatric and adolescent gynecology. Evidence-based clinical practice. Preface. *Endocr Dev.* 2004;7:IX-X. doi:10.1159/isbn.978-3-318-01011-4
6. Katke RD. Giant mucinous cystadenocarcinoma of ovary: A case report and review of literature. *J Midlife Health.* 2016;7(1):41-44. doi:10.4103/0976-7800.179167
7. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics.* 2000;20(5):1445-1470. doi:10.1148/radiographics.20.5.g00se101445

PERIRENAL URINOMA IN A YOUNG WOMAN AFTER CHILDBIRTH.

Eva Shagla¹, Liri Çuko², Arlinda Hysenj¹, Ariola Fida¹, Agron Dogjani^{3*}

¹Gastro-hepatology Service University Hospital Center “Mother Teresa” Tirana, ALBANIA

²Department of Imaging and Clinical Semiology, University of Medicine of Tirana, ALBANIA

³Department of Surgery, University of Medicine of Tirana, ALBANIA

*Corresponding author: Asc. Prof. Dr.Agron Dogjani, MD, Ph.D. FACS, FICS, FISS

Department of Surgery, University of Medicine of Tirana ALBANIA.

Email: agrondogjani@yahoo.com

Tel: 00355692056123

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 123-125

ABSTRACT

Urinoma is an accumulation of urine in the retroperitoneal area. It is caused by injuries to the kidneys, ureters, urinary bladder, or urethra. They may be confined, encapsulated fluid collections or may manifest as free fluid. Urine leaks have a variety of appearances.

This case describes a patient 27 years old, female presented at the emergency room with internal diseases with complaints of bloating and abdominal discomfort.

The history of the disease had begun three days before when she presented to the hospital with bloating that came increasing in quantity. She referred that five days ago gave birth to a child through transvaginal delivery. For the woman was the first birth of a child. According to the patient's own referral, her pregnancy was without problems but the birth lasted many hours.

There have been no previous health problems (confirmed by laboratory and imaging tests before pregnancy). There was a careful follow-up of the pregnancy. Except for an isolated case of a urinary tract infection, there was no other complication.

Further imaging revealed a large fluid in the pelvis and intraperitoneal. Treatment of this rare phenomenon is crucial for the delay in medical care can lead to abscess, hydronephrosis, electrolyte instability.

CT cystography and retrograde urethrographic are the diagnostic imaging studies of choice. In the appropriate setting, the use of these management options may reduce urinoma-related complications and limit or totally eliminate the need for urologic surgery.

Keywords: Urinoma, injuries, hydronephrosis, Childbirth

INTRODUCTION

Urinoma is an accumulation of urine in the retroperitoneal area. It is caused by injuries to the kidneys, ureters, urinary bladder or urethra. They may be confined, encapsulated fluid collections or may manifest as free fluid. Urine leaks have a variety of appearances. They may be misdiagnosed as ordinary ascites, abdominal or pelvic abscesses, hematomas, cystic masses, or pancreatic pseudo cysts. As urine extravasates into the retroperitoneal space, it can

cause a local inflammatory response on the surrounding perineal fat. This leads to lipolysis and an encapsulation of the urine, known as a urinoma. Bladder injuries occur due to blunt or penetrating trauma and are most commonly associated with pelvic fracture, but may also be iatrogenic. The likelihood of bladder injury and urine leakage is increased when the bladder is fully distended at the time of injury. There are two types of bladder injury: Extra peritoneal bladder injuries most often occurring

due to shearing or direct laceration of the bladder from pelvic fractures. Intraperitoneal bladder injuries generally result from blunt trauma which leads to a rapid rise in intraperitoneal pressure, causing the bladder dome to burst.

CASE REPORT

The patient S. V, 27 years old, presented at the emergency room of internal diseases with complaints of bloating and abdominal discomfort and tenderness. The history of the disease began three days before when she presented to the hospital with bloating that came increasing in quantity. She referred that five days ago gave birth to a child through transvaginal delivery. For her was the first birth of child. According to the patient's own referral, her pregnancy was without problems but the birth lasted many hours. There have been no previous health problems (confirmed by laboratory and imaging tests before pregnancy). There was a careful follow-up of the pregnancy. Except for an isolated case of a urinary tract infection, there was no other complication. On physical examination, the patient had tenderness to palpation specially to hypogastric area, and vital sign were normal. Ultrasonography showed presence of ascites. Results of the initial laboratory test were significant for uremia 107 mg / dl, creatinine 3.7 mg/dl and PCR 105 mg/ml.

The patient was hospitalized at the gastroenterology department on 10.02.2021 with the diagnosis of ascites. During her admission laboratory and imaging tests were performed. At the day of hospitalization, a urinary catheter was placed.

The results were as following: RBC 3.78×10^6 / mm³; Hgb 11.8 g / dl; Hct 38.5%; WBC 7.7×10^3 / mm³; PLT 443×10^3 / mm³; Glycemia 66 mg / dl; Urea 58 mg / dl; Total Bilirubin 0.89 mg / dl; Total Protein 5.5 g / dl; Albumin 2.8 mg / dl; ALT 12 U / L; AST 13 U / L; GGT 29 U / L; ALP 115 U / L; Amylase 31 U / L; PCR 20.85 mg / dl, Na 139 mmol / l; K 5.1 mmol / l, Creatinine clearance 228 ML / min, Creatine 1.13mg / dl; TSH 0.914 mU / L, FT3 1.6pg / ml, CEA 1ng / ml, CA-125 103.5 U / ml, Ferritin 211.90 ng / ml.

Ascitic fluid: 85% Neutrophils and 15%; Lymphocytes are seen on microscopic examination. No. of cells 570 mm³ cells / mm³; Glucose 51 mg / dl; Total Bilirubin 0.43mg / dl; Total Protein 1.5 mg / dl, Albumin 0.9mg / dl; LDH 868 U / L; Amylase 51 U / L; Cholesterol 23 mg / dl; Triglyceride 15 mg / dl.

Upper endoscopy: without lesions

She underwent a contrast computed tomography (CT), scan the abdomen and pelvis, which revealed free fluid in the Douglas pouch and intraperitoneal extravasation of intravenous contrast consistent with urinary bladder rupture (Fig 1).

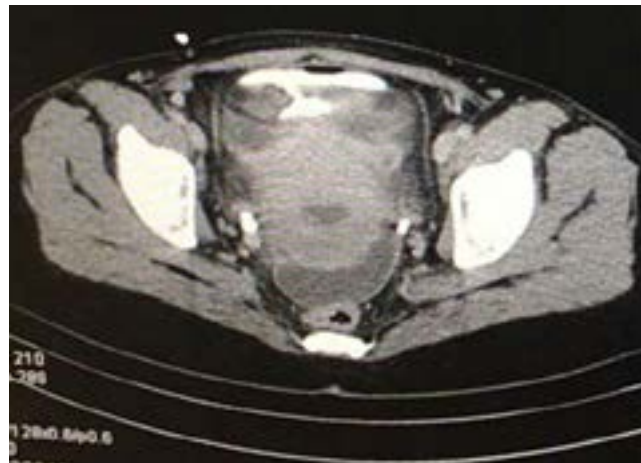


Fig. 1. Axial computed tomography images showed free fluid in the Douglas pouch and intraperitoneal extravasation of intravenous contrast consistent with urinary bladder rupture.

Urinary bladder on retrograde contrast examination. Contrast exit is observed in the 'ceiling' of the bladder at '11-12' o'clock.

At first it was unnoticed because of the urinary catheter placed after birth. But when she was discharged home, the urine from the bladder flowed outside to the retroperitoneal cavity. In just a few days an enlarged abdomen was easily seen. In that moment the patient asked medical help. At first urea and creatinine levels were high. But when the patient was hospitalized in gastroenterology service, the placement of a urinary catheter made possible normalization of renal tests. The CT confirmed the diagnosis of bladder injury. The patient was transferred to the urology service where she receives conservative treatment and after a week left the hospital in good health conditions.

DISCUSSION

Urinoma is a rare and unique condition that refers to extravasation of urine from a disruption of the urinary collecting system at any level from the calix to the urethra. Clinically, patients can have symptoms ranging from being completely asymptomatic to an acute abdomen, hematuria, with vague malaise and pain being the most common. Urinomas are often small at presentation and

will reabsorb without intervention in most instances. In cases of a more significant injury, fever, urosepsis, or a larger urinoma that can be expanding and compressing or failing to reabsorb, a procedure is often necessitated by urology or interventional radiology to relieve the urinoma [1, 4]. Failure to do so can quickly lead to abscess, electrolyte imbalance, hydronephrosis, and urosepsis. First line treatment usually involves a drainage catheter placed into the urinoma, in addition to empiric antibiotics with the proper clinical signs and symptoms. Fluid culture is recommended to guide antibiotic treatment. Combined treatment with a suprapubic catheter and a transurethral bladder catheter may be required in cases of extra peritoneal bladder rupture with gross hematuria, especially if clots obstruct the transurethral bladder catheter within 48 hours of initial injury [2, 3]. when the catheter fails to drain the urinoma appropriately, a percutaneous nephrostomy tube may be placed to facilitate drainage often with a ureteral stent to promote healing [5]. Surgical reconstruction is reserving. Placing a transurethral bladder catheter explained the improvements in laboratory analysis to our patient (urea and creatinine improvements). After CT and drainage of liquid from the abdominal cavity, conservative treatment decided by urologists, was considered the best solution regarding in this case [4, 5]. The patient was discharged in good health conditions.

CONCLUSION

While urinomas are a rare entity, early awareness and prompt treatment are the basis for avoidance of more aggressive measures or even life-threatening complications in these patients. The good choice for diagnosis is CT, if uremia and creatine are normal, which help with the diagnosis. Conservative treatment versus drainage method is more superior to prevent the complications.

COI Statement: This paper has not been submitted in parallel. It has not been presented fully or partially at a meeting or podium or congress. It has not been published nor submitted for consideration beforehand. All authors declare that there is no conflict of interest.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or nonprofit sectors. There are no relevant or minor financial relationships from authors, their relatives or next of kin with external companies.

Disclosure: The authors declared no conflict of interest. No funding was received for this study.

REFERENCES

1. D. Basic, I. Ignjatovic, and M. Potic, "Iatrogenic ureteral trauma: A 16-year single tertiary centre experience," *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, vol. 143, no. 3-4, pp. 162-168, 2015.
2. B. Phillips, S. Holzmer, L. Turco et al., "Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis," *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, vol. 43, no. 6, pp. 763-773, 2017.
3. E. K. Lang and L. Glorioso III, "Management of urinomas by percutaneous drainage procedures," *Radiologic Clinics of North America*, vol. 24, no. 4, pp. 551-559, 1986
4. J. B. McGeady and B. N. Breyer, "Current epidemiology of genitourinary trauma," *Urologic Clinics of North America*, vol. 40, no. 3, pp. 323-334, 2013.
5. L.A. Matthewus, E.M. Smith, and J.P. Spirnak, "Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasion," *The Journal of Urology*, vol.157, no 6, pp 2056-2058,1997.

БИЛАТЕРАЛНО ЗГОЛЕМУВАЊЕ НА СУБМАНДИБУЛАРНИТЕ И ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ, ИНИЦИЈАЛЕН СИМПТОМ НА АКУТНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА

Поповски В¹, Бранко А.²

¹Универзитетска Клиника за Максифацијална хирургија, Скопје

²Одделение за Максифацијална хирургија, Клиничка болница, Тетово

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 126-133

АБСТРАКТ

Постои широк спектар на причини за билатерално зголемување на субмандибуларните, односно паротидните жлезди. Најчесто станува збор за инфективна, инфламаторна, метаболичка, системска, медикаментозна или туморска етиологија. Билатералното зголемување на паротидните и субмандибуларни жлезди, претставува раритет во клиничката манифестација на Акутната миелоидна леукемија, особено како иницијален симптом.

Овој приказ на случај се однесува на 26 годишна пациентка, со обострано зголемување на субмандибуларните и паротидни жлезди, како иницијална презентација на Акутна миелоидна леукемија.

ВОВЕД

Акутната миелоидна леукемија е болест на коскената срцевина, последица на генетски алтерации на прекурсорите на крвните клетки, како резултат на кои се јавува прекумерна продукција на неопластични миелодни стем клетки. Бледило на кожата, болки во коските, крварења без адекватна причина, лимфаденопатија и хепатоспленомегалија се најчести симптоми кои го поттикнуваат терапевтот да се посомнева на акутна леукемија. Паротидомегалијата како и зголемувањето на субмандибуларните жлезди, се среќаваат ретко како почетна симптоматологија на АМЛ. Терапевтот треба да биде подготвен на една ваква необична презентација на болеста, заради тоа што, евентуалното одолговлекување на дијагностичката процедура, може да биде кобно за пациентот.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка на возраст од 26 години, по професија лекар, се јавува на Клиниката за Максифацијална

хирургија, со билатерален оток на субмандибуларните жлезди (кој перзистира 8 дена), безболни и меки на палпација. На клиниката доставува наод од ултразвучен преглед во прилог на Инфективна мононуклеоза: зголемени лимфни јазли, билатерално, субмандибуларно. Изработена е комплетна крвна анализа, седиментација и CRP, истите во рамки на нормални вредности (WBC: $6.9 \times 10^9/L$, RBC: $4.29 \times 10^{12}/L$ PLT $269 \times 10^9/L$). Направени се серолошки анализи за потенцијална вирусоза (CMV, Mumps и EBV) и добиени се негативни резултати. Во периферната рамаска, процентуалната застапеност на лимфоцити е 59,3 % (22-35 %), несегментирани неутрофили 3,3 % (2-5 %), сегментирани 28,6 % (58-68 %), моноцити 8,8 % (4-8 %). Пациентката е упатена на Клиниката за Хематологија, од каде што пак е упатена на тенкоиглена биопсија на субмандибуларните жлезди. Добиен е резултат кој одговара на хронична инфламација на истите: хиперплазиран дуктален епител, без цитолошки атипии. Третирана е со Caps. Serrapeptase и Tbl. ceftriaxone (400mg), во тек на десет дена, а потоа и

Tbl. ciprofloxacin (500mg) и Tbl. Chymoral forte, но без резултати.

Две недели подоцна, пациентката се жали на силни болки на субмандибуларните жлезди и интермитентна температура (38 степени). Зголемени се обете субмандибуларни жлезди, десната со големина на орев, левата со големина на јајце. На палпација се тврди и лесно болно чувствителни. Останати лимфни јазли на вратот не се палпираат. По влошувањето на клиничката слика, 50 дена од почетокот на примарните симптоми, пациентката е хоспитализирана на Клиниката за Максифацијална хирургија, во траење од 6 дена. Ординирана е повторно антибиотска и антифлогистична терапија. Резултатите од крвната слика се во граница на нормала и не кореспондираат со актуелната клиничка слика на пациентката (WBC: $4.0 \times 10^9/L$, RBC: $5.39 \times 10^{12}/L$, PLT $180 \times 10^9/L$).

На Клиниката за уво, грло и нос направен е преглед со уреден наод на ларинкс (орофарингоскопски, лева тонзила со крипти и детритус). Направени се и серолошки тестови за Туларемија, истите се негативни. Наодот на Реуматологија е негативен, односно не укажува на присуство на лимфоцитопенија на плунковните жлезди (Sjogren, Mikulicz). HBsAgQ2 и Anti-HCV се исто така негативни. Направена е Магнетна резонанца на која што во проекција на левата субмандибуларна жлезда се гледа инкапсулирана промена со димензии $28 \times 21 \text{ mm}$, истата со сигнал кој одговара на хеморагија. Промена која може да одговара на инфламиран хематом во оранизација, имајќи ја во предвид изразената воспалителна реакција на околното длабоко масно ткиво субмандибуларно, како и присуството на реактивни лимфни јазли во оваа регија. Помал хематом се прати и во десната субмандибуларна жлезда со димензии $25 \times 11 \text{ mm}$, но без присуство на патолошки пребоена капсула. Обете паротидни и тироидната жлезда се со уреден приказ.

51 ден по појавата на првите симптоми, на серолошка анализа, потврден е EBV: (EBNA) IgG 0,57 (grey zone). По направените анализи на Институтот за Белодробни заболувања и Туберкулоза, добиени се негативни резултати. Три и пол месеци по појавата на првите симптоми, се јавува и билатерален оток на паротидните жлезди. Повторно е направен серолошки тест за EBV, овој пат, негативен и комплетна крвна слика која укажува на леукоцитоза: Le $13.00 \times 10^9/L$ (4.0-11.0), [Lymf 48.80% (25-40 %) и Mon 34.40 % (3.0-7.0)]. Заради билатералниот оток на паротидните жлезди,

пациентката повторно е упатена на Клиниката за Реуматологија, каде што сите резултати се негативни.

Направена е уште една анализа на крвта со следниов наод: WBC 13.18×10^3 (4.00-9.00), RBC 3.87×10^6 (4.20-5.50), PLT $290 \times 10^9/L$ (140-340). Тогаш и прв пат се палпира аксиларно, подвижна, безболна лимфонодула и пациентката се жали на обилно потење. По направените тестови на Клиниката за инфективни и фебрилни болести, добиен е резултат за EBV: EBV IgM-1,0 (позитивен), 5 дена подоцна, EBV IgM: 1,53 (позитивен).

Четири месеци од појавата на првите симптоми, направена е стернална пункција. Наодот од аспиратот од стернална пункција, оди во прилог на висока инфилтрација со бласти 60-70%, односно истиот, оди во прилог на Акутна миелоидна леукемија со аберантна експресија на CD7.

Изработена е уште една серолошка анализа за EBV, истата е негативна (0,77). Наредните два дена, последователно, реализирани се крвни анализи. Леукоцитоза е два пати констатирана: $30.94 \times 10^9/L$, односно $36.99 \times 10^9/L$. На компаративен MR на паротидните, односно субмандибуларни жлезди, евидентна е редукција на хематомите на обете субмандибуларни жлезди, кои се речиси комплетно ресорбирани (резидуа од 10 mm). Субмандибуларните и паротидни жлезди се волуменски зголемени, со хомоген изглед, едематозни и покажуваат рестрикција на дифузијата-наод кој најмногу одговара на перзистентен сијалоаденин. Фокални лезии не се присатни, ниту пак интрапаренхимски и локорегионални патолошки променети лимфни јазли. Изводните канали на големите саливарни жлезди, не се дилатирани. Инаку, евидентирани се билатерален мастоидит, отитис медиа и дифузен синусит, наод кој не се прати на претходниот преглед. Анализата на крвта, резултира со леукоцитоза: WBC - $35.22 \times 10^9/L$.

Наодот од патохистолошка и хистохемиска анализа на коскен тубус (2cm), од Crista illiaca (дел од клеточната популација без знаци за матурација, негативна експресија на CD20, CD3, CD10 и TdT, позитивни се CD34, myeloperoxidase, CD68 и CD235) исклучува лимфоидна пролиферација, односно, оди во прилог на Акутна миелоидна леукемија. Не се детектирани мутации на NPM1, FLT3 и CEBPA. Пациентката е хоспитализирана на Клиниката за Хематологија и ординирана е хемотерапија.

Билатералното зголемување на плунковните жлезди се повлекува, клиничкиот наод кај пациентката е уреден. Пронајдено е HLA-DNA совпаѓање. Направена е трансплантација на коскената срцевина, од постарата сестра на пациентката.

ДИСКУСИЈА

Голем е бројот на патолошки состојби чија што клиничка презентација е билатерално зголемување на субмандибуларните, односно паротидни жлезди.

На самиот почеток, сите симптоми укажуваа на можна вирусна етиологија на состојбата (Инфективна мононуклеоза, Цитомегаловирус). Она што ни предизвика најголемо внимание беше дисконтинуитетот во резултатите од серолошките анализи за EBV и сомнежот за можна малигна лимфопрлиферативна патологија.

Epstein-Barr virus (EBV) е широко распространет Herpes virus кај повеќе од 90% од возрасната популација. Примарната инфекција со овој вирус, најчесто настанува во детска возраст и вообичаено е асимптоматска, но кога ќе се случи кај адолесценти или возрасни луѓе (25-74% од случаите) се манифестира како лимфопрлиферативна болест-Инфективна мононуклеоза (1).

Пролиферацијата на EBV-позитивни В клетки и интензивниот имунолошки одговор од страна на Т клетките играат централна улога во патогенезата на Инфективната мононуклеоза. Независно од тоа дали е асимптоматска или се манифестира како Инфективна мононуклеоза, примарната инфекција со EBV вирусот всушност претставува доживотна, перзистентна инфекција со интермитентно излучување на вирусот во слива. Од друга страна пак, EBV е првиот идентификуван онкоген вирус, поврзан со бројни малигни и лимфопрлиферативни болести како што се Буркит лимфом, Хочкин лимфом, назофарингеален карцином, гастричен карцином и лимфопрлиферативни болести кај пациенти со имуносупресија (2)

EBV поседува уникатна биолошка активност која што може да ги трансформира В лимфоцитите во лимфобластоидни клетки и тие автономно да пролиферираат ин vivo. Вирусно кодирани протеини, вклучени во процесот на трансформација на растот на В клетките, се чини дека имаат клучна улога во патогенезата на неопластичните состојби поврзани со

вирусот.

Резултати од неколку истражувања укажуваат на можна етиолошка поврзаност помеѓу Epstein-Barr virus (EBV) и леукемија (3).

Во рамките на една пилот студија, докажана е инфекција со EBV кај 38 % од пациентите со хронична лимфоцитна леукемија, (односно small lymphocytic lymphoma). EBV кодирана RNA е сигнификантно зголемена кај испитаници во напреден Rai стејџ, односно стапката на преживување е помала кај истите. Неопходни се дополнителни студии за да се докаже влијанието на EBV инфекцијата кај пациенти со хронична лимфоцитна леукемија (односно small lymphocytic lymphoma) (4).

Иако, на самиот почеток се сомневавме на Инфективна мононуклеоза, кај нашата пациентка, прв конкретен позитивен резултат од серолошките анализи за EBV добивме три и пол месеци од почетокот на симптомите, а потоа истиот беше потврден уште два пати (секогаш различна вредност од grey zone до конкретно позитивен резултат) за да последниот наод за EBV биде негативен.

Акутната миелоидна леукемија е болест на коскената срцевина, односно на хематопоеетските матични клетки како резултат на генетски алтерации на прекурсорите на крвните клетки, како резултат на кои се јавува прекумерна продукција на неопластични миелодни стем клетки.

Инциденцата на АМЛ се зголемува со зголемување на возраста на пациентот, од ~1.3 на 100 000 популација кај пациенти под 65 години, до 12.2 случаи на 100 000 популација кај пациенти над 65 годишна возраст. Иако третманот на АМЛ бележи значаен напредок кај помлади пациенти, прогнозата кај возрасни пациенти (над 65 години) се уште е на незавидно ниво (5).

Дури и при адекватен третман, 70% од пациентите со и над 65 години, егзитураат во текот на првата година по поставување на дијагнозата (6).

Иако абнормалности во продукција на клетките од хематопоеетскиот систем се смета за главна причина за АМЛ, можна е и екстремедуларна презентација на болеста - миелоиден сарком, leukemia cutis (во мал број од случаите станува збор за хемотерапијата, односно изложеност на некои хемиски супстанции како каузативен фактор) (7).

Според класификацијата на Светската здравствена

организација од 2016 година, се издвојуваат шест групи на АМЛ (1) АМЛ со рекурентни генетски абнормалности, (2) АМЛ со миелодиспластични промени, (3) Миелоидни неоплазми кои настанале како последица на терапија, (4) АМЛ NOS (AML Not Otherwise Specified), (5) Миелоиден сарком и (6) Миелоидни пролиферации поврзани со Даунов синдром (8).

Симптомите на оваа болест се најчесто неспецифични: замор, летаргија, болки во коските, покачена температура, бледа кожа, чести инфекции, крварење од носот или гингивата, појава на хематоми без јасна причина. Понекогаш, се работи и за асимптоматски случаи, кои се откриваат при рутинска крвна слика, додека други пак, може да се манифестираат со инфекција, окултни крварења или дисеминирана интраваскуларна коагулација.

Анализа на коскената срцевина претставува императив за поставување на дијагноза на болеста, а воедно обезбедува и ткивен примерок за дополнителна и подобра класификација на типот на АМЛ и нејзината прогноза. Иницијално, за да се постави дијагноза Акутна мелоидна леукемија, доволно е присуство на $\geq 20\%$ бласти во периферната крв и коскената срцевина, односно присуство на генетска аберација, независно од бројот на бласти (9). Во денешно време, дијагностиката на АМЛ се базира на цитоморфологија, цитохемија, имунофенотипизација, цитогенетика и молекуларна генетика. Интеграцијата на овие дијагностички процедури, овозможува сеопфатна и комплементарна карактеризација на секој случај поединечно, што претставува предуслов за оптимална дијагноза, односно третман на болеста (10).

Билатерално зголемување на паротидните жлезди како иницијална манифестација на акутна леукемија се среќава многу ретко, од друга страна пак, секундарни малигни неоплазми на паротидните жлезди по хемо или радио терапија на Акутна лимфобластна, односно миелоидна леукемија почесто се јавуваат.

Евидентирано е инволвирање на паротидите во клиничката манифестација на Акутна лимфобластна леукемија, лимфом и T-cell leukemia кај возрасни (11,12)

Во својата студија за невообичаена клиничка симптоматологија на акутната леукемија Biswas et al. (во Западен Бенгал), имаат евидентирано само еден случај на дете со паротидомегалија од вкупно 75 случаи (13)

Од страна на Ünal et al., пријавен е случај на тригодишно

девојче со билатерално зголемување на паротидните жлезди и дактилитис, серолошки позитивно за Mumps IgM, кај кое подоцна е дијагностицирана Акутна лимфобластна леукемија со инволвирање и на ЦНС (14).

Се смета дека зголемувањето на паротидните жлезди е последица на екстрамедуларна презентација на болеста. Евидентиран е случај кај дете кај кое што еден месец по појавата на првичниот симптом – паротидомегалија, констатирана е акутна леукемија (15).

Во нашиот случај, на самиот почеток, паротидомегалијата и билатералното зголемување на субмандибуларните жлезди, нормалниот наод на крвните анализи и возраста на пациентката воопшто не посочуваа на АМЛ како потенцијална, односно дефинитивна дијагноза.

Миелоиден сарком (МС), гранулоцитен сарком (ГС), хлором (заради зеленото пребојување кое е последица на интрацелуларна миелопероксидаза)-ретка компликација на миелоидните дискразии, претставува екстрамедуларен тумор составен од малигни, незрели миелоидни клетки. Застапен е од 3 до 9% кај пациенти со Акутна миелоидна леукемија. Најчесто се јавува на кожата и меките ткива, коските и лимфните јазли. Клиничката манифестација зависи од големината и локацијата на туморската маса и механичката компресија од истата врз околните структури. Иако најчесто се дијагностицира во рамките на примарната миелоидна неоплазма, може да се појави и како единствен симптом без да биде зафатена коскената срцевина и како таква да претставува дијагностички предизвик (16).

Во регијата на глава и врат, МС најчесто се јавува во орбитата, черепот и епидуралните празнини, заради тоа што од коскената срцевина, преку Хаверсовите канали, го зафаќа периостот. Иако ретки, сепак постојат случаи на МС и во максила, меко непце, параназалните синуси, назофаринкс, саливарните жлезди, скалпот и темпоралната коска (17).

Миелоидниот сарком, може да се манифестира како самостоен или како мултифокален тумор (18,19). За истакнување е тоа што, Миелоидниот сарком може да претходи со месеци или години на АМЛ, кај 25% од случаите, да се јави во текот на болеста кај 15-35%, односно по ремисија на болеста, кај 50% од случаите (20).

Миелоидниот сарком, не само што може да се појави de novo (de novo MS), во текот или по АМЛ, исто така може да биде и знак за прогресија на постоечка миелопролиферативна неоплазма, односно миелодиспластичен синдром (21, 22).

За конкретна дијагноза на Миелоиден сарком, неопходна е сеопфатна дијагностичка процедура, заради ретката појава на МС и можните алтернативни дијагнози. Во диференцијалната дијагноза на МС најчесто станува збор за лимфом, недиференциран карцином, меланом, екстрamedуларна хематопоеза и инфламација (23).

Неопходна е анализа на коскената срцевина, имајќи во предвид дека повеќето случаи се јавуваат заедно со АМЛ. За третман на Миелоиден сарком, индицирана е хемотерапија како и кај АМЛ. Стапката на петгодишно преживување кај пациенти со МС е околу 20%, со тоа што, третманот со хемотерапија овозможува повисока стапка на преживување (24).

Интервалот помеѓу дијагностицирање на туморот и почетокот на леукемија е околу 10 месеци, односно од 1 до 49 месеци. Некои автори сметаат дека гранулоцитниот сарком претходи на леукемијата и затоа препорачуваат започнување со агресивна хемотерапија. Имицинг дијагностиката на МС се базира на Компјутерска томографија и Магнетна резонанца (25).

Знаци кои укажуваат на гранулоцитен сарком се мултипли, туморски маси кои се јавуваат на различни места и временски интервали во текот на болеста кај пациент со акутна миелоидна леукемија или миелопролиферативна односно миелодиспластична дискразија. Лезиите се хиподензни во споредба со мускулна маса на КТ, односно се карактеризираат со изоинтензитет на T1 и T2 МР и се појачуваат хомогено по вбризгување на контрастот (26).

Туморска маса со појачан периферен раб и центар на промената кој се карактеризира со хиподензитет или хипоинтензитет може да не се разликува воопшто од абсцес (27). Како изолирана туморска маса, гранулоцитниот сарком, исто така тешко се диференцира и од други малигни неоплазми како што се лимфом или карцином. Но, мултипната и рекурентна природа на ГС кај пациент со хематогена малигна болест обично претставува помош во дијагностичката процедура.

На Магнетна резонанца, во нашиот случај, во

проекција на левата субмандибуларна жлезда евидентна е инкапсулирана промена со димензии 28x21mm, истата со сигнал кој одговара на хеморагија. Опишана е како инфламиран хематом во оранизација, со изразена изразената воспалителна реакција на околното длабоко масно ткиво субмандибуларно, како и присуство на реактивни лимфни јазли во оваа регија. Се прати и хематом и во десната субмандибуларна жлезда со димензии 25 x 11 mm, но без присуство на патолошки пребоена капсула. По четири месеци, на компаративна магнетна резонанца на паротидните, односно субмандибуларни жлезди, евидентна е редукција на хематомите на обете субмандибуларни жлезди, кои се речиси комплетно ресорбирани (резидуа од 10 mm). Субмандибуларните и паротидни жлезди се волуменски зголемени, со хомоген изглед и едематозни. Фокални лезии не се присутни.

Како и да е, кај овие пациенти, имицинг дијагностиката е недоволна и неопходна е аспирациона биопсија. По тенкоиглена биопсија на четири случаи со Миелоиден сарком на плунковните жлезди, цитолошката евалуација покажала расеани ацинуси на плунковната жлезда измешани со диспрзирани атипични клетки. Атипичните клетки биле хетерогени, средни и големи со јадра со фин хроматин, односно во еден случај атипичните клетки биле хомогени, со округли јадра со фин хроматин (28). Во нашиот случај по аспирациона биопсија на субмандибуларните жлезди наодот е следниов: хиперплазиран дуктален епител, без целуларни атипии.

Во литературата, пријавени се само неколку случаи на Миелоген сарком на саливарните жлезди, со тоа што кај паротидните жлезди бележи поголема зачестеност во споредба со субмандибуларните жлезди (28)

Иако возраста на пациентката, билатералната паротидомегалија, односно билатералното зголемување на субмандибуларните жлезди, непостоење на претходна лимфопрлиферативна болест, не одат во прилог на Лимфом, сепак треба да се говори за истиот како потенцијална дијагноза.

Лимфоми на големите плунковни жлезди, се дел или од дисеминиран процес или пак претставуваат прв клинички симптом на лимфомот. Без разлика дали потекнува од glandуларното ткиво или од парагlandуларните лимфни јазли па ја инфилтрира стромата, лимфомот се дефинира како примарен, се додека не постојат знаци за болеста надвор од

жлездата.

Во принцип, кога станува збор за плунковните жлезди, најчесто станува збор за Нон Хочкин лимфоми. 5-17% од сите Нон Хочкин лимфоми се Marginal zone лимфоми кај возрасни (29) Marginal zone lymphoma (MZL) претставува индолентен лимфом на В клетките.

MZ лимфомот се дели на три подгрупи: MALT лимфом, Nodal marginal zone B-cell lymphoma (NMZL) и Splenic marginal zone lymphoma (SMZL). Бројни фактори вклучувајќи хронични инфекции (*Helicobacter pylori*, HCV, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*) и автоимунни болести (реуматоиден артрит, Сјогрен синдром, системски лупус еритематозус, Вегенерова грануломатоза) се наведуваат како можни причини за MZ лимфом. MALT лимфомите се најчесто застапени што се однесува до екстранодалните лимфоми (30). Просечна возраст во која се појавуваат е 60 години и почесто се јавуваат кај жени (31). MALT лимфомите се најчесто застапени во абдоменалната празнина, но не ретко се појавуваат и во саливарните жлезди, тироидната жлезда, бели дробови, орбита, но и на кожата, мочниот меур, гонадите. Се смета дека по стомачната празнина, MALT лимфомите се најчесто застапени во саливарните жлезди.

Што се однесува до саливарните жлезди, Нон Хочкин лимфомите се застапени 1,7% во споредба со останатите малигни неоплазми. Најчесто, зафатена е паротидната - 70%, а потоа субмандибуларната - 30%, малите плунковни жлезди и сублингуалната жлезда (32).

Сиаладенозата претставува редок ентитет кој се манифестира со дифузно, не-инфламаторно и бенигно зголемување на големите саливарни жлезди. Иако етиопатогенезата на оваа состојба се уште не е доволно разјаснета, се смета дека се јавува како резултат на истенчување или потполно губење на миофиламентите на миоепителните клетки, што резултира со губиток на механичката подршка на жлездените ацинуси (33).

Оштетувањето на миоепителните клетки може да биде како резултат на неуропатија, која пак е последица на метаболен или хормонален дисбаланс како кај дијабетес, алкохолизам, цироза на хепатот, малнутриција или пак медикаментозна терапија. Сиаладенозата се јавува речиси исклучиво кај возрасни пациенти (34).

Диференцијално дијагностички, во предвид доаѓаат

сите состојби со билатерално зголемување на плунковните жлезди: инфекција, автоимунни болести, грануломатози, јатрогени причини, полицистично зголемување на паротидите, Kimura disease, неоплазми. Во рамките на хематогените неоплазми, клиничката презентација на плунковните жлезди е исто како и кај сиаладенозата, односно безболно и прогресивно зголемување на жлездите (Леукемија и лимфом најчесто се поврзуваат со претходно постоечки Сјогрен синдром или реуматоиден артрит) (35). Најчесто, хематогена неоплазма или инфективна природа на состојбата се отфрлаат како потенцијална дијагноза доколку не постои цервикална лимфаденопатија и секундарни промени на околните меки ткива видливи на ултразвук или КТ.

Во нашиот случај се работи за 26 годишна пациентка без претходна автоимунна болест, малнутриција, алкохолизам и медикаментозна терапија, односно без состојба која би можела да оди во прилог на можна Сиаладеноза.

ЗАКЛУЧОК

Билатералното зголемување на плунковните жлезди многу ретко претставува иницијален симптом на Акутната миелоидна леукемија.

Гореспоменатото, претставува пример за тоа дека ваква неспецифична клиничка слика, може да биде симптом на окултна болест како што е Акутната миелоидна леукемија, податок кој треба да им послужи особено на лекарите од општа пракса во текот на дијагностичката процедура.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Dunmire S.K., Verghese P.S., Balfour H.H., Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J. Clin. Virol.* 2018; 102:84–92. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. Epstein-Barr virus. In: Knipe D.M., Howley P.M., Cohen J.I., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Racaniello V.R., Roizman B., editors. *Fields Virology*. 6th ed. Volume II. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2013. pp. 1898–1959. [Google Scholar]
3. Hussain Gadelkarim, Ahmed, Shakir, Idris Osman, Ibrahim M Ashankyty, Incidence of Epstein-Barr virus in pediatric leukemia in the Sudan, *Clin Lymphoma Mye-*

- loma Leuk, 2012 Apr;12(2):127-31., Epub 2012 Jan 20., DOI: 10.1016/j.jcml.2011.11.006
4. Apostolia-Maria Tsimberidou, Michael J. Keating, Carlos E. Bueso-Ramos, Razelle Kurzrock, Epstein-Barr virus in patients with chronic lymphocytic leukemia: A pilot study, Pages 827-836 | Accepted 08 Sep 2005, Published online: 01 Jul 2009 <https://doi.org/10.1080/10428190500398856>
 5. Shah A, Andersson TM, Racht B, Bjorkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 2013; 162: 509-516. [PubMed] [Google Scholar]
 6. Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11: 275-286. [PubMed] [Google Scholar]
 7. Grimwade D HB, Ivey A. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41.
 8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
 9. Doner H EE, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129:424-427.
 10. Torsten Haferlach, Ines Schmidts, The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia, *Br J Haematol*. 2020 Jan; 188(1): 36-48., Published online 2019 Dec 6. doi: 10.1111/bjh.16360
 11. Sood BR, Sharma B, Kumar S, Gupta D, Sharma A. Facial palsy as first presentation of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2003; 74:200-1. [PubMed] [Google Scholar]
 12. Obama K, Saito M, Higuchi I, Tara M, Niina K, Osame M. Adult T-cell leukemia predominantly involving exocrine glands. *Eur J Haematol*. 2004; 73:332-9. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Biswas S, Chakrabarti S, Chakraborty J, Paul PC, Konar A, Das S. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10:903-6. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Ünal S, Kuskonmaz B, Balci YI, Cengiz B, Tuncer M, Gürgey A, et al. An unusual presentation of pediatric acute lymphoblastic leukemia with parotid gland involvement and dactylitis. *Turk J Haematol*. 2010; 27:117-9. [PubMed] [Google Scholar]
 15. Kulkarni KP, Marwaha RK. Unusual manifestations of childhood ALL: Isolated parotid involvement at presentation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11:267-8. [PubMed] [Google Scholar]
 - A. Mendez-Hernandez, X. A. Andrade, S. Upadhyay, L. M. Parra-Rodriguez, E. Caldeira, L. H. Paz, H. Mann, M. Zia, L. Sumoza, Myeloid Sarcomas Causing Unilateral Cranial Nerve Palsies in a Patient with Relapsed Acute Myeloblastic Leukemia, *Case Rep Hematol*. 2020; 2020: 3749565., Published online 2020 Jan 13. doi: 10.1155/2020/3749565
 16. Young-Hen Lee, Nam-Joon Lee, Eun-Jeong Choi, Jung-Hyuk Kim, Granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as a lateral neck mass: initial manifestation of leukemia: a case report, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* volume 263, pages16-18 (2006), Published: 05 October 2005
 17. Avni B., Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2011;2(5):309-316. doi: 10.1177/2040620711410774. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 18. Lee J. Y., Chung H., Cho H., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of isolated myeloid sarcoma without bone marrow involvement: a single-institution experience. *Blood Research*. 2017;52(3):184-192. doi: 10.5045/br.2017.52.3.184. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
 19. Avni B., Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2011;2(5):309-316. doi: 10.1177/2040620711410774. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 20. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 21. De Kouchkovsky I., Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal*. 2016;6(7):e441. doi: 10.1038/bcj.2016.50. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 22. Federico Dagna, Pamela Giordano, Valeria Boggio, Roberto Albera, Myeloid sarcoma of submandibu-

- lar salivary gland, *SAGE Open Med Case Rep.* 2016; 4: 2050313X15625016.,Published online 2016 Feb 15. doi: 10.1177/2050313X15625016
23. Lan TY, Lin DT, Tien HF, Yang RS, Chen CY, Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol.* 2009; 122:238–246. [PubMed] [Google Scholar]
 24. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118:3785–3793. [PubMed] [Google Scholar]
 25. A Guermazi, C Feger, P Rousselot, M Merad, N Benchaib, P Bourrier, X Mariette, J Frija, E de Kerviler, Granulocytic sarcoma (chloroma): imaging findings in adults and children, *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Feb;178(2):319-25., DOI: 10.2214/ajr.178.2.1780319
 26. G C Ooi, C S Chim, P L Khong, W Y Au, A K Lie, K W Tsang, Y L Kwong, Radiologic manifestations of granulocytic sarcoma in adult leukemia, *AJR Am J Roentgenol* 2001 Jun;176(6):1427-31., DOI: 10.2214/ajr.176.6.1761427.
 27. Cai G, Levine P, Sen F. Diagnosis of myeloid sarcoma involving salivary glands by fine-needle aspiration cytology and flow cytometry: report of four cases. *Diagn Cytopathol.* 2008 Feb;36(2):124-7. [PubMed]
 28. Joshi M, Sheikh H, Abbi K, Long S, Sharma K, Tulchinsky M, Epner E. Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies. *Ther Adv Hematol.* 2012;3(5):275–290. doi: 10.1177/2040620712453595. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 29. Tauber S, Nerlich A, Lang S. MALT lymphoma of the paranasal sinuses and the hard palate: report of two cases and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(1):19–22. doi: 10.1007/s00405-003-0654-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 30. *Lymphoma: Pathology, Diagnosis, and Treatment (Cambridge Medicine)* Cambridge University Press. ISBN:1107010594 [Google Scholar]
 31. Casanova ER. Parotid gland non-Hodgkin lymphoma – MALT type. *Clinical Case Molecular Analysis.* 2005. Available from: www.egoncasanova.cl
 32. Ihrler S, Rath C, Zengel P, Kirchner T, Harrison JD, Weiler C. Pathogenesis of sialadenosis: possible role of functionally deficient myoepithelial cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110:218–223. [PubMed] [Google Scholar]
 33. Yang Wen, Hyun Woo Goo, Sonographic and CT Findings of Sialadenosis in a Child with Leukemia, Published online 2012 Aug 28. doi: 10.3348/kjr.2012.13.5.634
 34. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93:221–237. [PubMed] [Google Scholar]

BROWN СИНДРОМ КАКО ПОСЛЕДИЦА НА РОДИЛНА ТРАУМА ВО ПРЕДЕЛ НА ДЕСНА ОРБИТА

Бежим Татеш¹, Сузана Кленкоски¹, Стефан Пандилов¹

¹ЗУ Универзитетска клиника за очни болести, Скопје, Р. Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 134-138

АПСТРАКТ

Brown синдром е редок вид на нарушување во булбомоториката кој се карактеризира со ограничување на подвижноста на очното јаболко кон горе кога истото е поставено во аддукција. За прв пат е опишан во 1950 година од страна на д-р Браун.

Во овој труд ние опишавме случај на седумгодишно девојче кое се јавува на преглед во ЗУ УК за очни болести Скопје поради нарушување на подвижноста на десниот очен булбус. Од мајката се добиени хетероанамнестички податоци за родилна траума во пределот на десната орбита и скршеница на истостраната клавикуларна коска поради асистирано породување со вакуум. По извршените анамнестичко инвестирациски постапки и позитивниот тест на форсирана дукција поставена е дијагноза за Brown синдром. Објаснета е состојбата на семејството од пациентката и даден е совет за следење на истата преку редовни офталмолошки контроли.

Клучни зборови: Brown синдром, родилна траума, страбизам, булбомотори.

ВОВЕД

Браун синдром е вид на страбизам каде е ограничена подвижноста на очното јаболко кон горе, кога истото е поставено во аддукција[1]. За прв пат случаи со овој вид на страбизам биле опишани во 1950 година од страна на д-р Харолд Браун. Подоцна овој вид на страбизам во негова чест е наречен Brown синдром [2]. Според етиолошкиот фактор, Brown синдромот може да биде примарен, односно конгенитален и секундарен-стекнат. Во основата на конгениталниот Brown синдром се смета дека лежи нарушување во инервацијата на горниот кос мускул, развивање на негова кратка тетива или дисгенезија на трохлео-тетивниот апарат низ кој поминуваат мускулните снопови на горниот кос мускул. Како причини за стекнат Brown синдром може да бидат: локални инфламаторни процеси, трауми во пределот на окоето, автоимуни заболувања (лупус, реуматоиден

артрит, Сјогрен синдром) и други ентитети кои вршат оштетувања на трохлео-тетивниот апарат. [3,4]

Според тежината на клиничката слика, односно степенот на нарушувањето во булбомоториката Eustis et al. го прикажал синдромот во три степени. Првиот степен односно лесна форма на заблувањето опфаќа случаи кои имаат неможност за елевација на очното јаболко при недова аддукција, но без хипотропија или пад на булбусот при аддукција. Вториот степен- умерена форма е кога покрај карактеристиките од првиот степен застапен е и пад на булбусот при негова аддукција, но без хипотропија на истиот. Како тежок, односно трет степен авторот смета дека се случаите во кои покрај клиничките знаци од средно тешкиот степен се сретнува и хипотропија на очното јаболко во примарна позиција[1].

Степен на тежина	Неможна елевација при аддукција	Пад на булбус при аддукција	Хипотропија во примарна позиција
лесен	+	-	-
умерен	+	+	-
тежок	+	++	+

Табела 1: Степени на тежина на клиничка слика кај пациенти со Браун синдром според Eustis et al.

Од суштинско значење за дијагностицирање на Браун синдром е позитивниот тест на форсирана (принудна) дукција[4]. За овој тест се користат две 0,5mm Castroviejo пинцети со кои се обезбедува еписклерата во предел на перилимбалниот регион на висина од 3 и 9h. Со помош на пинцетите, откако ќе биде анестезиран булбусот со локален анестетик, очното јаболко се поместува истовремено кон горе и назално, при што настанува затегнување и ненадеен „скок“ на тетивата од горниот кос мускул додека очното јаболко ротира околу затегнатата тетива, што претставува позитивен тест на дукција, типичен за Браун синдром [1,2]

ОПИС НА СЛУЧАЈОТ

Девојче на седум годишна возраст со податок за промени во положбата на очните бубуси при движење на истите кон горе, дојде на преглед на ЈЗУ УК за очни болести-Скопје. Од хетероанамнестичките податоци добиени од мајката дознавме за траума на девојчето при раѓање, поради извлекување со вакуум од родилните канали. Настанало скршеница на десната клавкуларна коска и појава на периорбитален хематом од истата страна. Со тек на времето кај девојчето било забележана некоординираност при движење на очните булбуси кон горе од страна на родителите, поради што се јавиле на преглед. Не се добиени други анамнестички податоци од интерес во врска со здравствената состојба на девојчето.



Слика 1: Слика на која се прикажани деветте позиции на поглед. Во третата слика од горниот ред може да се забележи рестрикција на подвижноста кон горе на десниот очен булбус кога истиот е поставен во аддукција.

При офталмолошкиот преглед видната острина на двете очи е 1.0 sc. Направена е рефрактометрија без и со циклоплегично средство (Cyclopentolate hydrochloride) и добиени се вредности кои укажуваат на лесна хиперметропија. Испитан е и стереоскопскиот вид со Lung и TNO стереотестовите, при што наодот е уреден. Интраокуларниот притисок (IOP) е во рамки на нормални вредности во двете очи (TOU: 14 mmHg). Биомикроскопската инвестиација укажа на уреден преден сегмент. Фундоскопскиот наод испитан со бинокуларна индиректна офталмоскопија исто така е без промени, односно уреден за дадената возраст.

Девојчето нема абнормално држење на главата и е со нормални палпебрални фисури на обете очи. При испитување на мотилитетот на булбомоторите забележана е ограничена подвижност (елевација) на десниот булбус при поглед кон горе кога истиот е поставен во аддукција, но без промена на големината на палпебралните фисури обострано. За исклучување на можни диференцијални дијагнози извршен е тест на форсирана дукција и истиот испадна позитивен.

Според типичната клиничка слика, надополнета со позитивниот тест на форсирана дукција се постави

дијагноза за Brown синдром, лесен степен на клиничка слика според Eustis et al. Направени се лабораториски испитувања кои би сугерирале за инфламаторен или автоимуно медиран Brown синдром (воспалителни маркери, антинуклеарни антители, реума фактор) како и магнетна резонанција на глава и орбити. Добиените резултати се во граници на нормални вредности.

Како единствена можна причина за појава на овој синдром кај пациентката останува да биде родилната траума при која најверојатно настанало нарушување во тетивно трохлеарниот комплекс на m.obliquus bulbi superior или се работи за вроден Brown синдром.

ДИСКУСИЈА

Brown синдром е ентитет кој се дијагностицира благодарение на типичната клиничка слика (ограничена елевација на очното јаболко кога истото е поставено во аддукција), последица на некој вид на нарушување во трохлео-тетивниот апарат на m.obliquus bulbi superior и позитивниот тест на форсирана дукција [4,5]. Како што напоменаваме може да биде конгенитален (примарен) каде промените се забележуваат уште во првите години од животот кога пациентот има проблеми со елевација на очното јаболко кога истото е поставено во аддукција. Причината кај овој вид се смета дека лежи во нарушување на инервацијата на горниот кос мускул, развивање на негова кратка тетива или дисгенезија на трохлео-тетивниот апарат низ кој поминуваат мускулните снопови на горниот кос мускул [6,7]. Етиолошки фактори за настанување на секундарниот односно стекнат облик може да бидат најразлични: системски заболувања, ревматоиден артрит и јувенилен ревматоиден артрит [8,9], Sjogren синдром [10], системски лупус, Hurler-Scheie синдром, хипогамаглобулинемија, фрактура на подот од орбитата, компликација на блефаропластика, синуситис, операции на синуси, неопластични промени и повреди во пределот на орбитата, и крајно идиопатски. [11,12]

Во седумдесетите години Raynor и Niatt процениле дека застапеноста на овој ентитет е еден на 450 случаи со страбизам [1]. Вродениот Brown синдром нема полово преобладајќија, идиопатскиот повеќе се сретнува кај женскиот пол, а оној предизвикан од траума кај машкиот пол, без расна предиспозиција [4]. Во 10% од случаите е билатерален, а подеднакво се сретнува кај двете очи [2,13]. Кај 35% од пациентите со овој синдром добиени се анамнестички податок

за амблиопија или некој вид на страбизам кај член од семејството [4]. Може да биде како самостоен ентитет, но во поретки случаи може да биде асоциран и со Дуан синдром, конгенитална птоза и Маркус Ганов синдром. [14,15]

Главниот патофизиолошки механизам за настанување на Brown синдром денес се смета дека е дисфункција во трохлео-тетивниот апарат низ кого поминува m.obliquus bulbi superior [16]. Како последица на тоа, ограничена е подвижноста на очното јаболко кон горе, кога окото е поставено во аддукција. Причината за тоа се должи на спротивната функција што ја извршуваат двата коси мускули при движење на окото во вертикална рамнина. Односно долниот кос мускул го движи очното јаболко кон горе и внатре, за разлика од горниот, кој при контракција го поместува кон долу и внатре. Бидејќи во нивната акција овие два мускули се антагонисти, секој пат кога настанува контракција на едниот, другиот се релаксира, па е возможно да се изведат посакуваните движење на окото. Кај Brown синдром поради нарушувањето на трохлео-тетивниот комплекс на m.obliquus bulbi superior или поради кратка тетива на мускулот не е возможно да се подигне очното јаболко кога окото е поставено во аддукција [16,17,18].

Покрај ограничена подвижност на очното јаболко кон горе кога окото е поставено во аддукција и позитивниот тест на форсирана аддукција, кај овој синдром може да се сретнат и други симптоми како: диплопија, амблиопија, хипотропија во примарна положба, абнормално држење на главата, проширување на палпебралната фисура при аддукција, локална болка и т.н. [4, 19]

Диференцијално дијагностички ентитети кои доаѓаат во придивит се конгенитална фиброза на долниот кос мускул, меѓутоа пациентите со овој ентитет имаат проблем со елевација на очното јаболко и при абдукција. Друга диференцијална дијагноза е парализа на долниот кос мускул, меѓутоа кај овој ентитет има негативен тест на форсирана дукција, за разлика од Brown синдром. [10,20]

Третманот за оваа состојба зависи од причината што довела до истата. Кај конгениталниот вид, најчесто не се применува хирушка интервенција, освен во случаи со изразена хипотропија и абнормална поставеност на главата. Во 75% од случаите со конгенитален вид настанува спонтанa резолуција на состојбата или

истата се коригира со конзервативен третман[1,2]. Кај стекнатиот Brown синдром, доколку истиот се должи на локално или системско воспаление, оправдана е употребата на кортикостероидна терапија периокуларно и/или системски аплицирана. Кај пострауматскиот вид на Brown најважна е превенцијата со носење на заштитна опрема, а кога истиот ќе се случи најчесто се потребни повеќе хируршки интервенции (тенетомија на горниот кос мускул) за да се постигне бинокуларен вид кај пациентот[1]. Во нашиот случај поради тоа што кај пациентката не беа евидентирани никакви офталмолошки функционални проблеми е даден совет за следење на состојбата преку редовни офталмолошки прегледи.

ЗАКЛУЧОК

Преку овој случај сакавме да го презентираме Brown синдромот како еден редок вид на страбизам кој може да биде конгенитален (примарен)-почест, се јавува уште во детска возраст и стекнат, односно секундарен, како последица на различни фактори, почесто кај возрасни. Преку прикажување на случајов се обидовме да ги потенцираме главните клиничко-инвестирациски моменти за дијагностицирање на овој ентитет, како и современите погледи за негово следење и можно третирање.

РЕФЕРЕНЦИИ

1. Wilson ME, Eustis HS Jr, Parks MM. Brown's syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1989 Nov-Dec;34(3):153-72. doi: 10.1016/0039-6257(89)90100-8. PMID: 2694414.
2. Lee J. Management of Brown syndrome. *Semin Ophthalmol.* 2008 Sep-Oct;23(5):291-3. doi: 10.1080/08820530802505971. PMID: 19085429.
3. Attarzadeh A, Hoseinirad A, Rahat F. Brown syndrome in one pair of dizygotic twins: a case report. *Cases J.* 2010 Jan 2;3:1. doi: 10.1186/1757-1626-3-1. PMID: 20076806; PMCID: PMC2806857.
4. Wright KW. Brown's syndrome: diagnosis and management. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1999;97:1023-109. PMID: 10703149; PMCID: PMC1298285.
5. Olver J, Laidler P. Acquired Brown's syndrome in a patient with combined lichen sclerosus et atrophicus and morphoea. *Br J Ophthalmol.* 1988 Jul;72(7):552-7. doi: 10.1136/bjo.72.7.552. PMID: 3046656; PMCID: PMC1041525.
6. Folk, E.R., Miller, M.T., Mittelman, D. et al. Simulated superior oblique tendon sheath syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226, 410–413 (1988). <https://doi.org/10.1007/BF02169998>
7. Brown, H.W. True and simulated superior oblique tendon sheath syndromes. *Doc Ophthalmol* 34, 123–136 (1973). <https://doi.org/10.1007/BF00151801>
8. Killian PJ, McClain B, Lawless OJ. Brown's syndrome. An unusual manifestation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1977 Jun;20(5):1080-4. doi: 10.1002/art.1780200507. PMID: 869955.
9. Wang FM, Wertebaker C, Behrens MM, Jacobs JC. Acquired Brown's syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology.* 1984 Jan;91(1):23-6. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34332-9. PMID: 6709317.
10. Brahma AK, Hay E, Sturges DA, Morgan LH. Acquired Brown's syndrome and primary Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1995 Jan;79(1):89-90. doi: 10.1136/bjo.79.1.89. PMID: 7880800; PMCID: PMC505027.
11. Alonso-Valdivielso JL, Alvarez Lario B, Alegre López J, Sedano Tous MJ, Buitrago Gómez A. Acquired Brown's syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1993 Jan;52(1):63-4. doi: 10.1136/ard.52.1.63. PMID: 8427518; PMCID: PMC1004959.
12. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1989 Apr;73(4):305-8. doi: 10.1136/bjo.73.4.305. PMID: 2496743; PMCID: PMC1041720.
13. von Noorden GK, Olivier P. Superior oblique tenectomy in Brown's syndrome. *Ophthalmology.* 1982 Apr;89(4):303-9. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34787-9. PMID: 7099550.
14. Karsenti G, Karsenti D, Zaluski S, Mercadier B. Association de syndrome de Stilling-Duane et de Brown, avec syndrome des larmes de crocodile, et autres anomalies congénitales [Association of Stilling-Duane syndrome and Brown's syndrome with crocodile tear syndrome and other congenital anomalies]. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1984 May;84(5):661-2. French. PMID: 6534598.
15. Anderson RL, Baumgartner SA. Strabismus in ptosis. *Arch Ophthalmol.* 1980 Jun;98(6):1062-7. doi: 10.1001/archophth.1980.01020031052008. PMID: 7387509.
16. Helveston EM, Merriam WW, Ellis FD, Shellhamer RH, Gosling CG. The trochlea. A study of the anatomy and physiology. *Ophthalmology.* 1982 Feb;89(2):124-33. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34835-6. PMID: 7070784.
17. Suh SY, Le A, Demer JL. Size of the Oblique Extraocular Muscles and Superior Oblique Muscle Contractility in Brown Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Sep

1;56(10):6114-20. doi: 10.1167/iovs.15-17276. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Nov;56(12):7084. PMID: 26397461; PMCID: PMC5102498.

18. McLoon LK, Vicente A, Fitzpatrick KR, Lindström M, Pedrosa Domellöf F. Composition, Architecture, and Functional Implications of the Connective Tissue Network of the Extraocular Muscles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jan 1;59(1):322-329. doi: 10.1167/iovs.17-23003. PMID: 29346490; PMCID: PMC5773232.
19. Olusanya BA. Brown syndrome with severe amblyopia: a case report from Africa. Pan Afr Med J. 2015 Jan 21;20:56. doi: 10.11604/pamj.2015.20.56.6050. PMID: 26090014; PMCID: PMC4449988.
20. Borden JA. Burian-von Noorden's Binocular Vision and Ocular Motility. Theory and Management of Strabismus. Yale J Biol Med. 1986 Jan-Feb;59(1):73-4. PMCID: PMC2590061.

CASES OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19

Teuta Dalipi¹, Ivan Barbov¹, Frosina Stojkowska¹, Jasmina Mitrevska Velkov¹, Marija Babunovska¹

¹University Clinic of Neurology - Skopje.

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 139-142

ABSTRACT

A novel member of human RNA coronavirus, which is an enveloped betacoronavirus, has been termed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS COV-2). The illness caused by SARS COV-2 is referred to as the coronavirus disease 2019 (COVID-19). It is a highly contagious disease that has resulted in a global pandemic. The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic illness to acute respiratory distress syndrome, septic shock, multi-organ dysfunction, and death. The most common symptoms include fever, fatigue, dry cough, dyspnea, and diarrhea. Neurological manifestations have also been reported. However, the data on the association of Guillain-Barré syndrome (GBS) with COVID-19 are scarce. We report two case of a COVID-19-positive patients who presents clinical features of GBS.

In both cases clinical examination showed generalized weakness mostly in lower extremities and hyporeflexia. The cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed albuminocytological dissociation. The neurological condition was different in both patients they both received corticosteroids in first case it has good results but in second cases Intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered. A thoracolumbar spine magnetic resonance imaging was obtained to rule out other causes, which was normal. COVID-19 is believed to cause a dysregulated immune system, which likely plays an important role in the neuropathogenesis of GBS.

Keywords: COVID-19, Guillain-Barré syndrome.

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 emerged as a global pandemic in 2020 spreading from Wuhan city, Hubei province of China in December of 2019.¹ Patients affected by COVID-19 viral illness have displayed a wide range of symptoms ranging from mild flu-like symptoms to severe life-threatening respiratory failure. Less is known at this juncture regarding the pathogenesis behind neurological complications and long-term sequelae related to COVID-19. To date, only a few case reports have been published citing the incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in COVID-19 patients.²⁻⁸

CASE REPORT

Case 1

A 42-year-old female with no other comorbidities was diagnosed with COVID-19 by nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR) around 7 days prior when she developed fever and myalgias. She self-quarantined at home and without any treatments got better. After 10 days she felt weakness in lower extremities, weakness in facial muscles, paresthesia in both upper and lower extremities.

For the first time in our clinic she came with worsen symptoms in lower extremities with difficulty walking, deviations of the corner of the lip in left side and difficulty

drinking water and leaking on the left side of the mouth.

Neurological examination revealed weakness in facial cranial nerves, decreased muscle strength with Medical Research Council (MRC) scale of 3/5 in his lower extremities (LE) and 4/5 in upper extremities (UE) without a significant difference between the proximal and distal muscle groups, areflexia in LE, hyporeflexia in UE, paresthetic sensations in upper and lower extremities, and no evidence of ataxia.

After Lumbar puncture Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed a CSF protein of 1,30 g/L, white blood cell count of 1/mm³, glucose of 3,90 mmol/L, a CSF immunoglobulin G (IgG) index of 12.07 (Ref: <0.86) and high IgG synthesis rate of 213.5 (Ref: 9.2 mg/day) with normal albumin levels. Oligoclonal bands were absent in the CSF. The constellation of neurological examination findings and albuminocytologic dissociation in CSF raised suspicion for acute inflammatory polyneuropathy. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and cervical spine were normal.

Nerve conduction studies (EMG) - Spontaneous denervation activity is not registered. Neurographic finding: Regularly sensitive conduction velocities in all examined nerves. Motor speed of n.peroneus l. sin is easily slowed down by neat DML. The rest of the neurographic findings are orderly. During a test of volitional contraction in all examined muscles of both lower extremities and right upper extremity, a reduction of a mild degree of innervating specimen marked on the lower extremities and markedly proximal to AMP with neuropathic features (high-voltage, prolonged) lesion of both lower extremities of a mild degree of the demyelinating type.

The patient was given corticosteroid therapy parenterally 250 mg for 4 days with a gradual reduction of 120 to 100 mg over a period of 1 week, on the third day after therapy the patient had a gradual improvement first on the facial muscles and then a gradual improvement in the weakness of the lower extremities. A patient was discharged from the clinic on the tenth day in a significantly improved condition with sensitive symptomatology - paraesthesias of the lower extremities and mild weakness of the lower extremities. With a recommendation for oral therapy of 80 mg corticosteroids (prednisolone) with a gradual reduction of the dose by 20 mg every seven days and a recommendation for physical therapy. At the control after two weeks the patient was in significantly improved condition.

Case 2

A 46-year-old male with comorbidities Hypertensia art. CMP chr. Aethylismus chr. Anemia megaloblastica, HOB was diagnosed with COVID-19 by nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR) around 14 days prior when he developed only cough. After 5 days he felt paresthesias in lower limb and back pain, occurrence of weakness in lower extremities than with difficulty speaking, as well as sphincter difficulties manifested by constipation lasting 8 days.

In our clinic he came with worsen symptoms weakness of mimic muscles, dysphonia, dysarthria, dysphagia, flaccid quadriparesis. Neurological examination revealed weakness in facial cranial nerves decreased muscle strength with Medical Research Council (MRC) scale of 2/5 in his lower extremities (LE) and 0/5 in upper extremities (UE) without a significant difference between the proximal and distal muscle groups, areflexia in LE, hyporeflexia in UE, paresthetic sensations in upper and lower extremities VNS-constipation, tachycardia.

After Lumbar puncture Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed a CSF protein of 1,96 g/L, white blood cell count of 1/mm³, glucose of 7,8 mmol/L, a CSF immunoglobulin G (IgG) index of 0.96 (Ref: <0.86) and high IgG synthesis rate of 11.5 (Ref: 9.2 mg/day) with normal albumin levels. Oligoclonal bands were absent in the CSF. The constellation of neurological examination findings and albuminocytologic dissociation in CSF raised suspicion for acute inflammatory polyneuropathy. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and cervical spine were normal.

Nerve conduction studies (EMG)- Spontaneous denervation activity in most of the examined muscles. In voluntary contraction of the upper extremities on the right, moderately severe reduction with neurogenic AMP. On the lower extremities in m. tib. ant. l. dex. i m. quadriceps fem. pronounced reduction with activation of a small number of motor units, and in m. ext. dig. br. bill. not a single motor unit is registered. Neurographic findings: Sensory velocities are not recorded in any of the examined nerves. Motor conduction - significantly reduced, with prolonged distal latencies, morphologically altered M-waves - polyphasic, dispersed. Kaj n. peroneus l. dex. is probably evoked only distally M - wave. No stimulus response is received on the left. The EMG finding supports a partial neurogenic generalized lesion of severe lower extremity and a moderate degree of upper

extremity, combined but dominated by axonal features.

The patient was started with corticosteroid therapy parenterally 120 mg for 5 days with a gradual reduction of 100 to 80 mg over a period of 2 weeks. Plasmapheresis was started on the third day and there were performed totally three plasmapheresis. After the second plasmapheresis, there was a significant improvement, primarily bulbar weakness, improvement in swallowing and speech (the nasogastric tube was removed) so that normal oral nutrition could continue. After the end of the third plasmapheresis, there was a visible improvement of the motor deficit - more in the upper extremities and proximal, distally it is still most pronounced, with contractures of the hand muscles already present, as well as partial withdrawal of the irritated sensory symptoms - paraesthesias and spurs distal to the reduction. Then physical therapy began, with massages and light activation exercises. He was discharged to a rehabilitation facility for physical therapy in a stable condition. With a recommendation for oral therapy of 60 mg corticosteroids (prednisolone) with a gradual reduction of the dose by 20 mg every seven days. After one month in control examination the patient was in a significantly improved condition.

DISCUSSION

COVID-19 is a novel coronavirus infection that has been reported to affect multi-organ systems. The major known clinical manifestations of this disease are fever, myalgias, respiratory, and gastrointestinal involvement.^{1,9} GBS following COVID-19 illness has been reported in a few patients around the world so far,²⁻⁸ and there have been efforts to create an International Neuromuscular COVID-19 database.

The interval between onset of COVID-19 viral illness and the first symptoms of GBS reported in the literature so far ranges from five days to three weeks.^{3,5} In our study in first case the patient developed flaccid quadriparesis hyporeflexi symmetrical and weakness in facial cranial nerves and in the second case weakness of mimic muscles, dysphonia, dysarthria, dysphagia, flaccid quadriparesis.

Our patients had electrophysiologic evidence of acquired demyelinating polyneuropathy in the first patient and combined but dominated by axonal features in the second case. There is no clear predilection for axonal or demyelinating variants of GBS in COVID-19 in the reported literature so far.³

Interestingly, our patients CSF findings suggested possible intrathecal IgG synthesis in addition to albuminocytologic dissociation. Abnormal concentrations of IgG in the CSF and oligoclonal bands are usually attributable to a dysfunctional blood-brain barrier or damaged nerve roots.^{10,11} A normal brain and cervical spine MRI excluded a central cause of their neurological symptoms.

We believe that our patients developed postinfectious acute inflammatory demyelinating polyneuropathy following COVID-19 infection. GBS is a well-described autoimmune disorder causing acute paralytic peripheral neuropathy. It is usually triggered by an infection or other immune stimulus that incites an aberrant immune response against peripheral nerves and/or spinal nerve roots due to molecular mimicry. It is unclear whether COVID-19 drives a humoral response against the gangliosides; a T-cell-mediated disorder; or a direct neuroinvasive phenomenon leading to GBS.^{4,12}

GBS is a neurological emergency and clinical diagnosis. Quick recognition of symptoms and diagnosis is important in the management of these patients. That's why we need to pay attention to neurologic complications including GBS should be given in COVID-19 patients. It is becoming increasingly evident that COVID-19 is a multisystem disease with dysregulated immune response, and further studies are needed to understand the neuropathophysiology of this novel infection.

REFERENCES

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e741. doi:10.1212/NXI.0000000000000741 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: a case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:204-207. doi:10.1111/jns.12382 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76:233-235. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.062 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382:2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:516-518. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.003 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol*. 2020;267:1877-1879. doi:10.1007/s00415-020-09849-6 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*. 2020;20:e00771. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00771 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Lovato A, de Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J*. Published online April 13, 2020. doi:10.1177/0145561320920762 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Matà S, Galli E, Amantini A, Pinto F, Sorbi S, Lolli F. Anti-ganglioside antibodies and elevated CSF IgG levels in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol*. 2006;13:153-160. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01161.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Segurado OG, Krüger H, Mertens HG. Clinical significance of serum and CSF findings in the Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurol*. 1986;233:202-208. doi:10.1007/BF00314019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-555. doi:10.1002/jmv.25728 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

POST- COVID-19 POLYRADICULONEURITIS WITH SEVERE RESPIRATORY INSUFFITIENTION. A CASE REPORT.

Vanja Trajkovska^{1,2}, Biljana Andonovska^{1,2}, Maja Mojsova Mijovska¹, Saso Popovski¹, Amela Mumunovik¹

¹University Clinic for Traumatology, Orthopedic Diseases, Anesthesiology, Reanimation and Intensive care and Emergency department- Skopje, R North Macedonia.

²Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University in Skopje, R. North Macedonia

Corresponding author:

Ass. Prof. Vanja Trajkovska MD, Msc, PhD, Anesthesiology/intensive care spec.

Email: vanjadztrajkovska@gmail.com, Tel. 070 266 536

Adress: Nikola Trimpare 27, 1000 Skopje, R of North Macedonia

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 143-146

ABSTRACT

Post- COVID syndrome was described for the first time in spring 2020 in the context of a survey of prolonged COVID- 19 symptoms, run by the Patient –Led Research Collaborative, citizens scientist group. Soon after the first COVID-19 case evolved, they observed that COVID-19 patients had symptoms persisting for several weeks after acute infections.

Although the etiopathogeny of polyradiculoneuritis has been poorly understood, the disease is usually preceded by a respiratory or gastrointestinal infection. Various viral agents have been associated with polyradiculoneuritis (cytomegalovirus, Campylobacter jejuni, Epstein-Barr virus, and Zika virus).

In this study we presented a case of a 59-year-old woman with post-coid polyradiculoneuritis and severe respiratory failure.

Appropriate treatment in the intensive care unit, including invasive mechanical ventilation and multimodal treatment by teams of anesthesiologists and neurologists leads to patient survival.

Key words: Post-COVID syndrome, polyradiculoneuritis, intensive care unit, mechanical ventilation

INTRODUCTION

Post- COVID syndrome was described for the first time in spring 2020 in the context of a survey of prolonged COVID- 19 symptoms, run by the Patient –Led Research Collaborative, citizens scientist group.¹ Soon after the first COVID-19 case evolved, they observed that COVID-19 patients had symptoms persisting for several weeks after acute infections. The most common post COVID symptoms include fatigue, dyspnea, olfactory and gustatory dysfunction, chest pain, myalgia, and sleep and mental disorders.¹ Carroll E et al. described a case report of refractory status epilepticus (RSE) after recovery from

acute COVID -19, likely secondary to a postinfectious inflammatory response.²

The recent highly contagious coronavirus pandemic remains a daily concern for clinicians and researchers around the world. The latter condition, related to the novel coronavirus (COVID-19), was detected in Wuhan (Hubei), a province in China, on December 31, 2019.³ After an incubation period of 5 days, the most frequent symptoms of the disease are: fever, cough, myalgia, dyspnea, headache and diarrhea.⁴ Gastrointestinal and cardiovascular complications related to COVID-19 are also frequently reported in the literature^{5,6}. The same is

true for the central and peripheral nervous system with complications such as ischemic or hemorrhagic stroke^{7,8} Silas Webb et al. and Donatella Ottaviani et al. have each reported one case of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following COVID-19 infection^{9,10}. Series of cases of GBS linked to COVID-19 have been reported in China, Italy, Iran and the United States¹¹⁻¹³

Here we describe the case of a 59-year-old woman with a clinical picture characteristic of post-covid polyradiculoneuritis with severe respiratory insufficiency.

CASE REPORT

A 59-year-old woman was admitted at our ICU with tachypnea and general muscle weakness. She had COVID-19 infection one month prior to admission, unvaccinated, with mild symptoms. She did not have other medical issues, except for AVRT ablation five years prior to admission, and was regularly taking Verapamil. Three days prior to admission, she was feeling malaise, abdominal pain, nausea, she was vomiting and had a fever, so she sought medical attention. A full blood count (FBC) and biochemical analysis of the blood were done, with the following deviations from the normal values: white blood cell count (WBC) $12.9 \times 10^9/L$, neutrophils (NEUT) 92.9%, lymphocytes (LYMPH) 6.8%, C-reactive protein (CRP) 150.86 mg/L, aspartate aminotransferase (AST) 464.83 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 114.14 U/L, lactate dehydrogenase (LDH) 506.92 U/L, creatine kinase (CK) >2000 U/L, creatine kinase - MB (CK-MB) 361.65 U/L, glucose 14.15 mmol/L, sodium 134.28 mmol/L, D-dimer 1032.14 ng/ml. Urine analysis showed a red and cloudy urine, with elevated levels of erythrocytes, neutrophils, proteins and glucose. An abdominal echosonography was made, with a finding of rounded liver edge with inhomogeneous distinctly steatotic parenchyma and a larger blurred hypoechoic zone in the left lobe. An abdominal and thoracic CT scan was made, without any significant findings. She was given an antibiotic and symptomatic therapy. Three days later, her condition worsened, she was dyspnoic, tachycardic and felt general muscle weakness, so she went back to the hospital for further investigations. Another FBC and biochemical analysis of the blood were done, with the following deviations from the normal values: WBC $22.8 \times 10^9/L$, NEUT 95.1%, LYMPH 1.8%, CRP 276.9 mg/L, AST 601 U/L, ALT 663 U/L, LDH 1746 U/L, CK 26428.27 U/L, CK-MB 651.35 U/L, troponin I 1143.8 ng/L, creatinine 389.94

umol/L, urea 22.8 mmol/L, glucose 18.14 mmol/L, sodium 130 mmol/L. She was assessed by a pulmonologist, a cardiologist and a nephrologist, an echocardiography and ECG were made, without any issues except for a tachycardia. The patient's symptoms rapidly worsened, with severe tachypnea and decreasing of SaO_2 % and she was transferred to our ICU. A non-invasive monitoring and O_2 mask was placed, with the following vital parameters: blood pressure: 140/70 mmHg, heart rate: 160 bpm, SaO_2 %: 90%. Blood gas analysis were made, with the following results: pH 7.33 mmHg, pCO_2 37 mmHg, pO_2 81 mmHg, lactates 2.3 mmol/L, HCO_3 19.5 mmol/L. A neurologist was called to assess the patient, and corticosteroid therapy was initiated. A few hours later, the patient's condition kept on deteriorating, another set of blood gas analysis was made, with the following results: pH 7.00 mmHg, pCO_2 66 mmHg, pO_2 62 mmHg, lactates 4.4 mmol/L, HCO_3 16.3 mmol/L. The patient was intubated and mechanical ventilation was applied and continuous intravenous sedation. A chest x-ray was made, and a chest drain was inserted due to unilateral pleural effusion. During the hospitalization, biochemical analysis of the blood was done daily, and due to increased levels of degradation products, three hemodialysis were done. The intravenous sedation was discontinued after 5 days, and a week later, the patient was awake and extubated. A flaccid quadriplegia and areflexia were present, the patient was dysphonic and unable to chew, swallow and cough. Her neurological status was regularly controlled by a neurologist. A lumbar puncture was done and a cerebrospinal fluid sample was sent for analysis. The results showed elevated protein levels, and the patient was diagnosed with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. She underwent 8 plasmapheresis treatments, after which she generally felt better, without any difficulties with breathing, she was able to drink and eat solid food, however the flaccid quadriplegia, areflexia and dysphonia persisted. Her blood biochemical analysis were back to normal. After 37 days of ICU hospitalization, she was dismissed, and transferred to a neurology clinic for further treatment.

DISCUSSION

In this study, we reported one case of polyradiculoneuritis indicative of COVID-19 infection. Although the etiopathogeny of polyradiculoneuritis has been poorly understood, the disease is usually preceded by a respiratory or gastrointestinal infection. Various viral

agents have been associated with polyradiculoneuritis (cytomegalovirus, *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr virus, and Zika virus). In this work, we have reported an association between polyradiculoneuritis and the novel coronavirus. To these groups of agents already identified, we can reasonably add the new coronavirus. The interval between the onset of respiratory symptoms of the disease and the first manifestations of polyradiculoneuritis in our case is similar to the cases reported by Virani et al. and Toscano et al.¹⁴⁻¹⁵ Given the context, we hypothesize that there is a causal relationship between polyradiculoneuritis and SARS-Cov-2 infection.

The mean duration between the onset of COVID-19 infectious symptoms and GBS presentation was 2 weeks, which is similar to other infections.¹⁶ The latency between COVID-19 infection and GBS was more than a week for most cases, but it should be taken into consideration that COVID-19 can initially be asymptomatic which makes the latency duration arguably longer than reported. This suggests a postinfectious immunopathogenesis rather than direct neuronal damage or a parainfectious mechanism. The fact that COVID-19 PCR of the CSF was not positive in a single report, the negativity of repeat nasopharyngeal PCR at the time of symptoms in almost one-third of the cases, and the absence of elevated white blood cell count in the CSF in majority of cases, further argues against the assumption of COVID-19 infection being directly responsible for the GBS development in this proportion of patients.¹⁷

Based on systematic review¹⁷, most cases of COVID-19-related GBS are of the sensorimotor demyelinating subtype with frequent facial palsy. The latency between infection and onset of neurologic symptoms as well as the absence of viral genome detected by PCR suggest a postinfectious, rather than a direct infectious or parainfectious mechanism. Global reporting of COVID-19-related polyradiculoneuritis cases, in addition to testing for different antibodies to different structural proteins and glycolipids in the peripheral nerves, would improve the understanding of the immunological cascade of COVID-19-related GBS. Finally, early diagnosis and identification of polyradiculoneuritis in COVID-19 patients is important as COVID-19-related polyradiculoneuritis might be associated with a severe disease course that frequently requires ICU admission and mechanical ventilation.¹⁷ Early respiratory support, including ICU admission, is indicated but not always feasible during the current pandemic.

CONCLUSION

In this study, we presented a case of a 59-year-old woman with post-coid polyradiculoneuritis and severe respiratory failure. Appropriate treatment in the intensive care unit, including invasive mechanical ventilation and multimodal treatment by teams of anesthesiologists and neurologists leads to patient survival.

REFERENCES

1. Maltezou C. Helena, Pavli A, and Tsakris A. Post COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021; 9: 497-509.
2. Carroll E et al. Post-COVID -19 Inflammatory Syndrome manifesting as Refractory Status Epilepticus. *Epilepsia* 2020; 61:e135-e139.
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7;323(11):1061-1069.
6. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(0):E005.
7. Atakla HG, Condé K, Neishay A, Barry LF, Bah AK, Konaté M, et al. Cerebrovascular accidents indicative of Covid-19 infection: About 4 observations in Guinea: Accidents vasculaires cérébraux révélateurs d'infection au Covid-19: A propos de 4 observations en Guinée. *Pan African Medical Journal.* 2020 Jun 05;35(2):65
8. Mao L, Wang M, Chen Sh, He Q, Chang J, Hong C, et al. China: A Retrospective Case Series Study; 2020. Feb 24, Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan.
9. Webb S, Wallace VCJ, Martin-Lopez D, Yogarajah M. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e236182.
10. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, et al. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an

- Italian COVID-hospital. *Neurological Sciences*. 2020 Jun;41(6):1351-1354.
11. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):383-384.
 12. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Jun;76:233-235.
 13. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576.
 14. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576.
 15. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*. 2020.
 16. Rees, JH, Soudain, SE, Gregson, NA, Hughes, RAC. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:1374-79
 17. Aladawi et al. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2022; 49: 38-48.

POST COVID-19 AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN 21 YEAR OLD MAN

Daniela Misoska Pendova

PHI General Hospital, Department of Internal Medicine-Ohrid, Republic of North Macedonia

Medicus 2022, Vol. 27 (1): 147-148

INTRODUCTION

Coronavirus 19 (COVID 19) also known as severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-COV-2) is responsible for the global pandemic that began in late 2019. COVID 19 infection causes a wide range of clinical manifestation from very mild or asymptomatic presentation, to severe illness and death. Along with multiple organ systems that may be affected by COVID-19 is the thyroid gland. There have been reports of different thyroid dysfunctions like subacute thyroiditis, Hashimoto thyroiditis and Graves' disease in patient that didn't have pre-existing thyroid illness. [[1], [2], [3]].

These dysfunctions can occur either during active COVID 19 infection or as post COVID 19 illness.

AIM

Raising awareness of thyroid function disorders that can occur during acute COVID 19 infection and in post COVID 19 period.

CASE DESCRIPTION

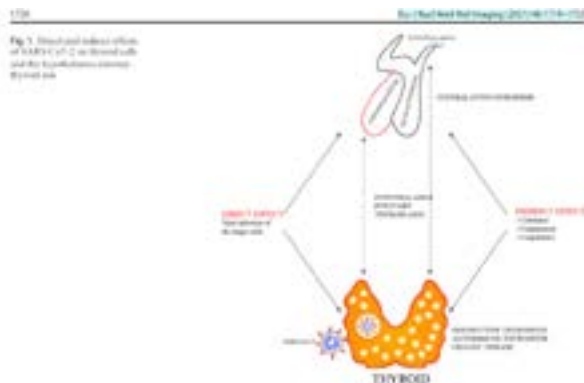
A 21 year old man came to our office complaining of tiredness, tremor, weight loss, accelerated peristalsis and rapid heartbeat that begun approximately 4 weeks before the exam. He was diagnosed with COVID 19 infection 6 weeks before beginning of symptoms. He had lost 8kg within one month since beginning of symptoms. He didn't have history of previous thyroid illness. Physical exam showed not enlarged thyroid gland without palpation tenderness, mild sinus tachycardia on EKG, discrete tremor and warm sweaty palms. Thyroid ultrasound was performed showing nonhomogeneous, hypo echoic structure with rich vascularization of the whole gland. Laboratory tests were performed with TSH <0.01 mIU/L (range 0.35-4.94), FT4 20.077pmol/L (range 9.01-19.05), FT3 9.2708 pmol/L (range 2.43-6.01), ATPO 699.98 IU/

ml (normal value <5.61) anti TG 366.45 (normal value <4.11). Markers of inflammation were normal CRP=2.15 mg/L (0.0-5.0). Methimazole 10mg OD and propranolol 20mg BID were given for 4 weeks. Control tests were performed with TSH = 0.01 mIU/L, FT4=11.8 pmol/L, FT3 = 4.13 pmol/L. Patient was feeling much better, tremor and digestive problems stopped, he didn't feel as tired as before, pulse was ~ 60 beats/min. Dose of methimazole was reduced to 5mg OD, and propranolol was stopped. Next control was after another 4 weeks, the patient was feeling good, and he had regained his weight and energy. Control tests were TSH=0.1998 mIU/L, FT4=11.583 pmol/L. Patient was scheduled for regular control in 6 weeks.

DISCUSSION

The association between COVID-19 and various autoimmune diseases affecting the thyroid and other systems in the body is still the subject of ongoing investigation. Initial reports have described the relationship between COVID-19 and subacute thyroiditis resulting in transient hyperthyroidism [3], but reports also

report new onset Hashimoto thyroiditis [5] and Graves' disease [4]. This raises the question of possible effects of COVID-19 on the immune system and the thyroid gland [6]. Autoimmune thyroid disease may be caused by direct and indirect effects of SARS-CoV-2 on thyroid cells and hypothalamus-pituitary-thyroid axis [7].



Presence of antithyroid antibodies, anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg) in this case is highly suggestive of new onset Hashimoto thyroiditis, beginning with Hashitoxicosis.

CONCLUSION

Thyroid function disorders associated with COVID 19 are still the subject of undergoing investigation. We should actively think and look for them both during acute infection and in post COVID period.

REFERENCES

1. Dworakowska D, Grossman A.B. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*. 2020:1-4. doi: 10.1007/s12020-020-02364-8.
2. Pal R., Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020:1-5. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
3. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*. 2021;31:8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363.
4. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1527-1528. doi: 10.1007/s40618-020-01366-7.
5. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singap Med J*. 2020 doi: 10.11622/smedj.2020106.
6. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Fong C.H.Y., et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813.
7. SARS-CoV-2-related thyroid disorders: a synopsis for nuclearmedicine thyroidologists Luca Giovanella^{1,2,3}&Rosaria M. Ruggeri⁴&Petra PetranovićOvčariček^{3,5}&AlfredoCampenni^{3,6}&Giorgio Treglia&Desiree Deandreis March 2021 *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48(6) DOI:10.1007/s00259-021-05316-0

UDHËZIME PËR AUTORET

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

Dokumentin komplet mund ta gjeni në www.icmje.org

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

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

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

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

Dorëshkrimet dërgohen në format elektronik, qoftë me

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

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

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore”, cilën mund ta gjeni në www.icmje.org.

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

INFORMATION FOR AUTHORS

These guidelines are in accordance with the
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted
to Biomedical Journals”

(The complete document appears at www.icmje.org)

Medicus is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The Journal is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

The language of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

Manuscripts should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,
No 16, 1200 Tetovo,
Email: shmshm@live.com

The Journal allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at www.icmje.org.

The Journal will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in **Medicus** will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

punim origjinal hulumtues –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

punim profesional ose punim revyjal – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

Letër redaksisë - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon (për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

Abstrakti duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, Metodat, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe perfundimi.

Tabelat, figurat dhe legjendat (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

Fjalët kyqe -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

Citatet e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

Shkurtimet (akronimet) përdoren për njësitë matëse, kurse në raste tjera kur përmendet për herë të parë, ai duhet të jetë i sqaruar me fjalën bazë bashkangjitur.

Për të gjitha barnat duhet të përdoren **emrat gjenerik** ndërkombëtar. Nëse në hulumtim janë të përdorura brendet e patentuara, përfshini emrin e brendit në kllapa në paragrafin e Metodave.

Dorëshkrimi i dërguar tek botuesi duhet të shënohet nga autorët , nëse janë në seksionin e “punimeve origjinale shkencore” apo në pjeset tjera përmbajtësore të revistës.

Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.

The number of pages (including tables and/or figures/illustrations) is dependent upon the type of the article:

original research paper - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;

professional or review paper - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;

case report or brief communication - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.

Letter up to 2 pages

With the manuscript, provide a page giving the title of the paper; the name(s) of the author(s), including the first name(s) and no more than two graduate degrees; the name of the department and institution in which the work was done; the institutional affiliation of each author; and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. (see Additional Information for Authors)

Provide an **abstract** of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results.

Tables, figures and legends (see Additional Information for Authors)

Three to five **key words** or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

Quotations of references in the text should primarily be from journals indexed in **PubMed** which have proven their significance. The style of references required by **Medicus** is the Vancouver format (see Additional Information for Authors).

Except for units of measurement, abbreviations are discouraged. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands.

The international **generic names** should be used for all drugs. When proprietary brands are used in research, include the brand name in parentheses in the Methods section.

All manuscript sent to the editor should be noted by the authors whether they are meant for the “original research papers” section or the rest of the journal’s content.

The authors receive two copies of the relevant issue.

Informacione plotësuese për autorët

I. Faqja e parë – ballina: Duhet të përmbajë: (a) titullin e punimit, të shkurtër, por informativ; (b) emri, inicialet e emrit të mesëm dhe mbiemrit të secilit autor; (c) institucioni; (d) emri i departamentit që i atribuohet punës shkencore; (e) emri dhe adresa e autorit për t'iu përgjigjur në lidhje me dorëshkrimin; (f) burimi/përkrashja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

II. Faqja e dytë – abstrakti dhe fjalët kyçe: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat vrojtuese dhe analitike, pastaj, rezultatet/gjetjet përfundimtare (të dhënat dhe rëndësia e tyre statistikore, nëse është e mundur), dhe konkluzionet kryesore. Vini theksin mbi aspektet e reja dhe të rëndësishme të studimit apo vrojtimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyçe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshtatshëm në MeSH për disa terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

III. Faqja e tretë dhe të tjerat – teksti i plotë i artikullit: Teksti i plotë I artikujve hulumtues ose vrojtues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

1. Hyrja: Krijoni një kontekst apo prapavijë(truall) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës – duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

2. Metodatat & Materialet: Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar që është përdorur është e njohur, atëherë nuk është e nevojshme të jepet përshkrim komplet i saj. Mund t'i referoheni punimit në të cilin së pari herë është përshkruar dhe të

Additional Information for Authors

I. First page - front page: It should contain: (a) title of paper, a short, but informative; (b) the first name, initials of middle name and last name of each author; (c) the institution; (d) the name of the department that is attributable to the scientific work; (e) the name and address of the author with whom to correspond about the manuscript (f) source/support in the form of grants, equipment, drugs, or all.

II. Second page - abstract and keywords: The abstract should be written with a maximum of 150 words for unstructured abstracts and 250 words for structured abstracts (containing parts: objective(s) of study or research, basic procedures, such as selection of subjects or laboratory animals, observational and analytical methods, then, the main findings/results (data and their statistical significance, if possible), and the main conclusions. Emphasize the new and important aspects of the study or observation.

Below the abstract identify and write the keywords: 35 words or short phrases that will assist in indexing the paper and publication of the abstract.

Use terms from the list of Index Medicus for Medical Sub-Headings (MeSH); if there is no appropriate MeSH term for some newly introduced terms, we can use the given terms.

III. Third and further pages – full text of the article: The full text of research or observational articles should normally be, but not necessarily, divided into sections with the following headings: introduction, material and methods, results and discussion.

1. Introduction: Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). To do this you must complete a literature review – searching for, finding and reading relevant papers, which must be referenced in your manuscript. Explain your hypotheses and the plan to test them, and describe your aims. Clearly state what you expect to find and the reasoning that led you to the hypotheses that you have made. The research objective is often more sharply focused when stated as a question. Do not include data or conclusions from the work being reported.

2. Methods & Material: This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written. All information obtained during the study belongs in the Results section.

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.

Give sufficient details of the methods, apparatus and materials (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures to allow others to understand and reproduce your results.

If a particular method used is well known then there is no need to give a complete description. You can reference the paper in

përmendni ndonjë modifikim/ndryshim që keni bërë. Jepni arsytet për përdorimin e tyre dhe vlerësoni kufizimet e tyre. Në fund, përshkruani se si i keni analizuar të dhënat tuaja, duke përfshirë metodat statistikore dhe pakon programore që keni përdorur.

Autorët e dorëshkrimeve të rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

2. a) Statistikat: Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përm-bledhni shkurtime vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjig në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence Interval -

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

2. a) Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

3. Results: This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

3. Tables: Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Bëni përshkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë mendon për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

3. Tabelat: Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

4. Diskutimi: Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

5. Referencimi: Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

Një punim mund të ketë më së shumti një autor dhe 4 koautor. Koautori i fundit duhet të jetë mentori ose koautori më i afërt me punimin. Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.

Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

4. Discussion: This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

5. Referencing: The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

One article can have one author and 4 co-author. Last co-author is the mentor of the article or closest co-author of the paper.” The authors’ names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.

References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:

Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. *Pediatrica*, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papub-likuara” dhe “komunikime personale”. Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë “në shtyp”.

6. Mirënjohjet: Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

7. Format i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografitë e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografitë e tyre nuk duhet të jenë të identifikuar, ato duhet të shoqërohen me lejen e shkruar nga ta për përdorimin e figurës. Format e lejuara janë në dispozicion nga redaksia.

Nëse fajllat e të dhënave janë shumë të mëdha për t'u dërguar me e-mail, rekomandohet dërgimi me CD në adresën tonë.

8. Legjendat për Ilustrimet (Figurat)

Legjenda e tabelës duhet të vendoset mbi tabelë. Referenca e një tabeleje, e cila është marrë nga ndonjë publikim tjetër, duhet të vendoset poshtë tabelës. (Është përgjegjësi e autorit të sigurojë lejen e ribotimit nga botuesit e atij botimi) Legjenda e figurës duhet të vendoset në fund të faqes. Referenca e figurës e marrë nga ndonjë tjetër publikim vendoset në fund të legjendës. (Leja e ribotimit duhet të sigurohet nga botuesi i këtij botimi).

Journal articles:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Books and other monographs:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Osler AG. *Complement: mechanisms and functions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Avoid using as references abstracts; “unpublished data” and “personal communications”. References to accepted but yet unpublished articles are allowed to be made, only if you note “in press”.

6. Acknowledgements: You may wish to acknowledge people who have helped you. These can range from those who supported you with experimental techniques to those who read or offered advice on your final manuscript.

7. Data file format for illustrations (figures): JPG

If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure. Permission forms are available from the Editor.

If data files are too big for transmission as an Email attachment submission of a CD to our address is recommended.

8. Legends for Illustrations (Figures)

The legend of a table has to be placed above the table. The reference of a table, which has been taken from another publication, must be placed below the table. (It is the author's responsibility to obtain the permission of reproduction from the publishers of the publication.) Figure legends are to be placed at the end of the paper. The reference of a figure taken from another publication stands at the end of the legend. (Permission of reproduction must be obtained from the publishers of this publication).

