

## Original scientific paper

- 195** ЕЛЕКТРОДИЈАГНОСТИЧКИ НАОДИ НА МОТОРНА И СЕНЗОРНА СПРОВОДИВОСТ ЗА СРЕДИШЕН НЕРВ КАЈ НЕВРОЛОШКИ АСИМПТОМАТСКИ НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО ХИПОТИРОИДИЗАМ  
Илија Здравков<sup>1</sup>, Христијан Костов<sup>2</sup>, Елена Костова<sup>3</sup>
- 212** STATISTICAL ANALYSIS OF ABLATION OF SUPERFICIAL VENOUS INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC CHRONIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE  
Sashko Nikolov<sup>1,2</sup>, Milka Zdravkovska<sup>1</sup>, Gordana Kamceva Mihailova<sup>1,2</sup>
- 204** EFFECTS OF AGING ON MECHANICAL PROPERTIES OF BONE CEMENT WITH AND WITHOUT ANTIBIOTICS  
Danica Popovska<sup>1</sup>, Nikola Avramov<sup>2</sup>, Milan Samardzisk<sup>1,3</sup>, Ilir Shabani<sup>1</sup>, Slavcho Stojmenski<sup>1</sup>
- 225** ACCURACY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN COMPARISON WITH ARTHROSCOPIC FINDINGS FOR LATERAL AND MEDIAL MENISCAL TEARS  
Hristijan Kostov<sup>1</sup>, Valentin Vejsele<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup>

## Profesional paper

- 230** УПОТРЕБА НА НАТРИУМ ФЛУОРЕСЦИН ПРИ ОПЕРАТИВНО ЛЕКУВАЊЕ НА МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МОЗОК  
Ивчев Љ<sup>1,2</sup>, Николоска Л<sup>1</sup>, Дамјановски С<sup>3</sup>
- 239** УТВРДУВАЊЕ НА ЛЕКАРСКА ГРЕШКА ПРЕКУ НАЈЧЕСТО КОРИСТЕНИТЕ МЕТОДИ ПРИ СУДСКО МЕДИЦИНСКИТЕ ВЕШТАЧЕЊА  
Ивчева Ана<sup>1</sup>, Битољану Наташа<sup>1</sup>, Белакапоска Српанова Викторија<sup>1</sup>, Чакар Љупчо<sup>1</sup>, Јанеска Биљана<sup>1</sup>
- 247** AWARENESS ABOUT NUTRITION DURING PREGNANCY AMONGST PATIENTS AT THE CLINICAL HOSPITAL OF TETOVO  
Sani Bajrami<sup>1</sup>, Meral Rexhepi<sup>1</sup>, Florin Besimi<sup>1</sup>, Donjeta Abazi<sup>1</sup>
- 254** MENXHIMI I LËNDIMEVE TË MUSKUVJE  
Ilber Besimi<sup>1,2</sup>, Florin Selimi<sup>1,2</sup>, Gazmend Zeqiri<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Florin Besimi<sup>1,2</sup>
- 258** THE CELLULAR ANTIOXIDANT POTENTIAL OF GLUTATHIONE REDUCTASE UNDER THE IMPACT OF IONIZED WATER IN THE SERUM OF THE LABORATORY RATS DURING ACUTE HYPERTHERMIC EXPOSURE  
Majlinda Ademi<sup>1</sup>
- 263** A STATISTICAL REVIEW OF BLOOD DONATION FREQUENCY DURING THE PRE LOCKDOWN PERIOD, THE LOCKDOWN AND AFTER THE LOCKDOWN PERIOD IN THE TRANSFUSION INSTITUTE OF TETOVO, NORTH MACEDONIA  
Ekrem Ismani<sup>1,4</sup>, Ilber Besimi<sup>1,4</sup>, Edona Ismani-Xhemali<sup>1,4</sup>, Vegim Zhaku<sup>1,2</sup>, Luljet Ismaili Rexhepi<sup>1,4</sup>
- 267** CANCER STEM CELL RELATED MARKER CD44 IN LOW GRADE ENDOMETRIAL CANCER  
Marija Joksimovic<sup>1</sup>, Nikola Jankulovski<sup>2</sup>, Gordana Petrusevska<sup>3</sup>, Igor Aluloski<sup>1</sup>, Mile Tanturovski<sup>1</sup>
- 274** DO WE REALLY NEED TRIPLE PHASE COMPUTED TOMOGRAPHY TO DETECT AND FOLLOW-UP LIVER METASTASES OF GIT(GASTROINTESTINAL TRACT) ORIGIN?  
Gabriela Dimova<sup>1,2</sup>, Marija Karakolevska Illova<sup>1,3</sup>, Antonio Gligorievski<sup>1,4</sup>, Saso Ivanovski<sup>2</sup>
- 281** HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN THE CONTEXT OF THE EFFECTIVE INVASIVE AND NON-INVASIVE METHODS FOR DETECTING LUNG CANCER AND THEIR APPLICATION IN PHI CLINICAL HOSPITAL TETOVO  
Ruzhdi Rexhepi<sup>1</sup>, <sup>2</sup>, Selma Arifi<sup>3</sup>, Merita Rexhepi<sup>4</sup>, Dejan Dokic<sup>5</sup>, Tatjana Ruskovska<sup>1</sup>
- 287** FIVE-MONTH STUDY OF THYROID PATHOLOGY IN A SINGLE CENTER  
Lazo Jordanovski, Jovanka Jakimovska, Lidija Pavleska, Lidija Veterovska Miljkovic, Despina Miloshevska Evrushovska
- 291** ИМУНОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИ СО РАЗЛИЧНА КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА НА COVID-19 ВО КОРЕЛАЦИЈА СО SARS COV-2 ВАКЦИНАЦИИ И КОМОРБИДИТЕТИ  
Александра Татабитовска<sup>1</sup>, Теодора Брњарчевска Блажевски<sup>2</sup>, Владимир Јоксимовиќ<sup>3</sup>, Александар Петличковски<sup>2</sup>, Ненад Јоксимовиќ<sup>4</sup>
- 297** СЕРУМСКИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ВИТАМИН Д КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ НА ЦРЕВАТА  
Авди Муртезани<sup>1</sup>, Ацо Костовски<sup>1</sup>, Соња Бојадиева<sup>1</sup>, Елена Симоновска<sup>1</sup>, Аријета Рауфи<sup>2</sup>

## Review

- 303** КАРИЕС НА РАНО ДЕТСТВО- ПАНДЕМСКО ЗАБОЛУВАЊЕ КАЈ ДЕЦАТА ОД ПРЕДШКОЛСКА ВОЗРАСТ  
Олга Кокочева-Ивановска<sup>1</sup>, Весна Амбаркова<sup>1</sup>, Ефика Жабокова-Билбилова<sup>1</sup>, Анета Лазарова<sup>2</sup>, Катерина Сибиновска<sup>3</sup>
- 309** ЕФИКАСНОСТА НА БРОЛУЦИЗУМАБ ВО ТРЕТМАНОТ НА ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА  
Ардита Ризвановиќ<sup>1</sup>, Весна Димовска-Јорданова<sup>2</sup>, Ирина Богданова<sup>2,3</sup>, Блерта Емини<sup>3</sup>, Мухамедин Рушити<sup>3,4</sup>
- 316** ТРАБЕКУЛЕКТОМИЈАТА КАКО ЗЛАТЕН СТАНДАРД ВО ХИРУРШКИОТ ТРЕТМАН НА ГЛАУКОМОТ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА  
Ирина Богданова<sup>1,2</sup>, Мухамедин Рушити<sup>1,3</sup>, Стефан Пандилов<sup>1</sup>

## Case report

- 320** РЕДОК СЛУЧАЈ НА ЛЕЈОМИОМ СО БИЗАРЕН НУКЛЕУС - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ  
Тофиловска Валентина<sup>1</sup>, Алексискока Папастиев Ирена<sup>1</sup>, Димитров Горан<sup>1</sup>, Георгиевска Јадранка<sup>1</sup>, Дабески Драге<sup>1</sup>
- 324** CORTICOSTEROID RESPONSIVE COVID-19 ENCEPHALITIS – CASE REPORT  
Petar Atanasovski<sup>1</sup>, Ilija Zdravkov<sup>1</sup>, Marija Perovska<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup>, Hristijan Kostov<sup>3</sup>
- 328** A RARE CASE OF UTERINE SMOOTH MUSCLE TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP)  
Nikoloska Katerina<sup>1</sup>, Dimitrov Goran<sup>1</sup>, Tofilovska Valentina<sup>1</sup>, Dzikova Elena<sup>1</sup>, Shabani Ajla<sup>1</sup>
- 331** АКУТНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА АСОЦИРАНА СО РОТАВИРУСЕН ГАСТРОЕНТЕРИТИС  
Сабина Смаиловиќ<sup>1</sup>, Аријета Хасани<sup>2</sup>, Љеља Муаремоска Канзоска<sup>2</sup>, Леарта Алили Адери<sup>2</sup>
- 334** CASE REPORT: LAPAROSCOPIC “GASTRIC SLEEVE RESECTION” IN PACIENT WITH OMENTAL PSEUDOCYST OF STOMACH.  
Vladimir Joksimovik<sup>1</sup>, Ndricim Murati<sup>2</sup>, Katerina Lakovik<sup>3</sup>, Anamarija Dzundzeva<sup>4</sup>
- 337** EMERGENCY CAROTID ARTERY STENTING (ECAS) AND MECHANICAL THROMBECTOMY PRIOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE IN-STENT THROMBOSIS – A CASE REPORT  
Petar Kuzmanovski<sup>1</sup>, Natasha Vasilevska Pirganoska<sup>1</sup>, Maja Velkoska<sup>1</sup>, Petar Janevski<sup>2</sup>, Anita Arsovska<sup>3</sup>
- 341** MORGAGNI HERNIA IN AN 8-YEAR-OLD CHILD – CASE REPORT  
Bujar Abdiu<sup>1</sup>, Agron Pajaziti<sup>1</sup>, Merita Elezi Rustemi<sup>1</sup>
- 347** ROEMHELD SYNDROME IN A PATIENT WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA  
Levent Ismaili<sup>1</sup>, Agim Zeqiri<sup>1</sup>, Hysni Ismaili<sup>2</sup>
- 351** THROMBOCYTOPENIA WITH ABSENT RADII (TAR) SYNDROME IN NEWBORN: A CASE REPORT  
Mevlana Islami Limani<sup>1</sup>, Renata Dimitrioska<sup>1</sup>, Orhideja Stommaroska<sup>1</sup>, Sanja Ristovska<sup>1</sup>, Elena Shukareva<sup>1</sup>
- 356** ФЕТАЛНА СПИНАЛНА МЕНИНГОМИЕЛОЦЕЛА (ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ)  
Александар Наков<sup>1</sup>, Кристина Скепаровска<sup>2</sup>, Шенол Тахир<sup>3</sup>, Ана Коцевска<sup>1</sup>





# Medical Journal MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 29 (3) · 2024

## Original scientific paper

- 195** ЕЛЕКТРОДИЈАГНОСТИЧКИ НАОДИ НА МОТОРНА И СЕНЗОРНА СПРОВОДИВОСТ ЗА СРЕДИШЕН НЕРВ КАЈ НЕВРОЛОШКИ АСИМПТОМАТСКИ НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО ХИПОТИРОИДИЗАМ  
Илија Здравков<sup>1</sup>, Христијан Костов<sup>2</sup>, Елена Костова<sup>3</sup>
- 212** STATISTICAL ANALYSIS OF ABLATION OF SUPERFICIAL VENOUS INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC CHRONIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE  
Sashko Nikolov<sup>1,2</sup>, Milka Zdravkovska<sup>1</sup>, Gordana Kamceva Mihailova<sup>1,2</sup>
- 204** EFFECTS OF AGING ON MECHANICAL PROPERTIES OF BONE CEMENT WITH AND WITHOUT ANTIBIOTICS  
Danica Popovska<sup>1</sup>, Nikola Avramov<sup>2</sup>, Milan Samardzisk<sup>1,3</sup>, Ilir Shabani<sup>1</sup>, Slavcho Stojmenski<sup>1</sup>
- 225** ACCURACY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN COMPARISON WITH ARTHROSCOPIC FINDINGS FOR LATERAL AND MEDIAL MENISCAL TEARS  
Hristijan Kostov<sup>1</sup>, Valentin Vejseli<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup>

## Profesional paper

- 230** УПОТРЕБА НА НАТРИУМ ФЛУОРЕСЦИН ПРИ ОПЕРАТИВНО ЛЕКУВАЊЕ НА МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МОЗОК  
Ивчев Љ<sup>1,2</sup>, Николовска Л<sup>2</sup>, Дамјановски С<sup>3</sup>
- 239** УТВРДУВАЊЕ НА ЛЕКАРСКА ГРЕШКА ПРЕКУ НАЈЧЕСТО КОРИСТЕНИТЕ МЕТОДИ ПРИ СУДСКО МЕДИЦИНСКИТЕ ВЕШТАЧЕЊА  
Ивчева Ана<sup>1</sup>, Бигтолану Наташа<sup>1</sup>, Белакапоска Српанова Викторија<sup>1</sup>, Чакар Љупчо<sup>1</sup>, Јанеска Биљана<sup>1</sup>
- 247** AWARENESS ABOUT NUTRITION DURING PREGNANCY AMONGST PATIENTS AT THE CLINICAL HOSPITAL OF TETOVO  
Sani Bajrami<sup>1</sup>, Meral Rexhepi<sup>1</sup>, Florin Besimi<sup>1</sup>, Donjeta Abazi<sup>1</sup>
- 254** MENXHIMI I LËNDIMEVE TË MUSKUJVE  
Ilber Besimi<sup>1,2</sup>, Florim Selimi<sup>1,2</sup>, Gazmend Zeqiri<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Florin Besimi<sup>1,2</sup>
- 258** THE CELLULAR ANTIOXIDANT POTENTIAL OF GLUTATHIONE REDUCTASE UNDER THE IMPACT OF IONIZED WATER IN THE SERUM OF THE LABORATORY RATS DURING ACUTE HYPERTHERMIC EXPOSURE  
Majlinda Ademi<sup>1</sup>
- 263** A STATISTICAL REVIEW OF BLOOD DONATION FREQUENCY DURING THE PRE LOCKDOWN PERIOD, THE LOCKDOWN AND AFTER THE LOCKDOWN PERIOD IN THE TRANSFUSION INSTITUTE OF TETOVO, NORTH MACEDONIA  
Ekrem Ismani<sup>1,4</sup>, Ilber Besimi<sup>1,4</sup>, Edona Ismani-Xhemaili<sup>1,4</sup>, Vëgim Zhaku<sup>1,2</sup>, Luljet Ismaili Rexhepi<sup>1,4</sup>
- 267** CANCER STEM CELL RELATED MARKER CD44 IN LOW GRADE ENDOMETRIAL CANCER  
Marija Joksimovic<sup>1</sup>, Nikola Jankulovski<sup>2</sup>, Gordana Petrusevska<sup>3</sup>, Igor Aluloski<sup>1</sup>, Mile Tanturovski<sup>1</sup>
- 274** DO WE REALLY NEED TRIPLE PHASE COMPUTED TOMOGRAPHY TO DETECT AND FOLLOW-UP LIVER METASTASES OF GIT(GASTROINTESTINAL TRACT) ORIGIN?  
Gabriela Dimova<sup>1,2</sup>, Marija Karakolevska Illova<sup>1,3</sup>, Antonio Gligorievski<sup>1,4</sup>, Saso Ivanovski<sup>1,2</sup>
- 281** HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN THE CONTEXT OF THE EFFECTIVE INVASIVE AND NON-INVASIVE METHODS FOR DETECTING LUNG CANCER AND THEIR APPLICATION IN PHI CLINICAL HOSPITAL TETOVO  
Ruzhdi Rexhepi<sup>1</sup>, Z, Selma Arifi<sup>1,3</sup>, Merita Rexhepi<sup>4</sup>, Dejan Dokic<sup>5</sup>, Tatjana Ruskovska<sup>1</sup>
- 287** FIVE-MONTH STUDY OF THYROID PATHOLOGY IN A SINGLE CENTER  
Lazo Jordanovski, Jovanka Jakimovska, Lidija Pavleska, Lidija Veterovska Miljkovic, Despina Miloshevska Evrushovska
- 291** ИМУНОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИ СО РАЗЛИЧНА КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА НА COVID-19 ВО КОРЕЛАЦИЈА СО SARS COV-2 ВАКЦИНАЦИИ И КОМОРБИДИТЕТИ  
Александра Татабитовска<sup>1</sup>, Теодора Брњарчевска Блажевски<sup>2</sup>, Владимир Јоксимовиќ<sup>3</sup>, Александар Петличковски<sup>2</sup>, Ненад Јоксимовиќ<sup>4</sup>
- 297** СЕРУМСКИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ВИТАМИН Д КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ НА ЦРЕВАТА  
Авди Муртезани<sup>1</sup>, Ацо Костовски<sup>1</sup>, Соња Бојадиева<sup>1</sup>, Елена Симоновска<sup>1</sup>, Арјета Рауфи<sup>2</sup>

## Review

- 303** КАРИЕС НА РАНО ДЕТСТВО- ПАНДЕМСКО ЗАБОЛУВАЊЕ КАЈ ДЕЦАТА ОД ПРЕДШКОЛСКА ВОЗРАСТ  
Олга Кокочева-Ивановска<sup>1</sup>, Весна Амбаркова<sup>1</sup>, Ефика Жабокова-Билбилова<sup>1</sup>, Анета Лазарова<sup>2</sup>, Катерина Сибиновска<sup>3</sup>
- 309** ЕФИКАСНОСТА НА БРОЛУЦИЗУМАБ ВО ТРЕТМАНОТ НА ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА  
Ардита Ризвановиќ<sup>1</sup>, Весна Димовска-Јорданова<sup>2</sup>, Ирина Богданова<sup>2,3</sup>, Блерта Емини<sup>1</sup>, Мухамедин Рушити<sup>1,4</sup>
- 316** ТРАБЕКУЛЕКТОМИЈАТА КАКО ЗЛАТЕН СТАНДАРД ВО ХИРУРШКИОТ ТРЕТМАН НА ГЛАУКОМОТ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА  
Ирина Богданова<sup>1,2</sup>, Мухамедин Рушити<sup>1,3</sup>, Стефан Пандилов<sup>1</sup>

## Case report

- 320** РЕДОК СЛУЧАЈ НА ЛЕЈОМИОМ СО БИЗАРЕН НУКЛЕУС - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ  
Тофилоска Валентина<sup>1</sup>, Алексискока Панастиев Ирена<sup>1</sup>, Димитров Горан<sup>1</sup>, Георгиевска Јадранка<sup>1</sup>, Дабески Драре<sup>1</sup>
- 324** CORTICOSTEROID RESPONSIVE COVID-19 ENCEPHALITIS – CASE REPORT  
Petar Atanasovski<sup>1</sup>, Ilija Zdravkov<sup>1</sup>, Marija Perovska<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup>, Hristijan Kostov<sup>3</sup>
- 328** A RARE CASE OF UTERINE SMOOTH MUSCLE TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP)  
Nikoloska Katerina<sup>1</sup>, Dimitrov Goran<sup>1</sup>, Tofilovska Valentina<sup>1</sup>, Dzikova Elena<sup>1</sup>, Shabani Ajla<sup>1</sup>
- 331** АКУТНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА АСОЦИРАНА СО РОТАВИРУСЕН ГАСТРОЕНТЕРИТИС  
Сабина Смаиловиќ<sup>1</sup>, Арјета Хасани<sup>2</sup>, Љеља Муаремоска Канзоска<sup>2</sup>, Леарта Алили Адеми<sup>2</sup>
- 334** CASE REPORT: LAPAROSCOPIC “GASTRIC SLEEVE RESECTION” IN PACIENT WITH OMENTAL PSEUDOCYST OF STOMACH.  
Vladimir Joksimovic<sup>1</sup>, Ndrim Murati<sup>2</sup>, Katerina Lakovik<sup>3</sup>, Anamarija Dzundzeva<sup>4</sup>
- 337** EMERGENCY CAROTID ARTERY STENTING (ECAS) AND MECHANICAL THROMBECTOMY PRIOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE IN-STENT THROMBOSIS – A CASE REPORT  
Petar Kuzmanovski<sup>1</sup>, Natasha Vasileska Pirganoska<sup>1</sup>, Maja Velkoska<sup>1</sup>, Petar Janevski<sup>2</sup>, Anita Arsovska<sup>3</sup>
- 341** MORGAGNI HERNIA IN AN 8-YEAR-OLD CHILD – CASE REPORT  
Bujar Abdiu<sup>1</sup>, Agron Pajaziti<sup>1</sup>, Merita Elezi Rustemi<sup>1</sup>
- 347** ROEMHELD SYNDROME IN A PATIENT WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA  
Levent Ismaili<sup>1</sup>, Agim Zeqiri<sup>1</sup>, Hysni Ismaili<sup>1</sup>
- 351** THROMBOCYTOPENIA WITH ABSENT RADII (TAR) SYNDROME IN NEWBORN: A CASE REPORT  
Mevlana Islami Limani<sup>1</sup>, Renata Dimitrioska<sup>1</sup>, Orhideja Stomnarska<sup>1</sup>, Sanja Ristovska<sup>1</sup>, Elena Shukareva<sup>1</sup>
- 356** ФЕТАЛНА СПИНАЛНА МЕНИНГОМИЕЛОЦЕЛА (ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ)  
Александар Наков<sup>1</sup>, Кристина Скепаровска<sup>2</sup>, Шенол Тахир<sup>3</sup>, Ана Коцевска<sup>1</sup>

## **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 · 29 (3) · 2024

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

**Kryeredaktori**

Prof. Dr. Nevzat Elezi

**Editor-in-Chief**

Nevzat Elezi, MD, PhD

**Redaktorët**

Prof. Dr. Omer Xhemaili, Zurich, Zvicër  
Prof. Dr. Florin Ramadani, Wels, Austri  
Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë  
Doc. Dr. 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, Kosovo  
Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

**Këshilli Redaktues**

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA  
Prof. Dr. Alex Leventia, 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 Bejqi, Prishtinë, Kosovë  
Doc. Dr. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Dr. Sc. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni  
Prof. dr. Arlinda Haxhiu-Zajmi, Shkup, Maqedoni

**Editorial Board**

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA  
Alex Leventia, MD, PhD, Jerusalem, Israel  
Sedat Ustundağ, Edirne, Türkiye  
Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosovo  
Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA  
Minir Hasani, MD, PhD, Germany  
Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania  
Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosovo  
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 Bejqi, MD, PhD, Prishtina, Kosovo  
Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Arlinda Haxhiu-Zajmi, 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-Sahatciu  
Prof. Dr. Milena Petrovska, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Sonja Bojaxhieva, Shkup, Maqedoni

### **Sekretariati i redaksisë**

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

### **Këshilli Botues**

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

### **Dizajni & Pamja**

Aleksandar Kostadinovski

### **Shtypur në**

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

### **Advisory Board**

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

### **Editorial Secretariat**

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

### **Editorial Council**

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

### **Design & Layout**

Aleksandar Kostadinovski

### **Printed in:**

Print House “Pruf Print”, Skopje  
The Journal Medicus is printed and distributed free  
of charge with a circulation of 600 copies.



# ЕЛЕКТРОДИЈАГНОСТИЧКИ НАОДИ НА МОТОРНА И СЕНЗОРНА СПРОВОДЛИВОСТ ЗА СРЕДИШЕН НЕРВ КАЈ НЕВРОЛОШКИ АСИМПТОМАТСКИ НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО ХИПОТИРОИДИЗАМ

Илија Здравков<sup>1</sup>; Христијан Костов<sup>2</sup>; Елена Костова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одделение за неврологија, Градска општа болница „8-ми Септември“, Скопје, Република Северна Македонија

<sup>2</sup>Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедски болести, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар, Скопје, Република Северна Македонија

<sup>3</sup>Институт за претклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 195-203

## АПСТРАКТ

**Вовед.** Влијанието на тироидните хормони врз периферниот нервен систем сеуште не е доволно проучено. Неврографските студии кои ја мерат моторната и сензорната нервна спроводливост заедно со F бранот имаат важна улога во дијагностиката на болестите на периферните нерви, бидејќи електрофизиолошките знаци на невропатија се детектибилни, дури и кај субклинички состојби.

**Цели.** Целите на оваа студија беа да се процени неврофизиолошката состојба на средишниот нерв преку електродијагностички мерења со електромионеврографија (ЕМНГ) во регија на радиокарпалниот зглоб кај пациенти со новодијагностициран и медикаментозно нелекуван примарен хипотироидизам кои немаат симптоми и знаци на оштетување на периферни нерви, и да направи увид за можна рана детекција на латентна афекција на периферниот нервен систем кај нелекувани болни со хипотироидизам.

**Материјал и методи.** Реализрана е проспективна клиничка студија во која беа вклучени 78 испитаници според инклузиони критериуми поделени во две групи на испитаници со примарен хипотироидизам и еутироидни испитаници. Кај секој испитаник е испитуван тироиден статус, анализирани антропометриски параметри и реализирано е електромионеврографско снимање (ЕМНГ) на средишен нерв на рака.

**Резултати.** Од вкупно 78 испитаници вклучени во испитувањето, 58 испитаници (74,36%) беа испитаници со хипотироидизам и 20 здрави еутироидни испитаници (25,64%). Пресметаните средни вредности на параметрите на тироидниот статус кај хипотироидните пациенти, TSH, aTPO и FT4 изнесуваа  $6,19 \pm 1,85$  mIU/L,  $872,22 \pm 296,66$  U/mL и  $0,78 \pm 0,11$  ng/dL, респективно. Кај еутироидните пациенти, средите вредности на TSH, aTPO и FT4 изнесуваа  $0,27 \pm 0,08$  mIU/L,  $31,2071 \pm 5,65$  U/mL и  $1,31 \pm 0,25$  ng/dL, респективно. Добиени се статистички значајни разлики помеѓу хипотироидните и еутироидните испитаници во однос на: возраста ( $p=0,0147$ ,  $r=0,3239$ ), телесната тежина ( $p=0,0441$ ,  $r=-0,531$ ), индексот на телесна тежина (BMI) ( $p=0,0050$ ,  $r=-0,301$ ), класификацијата на добиените вредности од BMI според СЗО ( $p=0,0032$ ,  $r=-0,250$ ), TSH ( $p<0,0001$ ,  $r=-0,309$ ), aTPO ( $p<0,0001$ ,  $r=0,5554$ ) и FT4 ( $p<0,0001$ ,  $r=-0,317$ ). Во групата со 58 хипотироидни испитаници, 38 испитаници (65,52%) беа од женски пол и 20 испитаници (34,48%) од машки пол. Најдена е силна корелација и значајни статистичка разлика на зачестените наоди на патолошки вредности на ЕМНГ кај пациентите со патолошки BMI и со лесна предилекција за сензорната порција на средишниот нерв. Од вкупно 58 хипотироидни испитаници, патолошки наод на ЕМНГ најдени се кај 18, кои според своите обележја упатуваат на дистална лезија на средишен нерв. Овие 18 испитаници имаа зголемен индекс на телесна тежина  $30,83 \pm 5,65$  kg/m<sup>2</sup>.

**Клучни зборови:** хипотироидизам, средишен нерв, електромионеврографија

## ВОВЕД

Влијанието на тироидните хормони врз периферниот нервен систем сеуште не е доволно проучено, но новите студии укажуваат на постоење на тироидни рецептори на Швановите клетки. Овие рецептори остануваат неактивни во тек на животот и се активираат при лезија на периферен нерв, што укажува на фактот дека тироидните хормони учествуваат во процесот на регенерација на периферниот нервен систем (1).

Патогенезата на хипотироидната невропатија е нецелосно разбрана, со променливи патолошки описи, вклучувајќи присуство на мукополисахарид-протеински комплекси во ендонеуриум и перинеуриум, намалување на голем број на миелинизирани влакна со сегментална демиелинизација и ремиелинизација, агрегати на гранули на гликоген, митохондрии, липидни капки, и ламеларни тела и аксонална дегенерација со намалување на аксоните и нарушување на невротубулитите и неврофиламентите (2). Студиите за нервна спроводливост кои ја мерат моторната и сензорната нервна спроводливост заедно со F бранот, може да имаат важна улога во дијагностиката на периферната невропатија, бидејќи електрофизиолошките знаци на невропатија се детектибилни, дури и кај субклинички состојби.

Во светло на големите научно-технолошки достигнувања на медицината, карпал тунел синдромот останува да биде клиничка дијагноза (3, 4) Синдромот на карпал тунел е чест наод во општата популација и се проценува дека 41 % се јавува во услови на конкомитантни системски заболувања како тироидна дисфункција, дијабет и артритис (5) од кои 29% се должат на хипотироидизмот (6). Освен тоа, тој е и една од најчестите мононевропатии кај синдромите на вклучување (7), а електромиографската (ЕМНГ) е битна дијагностичка процедура во неговата евалуација (8).

## ЦЕЛИ

Целите на оваа студија беа да се процени неврофизиолошката состојба на средишниот нерв преку електродијагностички мерења со електромиографската (ЕМНГ) во регија на радиокарпалниот зглоб кај пациенти со новодијагностициран и медикаментозно нелекуван примарен хипотироидизам кои немаат симптоми и знаци на оштетување на периферни нерви, и да направи

увид за можна рана детекција на латентна афекција на периферниот нервен систем кај нелекувани болни со хипотироидизам.

## МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Реализирана е проспективна клиничка студија во период од една година (2021 - 2022 година) во ЈЗУ Градска Општа Болница 8-ми Септември, Скопје, РСМ. За изведување на истата е добиена Согласност од Етичката комисија на ГОБ 8-ми Септември и Етичката комисија за истражување на луѓе на Медицинскиот факултет во Скопје при УКИМ. Во студијата беа вклучени 78 испитаници, од кои 58 хипотироидни и 20 еутироидни испитаници. Од сите беше добиена Информирана согласност во писмена форма за вклучување во испитувањето. Сите испитаници беа регрутирани од Амбулантата за ендокринологија при ГОБ 8-ми Септември. Критериуми за вклучување во испитувањето беа: возраст од 30-60 години, позитивна анамнеза, клинички наод и биохемиски резултати во прилог на дијагнозата манифестен или субклинички хипотироидизам, траење на ендокринолошката анамнеза најмногу една година пред дијагностицирањето, негативна анамнеза за симптоми и знаци од лезија на периферен нервен систем, стандарден невролошки преглед кој исклучува знаци за фокални невролошки дефицити и/или постоење на иритативни феномени, нормални вредности на серумски витамин Б12 и фолати. Критериуми за невклучување беа пациенти со: анамнеза за фамилијарна историја на болести на периферен нервен систем, анамнеза за претходни симптоми и знаци за лезија на периферен нервен систем (вклучувајќи го и периодот на раното детство), пациенти со други ендокриниопatii, гравидни и доилки, пациенти со лезија на хепар и бубрези и пациенти кои имат експозиција на токсилни метали како и оние на хронична терапија со невротоксични лекови. Сите испитаници беа регрутирани од Амбулантата за ендокринологија при ГОБ 8-ми Септември. Тироидниот статус беше дефиниран во ранг од следните вредности :

- TSH, тиреостимулирачки хормон (0,4-4,0 mIU/mL),
- FT4, тироксин (0,89-1,76 ng/dL)
- aTPO, антитиреопероксидазни антитела (<60 U/mL).

Во испитувањето беа обработени следните антропометриски варијабли: возраст, пол,



националност, телесна тежина/kg (Т.Т), телесна висина/cm (Т.В), индекс на телесна тежина (Body Mass Index- BMI) и класификација на добиените вредности од BMI според СЗО (9, 10, 11, 12, 13) која опфаќа:

1. < 16 kg/m<sup>2</sup> – тешка потхранетост
2. 16-17 kg/m<sup>2</sup> – средно-тешка потхранетост
3. < 18,5 kg/m<sup>2</sup> – лесна потхранетост
4. 18,5 до < 25 kg/m<sup>2</sup> – нормална телесна телесна тежина
5. 25.0 до <30 kg/m<sup>2</sup> – зголемена (прекумерна) телесна тежина
6. 30.0 до < 35 kg/m<sup>2</sup> – обезност класа I
7. 35,0 до < 40 kg/m<sup>2</sup> – обезност класа II
8. 40 kg/m<sup>2</sup> или повеќе – обезност класа III (тешка обезност) < 18,5 kg/m<sup>2</sup> – потхранетост

Невролошката евалуација опфаќаше 4 етапи. Кај секој испитаник првично беше спроведена селекција за исполнување на сите инклузии критериуми. Вклучените испитаници во втората етапа самостојно го пополнуваа прашалникот за самоевалуација на симптоми и знаци од нервен систем со користење на Мичигенски инструмент за постоење на невропатија. Во третата етапа беше земена насочена и целна невролошка анамнеза по стандардизиран прашалник за Оценка на невролошките симптоми. Во последната етапа од стратификацијата беше реализиран невролошки преглед според стандардизиран протокол во кој се користеа: Скала за невролошка онеспособеност, Испитување на мускулната маса според принципот на мануелно мускулно тестирање препорачано од Советот за медицински испитувања и евалуација на мускулните рефлекс на истегнување. ЕМНГ снимањето беше спроведено во ЕМГ лабораторијата на ГОБ 8-ми Септември на ЕМГ машина (Natus). Беше користен протокол кој е препорачан од Американската Асоцијација за Невромускулна и Електродијагностичка Медицина со цел стандардизација и униформност.

На доминантната рака на пациентот беа мерени следните електрофизиолошки карактеристики:

- Дистална Моторна Латенца (ДМЛ),
- Пик латенца (ПЛ, сензорни нерви),
- Амплитуда на Моторниот Бран (CMAP, Compound Motor Action Potential),
- Амплитуда на Сензорниот Бран (SNAP, Sensory nerve

Action Potential),

- Брзина на спроведување (БС) за секој моторен и сензорен нерв и
- Минимална Латенца на Ф Бранот за моторните нерви.

Процедура на неврографското снимање.

Неврографија на моторна порција од n. medianus. Нервот беше сниман од m. abductor pollicis brevis. Активната електрода ќе беше поставена на мускулното тело во позиција на вертикалната средишна линија од првата метакарпофалангеална коска. Референтната електрода беше поставена благо дистално од првиот метакарпофалангеален зглоб. Дисталната стимулација беше звршена во рацјето помеѓу тетивата на m. flexor carpi radialis и m. palmaris longus, а дистанцата помеѓу катодата и средината на активната електрода изнесуваше 8 cm. Проксималната стимулација беше во пределот на fossa cubitalis медијално од пулсот на a. brachialis.

Неврографија на сензорна порција од средишниот нерв (n. medianus) (антидромен метрод). Снимањето беше изведено од вториот прст. Активната електрода беше поставена благо дистално од вториот метакарпофалангеален зглоб, а референтната 4 cm дистално од активната. Стимулацијата беше во предел на порацјето помеѓу тетивата на m. flexor carpi radialis и m. palmaris longus, а дистанцата помеѓу катодата и средината на активната електрода изнесуваше 14 cm.

## СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа беше извршена со следните статистички програми, кои пред сè се прилагодени и наменети за биомедицински статистички анализи:

1. © 2023 Minitab, LLC. All rights reserved. (<https://www.minitab.com/>)
2. MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014)
3. Addinsoft (2021) XLSTAT statistical and data analysis solution, New York, USA, <https://www.xlstat.com>

Во сите статистички тестови, нивото на веројатност за потврдување на нултата хипотеза, според меѓународните стандарди за биомедицински науки, е 0,05 и 0,001. Корелацијата се смета сигнификантна ако е поблиску до 1 (позитивна корелација) или поблиску

до -1 (негативна корелација).

## РЕЗУЛТАТИ

Од вкупно 78 испитаници вклучени во испитувањето, 58 испитаници (74,36%) беа испитаници со хипотироидизам и 20 здрави еутироидни испитаници (25,64%). Во групата со 58 хипотироидни испитаници, 38 испитаници (65,52%) беа од женски пол и 20 испитаници (34,48%) од машки пол. (Табела бр.1)

Табела бр.1. Дистрибуција на испитаниците според пол и националност

Параметар	Хипотироидни испитаници	Еутироидни испитаници
Пол	20 мажи (34,48%) 38 жени (65,52%)	8 мажи (40%) 12 жени (60%)
Националност	44 Македонска (75,86%) 9 Албанска (15,52%) 1 Турска (1,72%) 4 Ромска (6,9%)	16 Македонска (80%) 4 Ромска (20%)

Во табела бр.2 дадени се средните вредности со стандардни девијации (средна вредност $\pm$ SD), коефициенти на корелации и значајност на разлики на антропометриски и биохемиски параметри помеѓу хипотироидни и еутироидни испитаници. Возраста на хипотироидни и еутироидни испитаници беше од 30 до 60 годишна старост, со просечна возраст од  $44,12 \pm 8,36$ , односно  $39,21 \pm 4,6$  години возрасна старост, респективно.

Кај хипотироидните и еутироидните испитаници беа евалуирани Т.В., при што средната вредност изнесуваше  $166,45 \pm 7,64$  cm и  $167,55 \pm 8,12$ , како и Т.Т., при што добивме средна вредност  $75,69 \text{ kg} \pm 11,03$  и  $70 \pm 9,722$ . Средната вредност на индексот на телесна тежина (BMI) кај хипотироидните и еутироидните испитаници изнесуваше  $27,18 \pm 3,31 \text{ kg/m}^2$  и  $24,86 \pm 2,33$ , а согласно класификацијата на добиените вредности од BMI според СЗО, хипотироидните испитаници беа со прекумерна телесна тежина со средна вредност  $4,00 \pm 0,73$ , а кај еутироидните испитаници беше пресметана средна вредност  $3,45 \pm 0,60$ , односно утврдена е нормална телесна тежина.

Пресметаните средни вредности на параметрите на тироидниот статус кај хипотироидните пациенти, TSH, aTPO и FT4 изнесуваа  $6,19 \pm 1,85 \text{ mIU/L}$ ,  $872,22 \pm 296,66 \text{ U/mL}$  и  $0,78 \pm 0,11 \text{ ng/dL}$ , респективно. Кај еутироидните пациенти, средите вредности на TSH, aTPO и FT4 изнесуваа  $0,27 \pm 0,08 \text{ mIU/L}$ ,  $31,2071 \pm 5,65 \text{ U/mL}$  и  $1,31 \pm 0,25 \text{ ng/dL}$ , респективно.

Добиени се статистички значајни разлики помеѓу хипотироидните и еутироидните испитаници во однос на: возраста ( $p=0,0147$ ,  $r=0,3239$ ), телесната тежина ( $p=0,0441$ ,  $r=-0,531$ ,  $r=0,3239$ ), индексот на телесна тежина ( $p=0,0050$ ,  $r=-0,301$ ), класификацијата на добиените вредности од BMI според СЗО ( $p=0,0032$ ,  $r=-0,250$ ), TSH ( $p<0,0001$ ,  $r=-0,309$ ), aTPO ( $p<0,0001$ ,  $r=0,5554$ ) и FT4 ( $p<0,0001$ ,  $r=-0,317$ ) (Табела бр.2). Табела бр.2. Антропометриски и биохемиски параметри помеѓу хипотироидни и еутироидни испитаници (средна вредност  $\pm$  SD, значајност на разлики-р и коефициент на корелација- $r$ )

Параметар	Хипотироидни испитаници Средна вредност $\pm$ SD	Еутироидни испитаници Средна вредност $\pm$ SD	r	p
Возраст	$44,12 \pm 8,36$	$39,21 \pm 4,62$	0,3239	0,0147*
T.B/cm	$166,45 \pm 7,64$	$167,55 \pm 8,12$	-0,139	0,5859
T.T/kg	$75,69 \pm 11,03$	$70 \pm 9,722$	-0,531	0,0441*
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$27,18 \pm 3,31$	$24,86 \pm 2,33$	-0,301	0,0050*
BMI/CЗО клас.	$4,00 \pm 0,73$	$3,45 \pm 0,60$	-0,250	0,0032*
TSH (mIU/L)	$6,19 \pm 1,85$	$0,27 \pm 0,08$	-0,309	<0,0001**
aTPO (U/mL)	$872,22 \pm 296,66$	$31,2071 \pm 5,65$	0,5554	<0,0001**
FT4 (ng/dL)	$0,78 \pm 0,11$	$1,31 \pm 0,25$	-0,317	<0,0001

\* = сигнификантност/значајност на разлики ( $p\text{-value}<0,05$ ); \*\* = висока сигнификантност/висок значајност на разлики ( $p\text{-value}<0,001$ ), NS = несигнификантност/незначајност на разлики ( $p\text{-value}>0,05$ )

Во нашето испитување не се утврдени статистички значајни разлики помеѓу полот и телесната висина, како и меѓу полот и нивоата на тироксинот во групата со хипотироидни пациенти. Кај испитаниците од контролната група не се добиени статистички значајни разлики помеѓу полот и телесната висина, телесната тежина и индексот на телесна тежина. Не е добиена статистичка значајна разлика во групата со хипотироидните пациенти само помеѓу националноста и нивоата на тироксин. Понатаму, не е утврдена статистичка значајна разлика кај испитаниците од контролната група само меѓу националноста и тиреостимулирачкиот хормон. Кај сите други испитувани параметри беа утврдени статистички значајни разлики во споредувањето со полот и националноста (Табела бр.3).

Табела бр.3. Статистичка сигнификантност на полот со испитуваните антропометриски и тироидни параметри кај хипотироидните испитаници

(□2)	Пол кај хипотироидни испитаници	
	Женски пол	Машки пол
Возраст	0,9937	0,9999
T.V/cm	0,5739	0,9999
T.T/kg	0,8372	0,9216
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,0000	1,0000
BMI/СЗО клас.	0,2754	0,0863
TSH (mIU/L)	0,9913	0,9997
ATPO (U/mL)	<0.001	0,0005
FT4 (ng/dL)	0,9991	0,9977

Броевите поблиску до 1 покажуваат висока сигнификантност

Добиени се статистички значајни разлики и позитивна статистичка сигнификантна корелација за брзина на спроведување (BS) и амплитудата на моторниот бран (СМАР) кај средишен нерв помеѓу групата со хипотироидните пациенти и контролната група на испитаници. Утврдени се и високи статистички значајни разлики и позитивна статистичка сигнификантна корелација за пик латенцата (PL), односно латентноста долж поголемиот дел од аксоните (укажува на состојбата на континуитетот на аксонската архитектура на средишниот нерв) помеѓу групата со хипотироидните пациенти и контролната група на испитаници. Нотирали се и статистички значајни разлики и позитивна статистичка сигнификантна корелација за амплитуда на сензорниот бран (SNAP) и брзина на спроведување (BS) помеѓу двете испитувани групи на пациенти (Табела бр.4).

Табела бр.4. Електродијагностички наоди на средишен нерв кај хипотироидни и еутироидни испитаници (средна вредност  $\pm$  SD, значајност на разлики и коефициент на корелација)

Еутироидни испитаници n. medianus (моторна спроводливост)		p r	Хипотироидни испитаници n. medianus (моторна спроводливост)
Параметар	Средна вредност $\pm$ SD		Средна вредност $\pm$ SD
DML (ms)	4,12 $\pm$ 0,39	0,0960 0,3826	4,18 $\pm$ 0,44
СМАР (mV)	6,56 $\pm$ 1,43	<0,0001** 0,8173	6,0914 $\pm$ 1,3857
BS (m/s)	53,76 $\pm$ 2,27	<0,0001 0,8173	53,07 $\pm$ 2,42
Flat (ms)	27,42 $\pm$ 1,94	0,2428 0,2738	28,59 $\pm$ 2,06

Еутироидни испитаници n. medianus (сензорна спроводливост)		p r	Хипотироидни испитаници n. medianus (сензорна спроводливост)
Параметар	Средна вредност $\pm$ SD		Средна вредност $\pm$ SD
PL (ms)	3,40 $\pm$ 0,37	<0,0001** 0,7804	3,60 $\pm$ 0,43
SNAP (mV)	19,84 $\pm$ 5,97	0,0062* 0,5902	16,1966 $\pm$ 5,66
BS (ms)	54,22 $\pm$ 1,71	0,0288* 0,4886	52,89 $\pm$ 1,92

\* = сигнификантност/значајност на разлики (p-value<0.05), \*\* = висока сигнификантност/висок значајност на разлики (p-value<0.001), NS = несигнификантност/незначајност на разлики (p-value >0.05)

Во нашето испитување за моторна спроводливост на средишниот нерв добивме високи значајни разлики и негативна сигнификантна корелација помеѓу: амплитудата на моторниот бран (СМАР) и минимална латенца на Ф бранот за моторните нерви (F lat), меѓу брзината на спроведување (BS) и минимална латенца на Ф бранот за моторните нерви (Flat), меѓу брзината на спроведување (BS) и возраста на хипотироидните испитаници, меѓу брзината на спроведување (BS) и класификацијата на добиените вредности од BMI според СЗО, како и помеѓу брзината на спроведување (BS) и индексот на телесна тежина кај испитуваните хипотироидни испитаници. Утврдени се високи значајни разлики и позитивна сигнификантна корелација помеѓу: брзината на спроведување (BS) и амплитудата на моторниот бран (СМАР), меѓу дистална моторна латенца (DML) и класификацијата на добиените вредности од BMI според СЗО, помеѓу минимална латенца на Ф бранот за моторните нерви (F lat) и возраста на испитаниците, минимална латенца на Ф бранот за моторните нерви (F lat) и класификацијата на добиените вредности од BMI според СЗО, минимална латенца на Ф бранот за моторните нерви (F lat) и индексот на телесна тежина, минимална латенца на Ф бранот за моторните нерви (F lat) и возраста кај испитуваните хипотироидни пациенти. (Табела бр.5)

Табела бр.5. Значајност на разлики и коефициент на корелација на параметрите на моторна спроводливост кај средишен нерв со другите параметри во испитувањето во групата со хипотироидните пациенти

r p	DML	m CMAP	m BS	m F lat	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BMI/SZO klas.	Возраст	TSH	aTPO	FT4
DML		-0,448 0,0004	-0,462 0,0003	0,334 0,0105	0,356 0,0065	0,449 0,0004	0,330 0,0113	-0,084 0,5331	0,580 0,0116	0,215 0,1049
m CMAP	-0,448 0,0004		0,715 <0,0001	-0,390 0,0025	-0,454 0,0004	-0,468 0,0002	-0,588 <0,0001	0,087 0,5139	-0,360 0,1428	-0,069 0,6071
m BS	-0,462 0,0003	0,715 <0,0001		-0,457 0,0003	-0,451 0,0004	-0,470 0,0002	-0,592 <0,0001	-0,027 0,8390	-0,358 0,1452	-0,146 0,2757
m F lat	0,334 0,0105	-0,390 0,0025	-0,457 0,0003		0,584 <0,0001	0,498 0,0001	0,390 0,0024	0,170 0,2023	0,158 0,5323	-0,180 0,1760
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,356 0,0065	-0,454 0,0004	-0,451 0,0004	0,584 <0,0001		0,919 <0,0001	0,216 0,1062	0,144 0,2842	0,124 0,6235	-0,243 0,0684
BMI/SZO klasif.	0,449 0,0004	-0,468 0,0002	-0,470 0,0002	0,498 0,0001	0,919 <0,0001		0,121 0,3639	0,089 0,5079	0,192 0,4449	-0,150 0,2617
Возраст	0,330 0,0113	-0,588 <0,0001	-0,592 <0,0001	0,390 0,0024	0,216 0,1062	0,121 0,3639		-0,107 0,4252	-0,079 0,7562	0,132 0,3228
TSH	-0,084 0,5331	0,087 0,5139	-0,027 0,8390	0,170 0,2023	0,144 0,2842	0,089 0,5079	-0,107 0,4252		-0,654 0,0033	-0,377 0,0035
aTPO	0,580 0,0116	-0,360 0,1428	-0,358 0,1452	0,158 0,5323	0,124 0,6235	0,192 0,4449	-0,079 0,7562	-0,654 0,0033		0,065 0,7982
FT4	0,215 0,1049	-0,069 0,6071	-0,146 0,2757	-0,180 0,1760	-0,243 0,0684	-0,150 0,2617	0,132 0,3228	-0,377 0,0035	0,065 0,7982	

Табела бр.6. Значајност на разлики и коефициент на корелација на параметрите на сензорна спроводливост кај средишен нерв со другите параметри во испитувањето во групата со хипотироидните пациенти.

r p	sPL	sSNAP	sBS	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BMI/SZO klas.	Возраст	TSH	aTPO	FT4
sPL		-0,713 <0,0001	-0,694 <0,0001	0,611 <0,0001	0,619 <0,0001	0,287 0,0288	0,050 0,7094	-0,065 0,7973	-0,095 0,4763
sSNAP	-0,713 <0,0001		0,756 <0,0001	-0,688 <0,0001	-0,679 <0,0001	-0,578 <0,0001	-0,040 0,7651	-0,142 0,5729	-0,011 0,9364
sBS	-0,694 <0,0001	0,756 <0,0001		-0,633 <0,0001	-0,619 <0,0001	-0,380 0,0032	-0,085 0,5270	0,167 0,5083	0,083 0,5356
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,611 <0,0001	-0,688 <0,0001	-0,633 <0,0001		0,919 <0,0001	0,216 0,1062	0,144 0,2842	0,124 0,6235	-0,243 0,0684
BMI/SZO klasif.	0,619 <0,0001	-0,679 <0,0001	-0,619 <0,0001	0,919 <0,0001		0,121 0,3639	0,089 0,5079	0,192 0,4449	-0,150 0,2617
Возраст	0,287 0,0288	-0,578 <0,0001	-0,380 0,0032	0,216 0,1062	0,121 0,3639		-0,107 0,4252	-0,079 0,7562	0,132 0,3228
TSH	0,050 0,7094	-0,040 0,7651	-0,085 0,5270	0,144 0,2842	0,089 0,5079	-0,107 0,4252		-0,654 0,0033	-0,377 0,0035
aTPO	-0,065 0,7973	-0,142 0,5729	0,167 0,5083	0,124 0,6235	0,192 0,4449	-0,079 0,7562	-0,654 0,0033		0,065 0,7982
FT4	-0,095 0,4763	-0,011 0,9364	0,083 0,5356	-0,243 0,0684	-0,150 0,2617	0,132 0,3228	-0,377 0,0035	0,065 0,7982	

Силна негативна корелација и изразена статистичка разлика постои помеѓу пик латенцата и брзината на спроведување; со статистички негативна корелација и статистички значајна разлика помеѓу SNAP и брзина на спроведување и BMI; SNAP и BS се во изразена

негативна корелација со возраста. При корелирање на вредностите на FT4 и TSH регистрирана е статистички сигнификантна разлика и негативна значајна корелација. Освен тоа, aTPO е во негативна значајна корелација и статистичка значајна разлика со TSH.



Изразена статистичка разлика и силна позитивна корелација има кај пик латенца и ВМІ и класификацијата на индексот на тежина на СЗО. При корелирање на брзината на спроведување и SNAP добиена е силна позитивна корелација и значајна статистичка разлика.

## ДИСКУСИЈА

Асоцираноста на патолошки процес на периферниот нервен систем, директно предизвикан од хипотироидизмот, отворила низа прашања во научните студии за начинот на аксонското пропаѓање и процесот на демиелинизација, без сеуште да биде познато кој од тие два механизми е примарен или и двата се случуваат во исто време без патофизиолошка предилекција.

Во нашата студија кај групата на хипотироидни пациенти споредено со еутироидните испитаници постои поголем број на патолошки наоди за сензорната порција од средишниот нерв и тоа: пролонгирана пик латенца, намалена брзина на спроведување и пониска амплитуда на SNAP.

Во однос на моторната порција статистичка сигнификантност постои помеѓу брзината на спроведување и амплитудата на СМАР што значи дека брзината на спроведување се намалува со намалување на амплитудата на SNAP односно СМАР. Можната етиопатогенеза за оштетување на моторната порција е објаснета во контекст на дефицит на АТР кај хипотироидизмот и намалената активност на АТР-азата која предизвикува намалување на активноста на Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> пумпа и дава последични алтерации во аксонскиот транспорт зависен од функцијата на истата (9). Ваквите наши наоди се во контекст за сфаќањето на доминантно аксонско пропаѓање на аксонските цилиндри како водечка патологија пред демиелинизацијата и се во прилог на доказите на примарно аксонска генеза во настанувањето на лезијата на средишниот нерв во карпалниот тунел (10, 11).

Спротивно на овие студии Garima и сор. вклучиле хипотироидни пациенти новодијагностицирани без терписки третман и пациенти поставени на суспитициона терапија, но без сеуште постигнато еутиroidно ниво. Нивните резултати покажале значителна редукција во брзината на спроведување на сензорната порција од средишниот нерв и дошле до заклучок дека нивните пациенти имаат само еден тип на електрофизиолошка абнормалност –

демиелинизација (12). Овие резултати се спротивни од наодите за доминантно моторна инволвираност во патолошкиот процес кај хипотироидизам независно од тоа дали процесот е фокален или дифузен (13, 14, 15).

За вредностите на Ф латенцата добиена е негативна сигнификантна корелација со амплитудата на СМАР и моторната брзина на спроведување. Овие вредности би можеле да укажуваат не само за латентна локална, туку и дифузна лезија на периферниот нервен систем, но за испитување на оваа состојба неопходен е нов методолошки пристап. Во нашето испитување ВМІ покажа висока значајна разлика и позитивна сигнификантна корелација со брзината на спроведување средишниот нерв особено за неговата сензорна порција. Освен тоа ВМІ има и значајна статистички негативна корелација со SNAP.

Во студијата на Wiberg и сор. (2002) биле вклучени над 400.000 испитаници било најдено дека ВМІ бил зголемен кај пациентите со карпал тунел синдром споредено со контролната група во просек од 2,0kg/m<sup>2</sup> и овој ефект бил конзистентен и кај двата пола (16). Во нашата студија сите наоди за дистална лезија на средишен нерв има само кај пациенти со патолошки ВМІ и тоа најмногу во категорија обезност класа I. Зошто некои обезни пациенти се сусцептибилни кон лезии на периферните нерви и воопшто други болести, останува отворено прашање. Во тој контекст на оваа проблематика дека детекцијата на асимптоматски карпал тунел синдром е комплексна постапка, спроведена е ретроспективна студијата на пациенти со примарен хипотироидизам и кај голем процент од иследуваните пациенти ЕМНГ наодот бил во физиолошки ранг, но при директна компресија, со тестот на Phalen и Tinnel сепак манифестирале симптоматологија во прилог на карпал тунел синдром. Во таа насока иследувањето со ЕМНГ не е дефинитивна и доволна процедура при евалуација на латентната форма на карпал тунел синдром, со цел рано дијагностицирање и превенција на иреверзибилните нарушувања при овој синдром (17). Ваквите услови ќе побаруваат креирање на мултифакторијална теорија која ќе го обедини системот на научна рамнотежа и експериментално и клинички ќе ги отслика научните убедувања на сите круцијални мислители.

Во својот ревијален труд Otelea и сор. (2022) дале критички осврт за можните патогенетски и патофизиолошки механизми за оштетување на



средишниот нерв кај обезни пациенти. Директната компресија од депозиција на липиди во радикарпалниот простор и од друга страна инсулинската резистенција која директно го афектира периферниот нервен систем и индиректно преку афекција на крвните садови, тетивите и мускулите како и оксидативниот стрес, се фактори кои учествуваат со свои патофизиолошки механизми во патогенезата кај дистални лезии на средишниот нерв (18).

Ваквите наоди би можеле да се толкуваат низ добиените резултати во бојаснувањето на Кагне и сор. Во нивната студија објавиле дека вредностите од неврографијата на средишниот нерв во почетокот на болеста можат да бидат во референтен ранг, а тоа може да се должи на претпоставката дека депозитите од мукополисахариди и муцинозни материи сеуште не се изразени до степен да предизвикаат намалување во спроводливоста на нервот, но заради механичкото дразнење да елицитираат клинички симптоми (19).

Со слични резултати како нашите, на зголемен број на патолошки наоди на ЕМНГ снимање кај пациенти со покачен BMI индекс авторите сугерираат дека истиот е важен ризик фактор за развој на карпал тунел синдром. Доминантна лезија на сензорните нерви што корелира со нашите резултати, особено за латенцата на сензорен средишен нерв најдена е студијата на Garg и сор. кои сугерираат дека оштетувањето на периферните нерви е повеќе сензорно во однос на моторна афекција (20) додека Somaу и сор. и Ајеена и сор. го потврдуваат наодот за рана дистална афекција на средишниот нерв. (21, 22).

Слични резултати за корелацијата на TSH и патолошките вредности на ЕМНГ најдовме во студијата на Sinu и сор. Тие кај електродијагностичка студија на средишен нерв кај новодијагностициран хипотироидизам нашле дека со пораст на вредности на TSH дисталната латенца се пролонгира (позитивна корелација) и во исто време СМАР и брзината на спроведување се намалуваат (негативна корелација) (23). Студија со анализа на линеарна регресија нашла дека TSH нивото е независен предиктор на невропатија кај пациентите со субклинички хипотироидизам (24).

И Murugiah и сор. (2018) слично на нашите резултати покажале дека најчесто оштетен нерв бил средишниот нерв со моторната и сензорната компонента, а најмногу афектирани електрофизиолошки обележја биле брзината на спроведување, моторната и сензорната

амплитуда (25).

## ЗАКЛУЧОК

Зголемениот број на увиди за промена на класичната доктрина на невронот ќе биде интелектуален и морален поттик за создавање на нови вистини според стандардите на научната парадигма, особено во областа на регенеративната и репаративната медицина. Отривањето, дефинирањето и објаснувањето на етиопатогените јазли кај болестите на периферниот нервен систем ќе бара обемни и мултидисциплинарни стратегии во наредните децении. Ваквите услови на сложеност, според нас, ќе бараат етапно пристап кон проблемот, како и конзистентност и симетрија во дизајнот и методологијата на истражувачките процедури. Идните студии треба да бидат дизајнирани и насочени кон воспоставување почувствителни стандарди за дијагностицирање на карпал тунел синдромот кај пациенти со хипотироидизам.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Papakostas ID, Macheras GA. Thyroid hormones and peripheral nerve regeneration. J Thyroid Res. 2013;2013:648395
2. Waghmare S, Pajai S, Chaudhari R. Motor neuropathy in hypothyroidism: A case-control study. The Health Agenda 2015; 3(3):1.
3. Wiperman J, Goerl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2016;94(12):993-9.
4. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. Journal of Hand Therapy . 2004;17(2):309-19.
5. Medline® Abstract for Reference 79 of 'Neurologic manifestations of hypothyroidism' – UpToDate
6. (6)<https://www.medcentral.com/endocrinology/thyroid/hypothyroidism/providerperspective-carpal-tunnels-association-hypothyroidism?legacy=ppmpro>.
7. Katirji B. Electromyography in Clinical Practice. 3rd ed. Oxford University Press; 2018. 226-227)
8. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 4th Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2021. pp 328-329).
9. Faraz A, Singhal S, Hossain MM, Siddiqui SS. Effect of Hypothyroidism on Motor Nerve Conduction Studies: A Cross Sectional Study. Ann. Int. Med. Den. Res. 2017;

- 3(2):PH01-PH04.
10. Nemni R, Bottacchi E, Fazio R, Mamoli A, Corbo M, Camerlingo M, et al. Polyneuropathy in hypothyroidism: Clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1454-60.
  11. Adikesavan B, Gowdhaman N, Vishwanatha R, Balasubramanian K. A study of nerve conduction velocity in newly diagnosed Hypothyroid patients. 2013; 9(4): 198-201.
  12. Garima B, Sarita S, Gayatri D. Study of Sensory Nerve Conduction Abnormalities in Hypothyroid Patients. *International Journal of Medical, Pharmacy and Drug Research*. 2020; 4(1): 4-8.
  13. Cruz M, Tendrich W, Vaisman M, Novis S. Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 1996; 54(1): 12-8.
  14. El-Salem K, Ammari F. Neurophysiological changes in neurologically asymptomatic hypothyroid patients: a prospective cohort study. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2006; 23(6): 568-72.
  15. Nemni R, Bottacchi E, Fazio R, Mamoli A, Corbo M, Camerlingo M, et al. Polyneuropathy in hypothyroidism: Clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1454-60.
  16. Wiberg A, Smillie RW, Dupré S, Schmid AB, Bennett DL, Furniss D. Replication of epidemiological associations of carpal tunnel syndrome in a UK population-based cohort of over 400,000 people, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2022; 75(3): 1034-1040.
  17. Aldaghri F, Algahtani MS, Almutairi TA, Albusair M, Bin Ghali K, Al Asim FS. Prevalence of Hypothyroidism Among Carpal Tunnel Syndrome Patients at a Hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020; 12(12): e12264
  18. Otelea MR, Nartea R, Popescu FG, et al. The Pathological Links between Adiposity and the Carpal Tunnel Syndrome. *Curr Issues Mol Biol*. 2022; 44(6): 2646-2663.
  19. Karne SS, Bhalerao NS. Carpal Tunnel Syndrome in Hypothyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10 (2): OC36-8.
  20. Garg R, Bansal N, Singh N, Maria AK, Arora K. Nerve conduction studies in newly diagnosed cases of hypothyroidism. *Sch Acad J Biosci* 2015;3:479-88.
  21. Somay G, Oflazoğlu B, Us O, Surardamar A; Neuromuscular status of thyroid diseases: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2007; 47(2): 6778.
  22. Ajeena Ihsan M; Prevalence of Neuromuscular Abnormalities in Newly Diagnosed Patients with Thyroid Dysfunction. *American Journal of Research Communication*, 2013; 1(3): 79-88.
  23. Sinu Sankar M. Correlation of Median Motor Nerve Parameters with TSH Values in Newly Diagnosed Hypothyroid Patients in a Tertiary Care Centre Alappuzha. *Journal of Medical Science And clinical Research*; April 2018; 06(04): 79-86.
  24. Abd El-Monem Ali, H. Subclinical peripheral Nerve Affection In Cases Of Subclinical. *Al-Azhar Medical Journal* 2023; 52(2): 777-789.
  25. Murugiah J, Ramasamy N, Thangaraj P. Peripheral nerve conduction tests in patients with hypothyroidism and healthy volunteers: A comparative study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2018; 8(9):1265-1268.

# EFFECTS OF AGING ON MECHANICAL PROPERTIES OF BONE CEMENT WITH AND WITHOUT ANTIBIOTICS

Danica Popovska<sup>1</sup>, Nikola Avramov<sup>2</sup>, Milan Samardzisk<sup>i1,3</sup>, Ilir Shabani<sup>1</sup>, Slavcho Stojmenski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesia, Reanimation, Intensive Care and Emergency Center - Clinic for Orthopedic Diseases, Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Faculty of Mechanical Engineering, University "Ss. Cyril and Methodius" Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup>Medical Faculty, University "Ss. Cyril and Methodius" Skopje, Republic of North Macedonia

Corresponding author: Danica POPOVSKA

address: PHI University Clinic for TOARICEC, Clinic for Orthopedic Diseases,

St. "Majka Tereza" No17, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia

e-mail: doncovska@yahoo.co.uk, phone: +389 78 42 33 88

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 204-211

## ABSTRACT

Aim of this study is to examine the effects of polymethyl-methacrylate bone cement (PMMA) aging on the mechanical properties of bone cement with and without antibiotics.

Methods: Samples of PMMA and PMMA loaded with vancomycin and meropenem were prepared and tested for compressive strength, bending strength and bending modulus according to specifications of ISO5833:2002 in 24 hours and after incubation for 28 days in Ringer's solution at 37°C.

Results: Sample incubation of all examined groups led to significant increase of compressive strength (range 5.1% - 13.2%), regardless of the type and amount of antibiotic added. Bending modulus decreased with incubation, ranging from 2.3% to 13.1%, with the decrease being significant for all groups containing vancomycin. Incubation of all examined groups caused decrease of bending strength, ranging from 9.4% for antibiotic-loaded bone cement (ALBC) to 14.7% for PMMA.

Conclusion: Aging causes changes in the mechanical properties of bone cement. After 4 weeks incubation in Ringer's solution, compressive strength is expected to rise in antibiotic-free bone cement and ALBC with vancomycin and meropenem; bending strength and bending modulus are expected to decrease. Vancomycin has more pronounced negative effect on mechanical properties of PMMA. ALBC exhibited similar aging behavior with regards to the mechanical properties as PMMA.

Keywords: polymethyl-methacrylate, compressive strength, bending strength, antibiotic-loaded bone cement

## INTRODUCTION

Bone cement, or polymethyl-methacrylate (PMMA) is an acrylic resin that is primarily used for fixation of joint implants to the bone. This function is obtained by mixing at room temperature of a monomer (methyl

methacrylate, MMA) and a polymer (pre-polymerized polymethyl methacrylate particles) in the presence of an initiator, an activator, and a stabilizer, thus creating a dough that enters between the trabeculae of the spongy bone and connects the implant to the bone. It is also used for production of cement spacers after endoprosthesis

removal or filling bone defects in certain orthopedic procedures.

To fulfill its primary function, PMMA cements have to provide sufficient strength against bending, impact, tension, torsion, and shear forces.[1] The International Organization for Standardization (ISO, Geneva, Switzerland) in ISO 5833:2002(en) Implants for surgery – Acrylic resin cements defines compressive strength, bending strength, and bending modulus as the key indicators for mechanical properties of polymerized cements. [2] This standard specifies testing of these properties in 24 hours after sample production.

The use of antibiotic loaded bone cement (ALBC) has an increasingly important role in the prophylaxis and treatment of prosthetic joint infections. The choice of antibiotic, its amount, the method of mixing and the pattern of antibiotic release in the tissue determine its effectiveness.[3] Loading with antibiotic can alter the mechanical properties of cement and can compromise the stability of the implant.

After implantation in the body, bone cement is subjected to the influence of an aggressive environment – it is exposed to tissue fluid, at 37°C during multiple years, sometimes decades. These conditions expedite its aging and weaken the interface implant – cement – bone. This leads to implant loosening and need for revision and reimplantation. In cemented arthroplasties, bone cement is the component that determines construct durability. There are multiple theories that aseptic loosening of implants is preceded by bone cement destruction.[4]–[6] micro-cracks and stem/bone micro-motions were quantified to answer three research questions: Are cracks preferentially associated with the stem/cement interface, the cement/bone interface or voids? Is cement damage dependent on axial position? Does cement damage correlate with micro-motion between the stem and the bone? Eight Charnley Cobra stems were implanted in cadaveric femora. Six stem/cement/femur constructs were subjected to "stair-climbing" loads for 300kcycles at 2Hz. Loads were normalized by construct stiffness to avoid fracture. Two additional constructs were not loaded. Transverse sections were cut at 10mm intervals, stained with a fluorescent dye penetrant and examined using epi-fluorescence stereomicroscopy. Crack lengths and cement areas were recorded for 9 sections per specimen. Crack length-density was calculated by dividing summed crack length by cement mantle area. To isolate the effect of loading, length-density data were

offset by the baseline length-density measured in the non-loaded specimens. Significantly more cracks were associated with the interdigitated area ( $35.1\% \pm 11.6\%$ ). It is estimated that more than 25% of joint implants show signs of aseptic loosening.[7],[8]

In this study, we examined the effects of cement aging for 28 days in Ringer's solution at 37°C on the mechanical properties of bone cement without antibiotic and the effects of cement aging on the mechanical properties of ALBC with vancomycin and meropenem.

## MATERIAL AND METHOD

In this experimental study we tested compressive strength, bending strength and bending modulus of commercially available bone cement Smart Set Endurance™ MV (DePuy Synthes) loaded with vancomycin and meropenem for intravenous use in powder form. Five groups of samples with the following antibiotic combinations were tested:

1. PMMA group – control group without antibiotic
2. V 2.5% - 40 g PMMA with 1 g vancomycin
3. M 2.5% - 40 g PMMA with 1 g meropenem
4. VM 2.5% - 40 g PMMA with 0.5 g vancomycin and 0.5 g meropenem
5. VM 5% - 40 g PMMA with 1 g vancomycin and 1 g meropenem

For all groups, samples were prepared for compressive strength testing and 4-point bending test, according to the instructions of ISO5833:2002, Annex E. Determination of compressive strength of polymerized cement and Annex F. Determination of bending modulus and bending strength of polymerized cement.[2]

The samples for compressive strength testing were cylinders of length  $12(\pm 0,1)$  mm and diameter  $6(\pm 0,1)$  mm. The samples for 4-point bending were prisms with length  $75(\pm 0,1)$  mm, width  $10(\pm 0,1)$  mm and thickness  $3,3(\pm 0,1)$  mm. (Figure 1)

Half of the samples were stored for 24 hours on air, at temperature of  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  and then tested with compression test and 4-point bending test accordingly. The other half was incubated for 28 days in Ringer's solution at  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . At 7-day intervals the Ringer's solution in the containers was replaced with a fresh one. After incubation, the samples were removed from the solution, allowed to dry for at least one hour on air at  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  and then tested with the same procedure as non-incubated samples. All

samples were weighted and density was calculated as ratio of mass and volume.

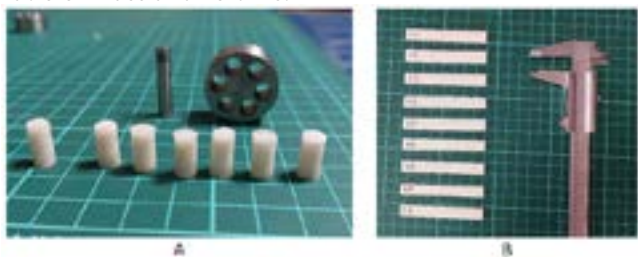


Figure 1. A. Samples for compressive strength testing with stainless steel mold. B. Samples for 4-point bending test.

The mechanical tests were performed at the Laboratory for material testing at Faculty of Mechanical Engineering, University "Ss. Cyril and Methodius" Skopje. Shimadzu AGS-X 10kN materials testing machine with speed range 0.001 to 1000 mm/min was used. Compressive tests were performed at a cross-head rate of 23 mm/min. Compressive strength data was captured in MPa (N/mm<sup>2</sup>). The 4-point bending test was performed at a cross - head rate of 5 mm/min. (Figure 2) Deflection for 15N and 50N load was recorded for calculation of bending modulus and the force required for sample breaking was recorded for calculation of bending strength.

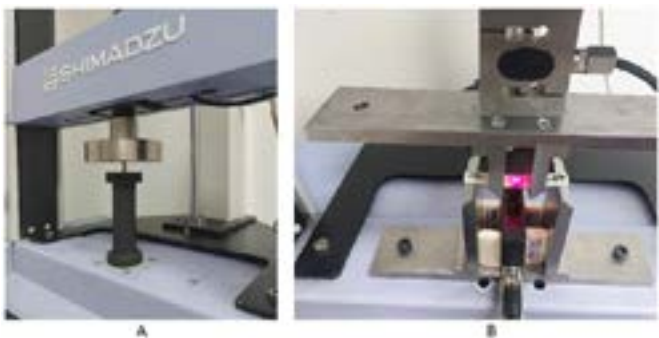


Figure 2. Samples in materials testing machine. A. Compressive strength test. B. 4-point bending test.

Bending modulus was calculated according to the following formula:

$$E = \frac{\Delta F a}{4 f b h^3} \cdot (3l^2 - 4a^2)$$

Where f is the difference between the deflections under the loads of 15N and 50N, in millimeters; b is the average measured width of specimen, in millimeters; h is the average measured thickness of specimen, in millimeters; l is the distance between the outer loading points (60mm);

$\Delta F$  is the load range (35N); a is the distance between the inner and outer loading points (20mm).

Bending strength was calculated according to the following formula:

$$B = \frac{3Fa}{bh^2}$$

Where F is the force at break, in newtons; b is the average measured width of specimen, in millimetres; h is the average measured thickness of specimen, in millimetres; a is the distance between the inner and outer loading points (20mm).

The data was analyzed with XLStat software for Excel (Lumivero (2024). XLSTAT statistical and data analysis solution. <https://www.xlstat.com/en>.) The results were examined with one-sample t-tests and z-tests. We used alpha level of .05 for all statistical tests.

## RESULTS

Average weight of compressive strength samples was 0.4g and for 4-point bending samples 3.002g. There were no statistically significant differences of weight between groups or between incubated and non-incubated samples ( $p > .05$ ).



Table 1. Average values of compressive strength, bending strength, and bending modulus for all examined groups.

	PMMA	INC PMMA	V 2,5%	INC V 2,5%	M 2,5%	INC M 2,5%	VM 2,5%	INC VM 2,5%	VM 5%	INC VM 5%
Compressive strength										
No of samples	8	9	8	9	8	8	10	8	8	8
Average (MPa)	98,629	106,587	89,423	95,981	87,850	99,452	91,124	98,753	88,011	92,504
SD	3,479	3,832	3,445	5,684	2,735	2,480	2,817	1,369	1,326	4,214
Bending modulus										
No of samples	9	8	9	9	9	8	9	9	9	10
Average (MPa)	2556,08	2497,41	2599,43	2405,08	2740,1	2656,73	2604,16	2486,23	2693,7	2339,84
SD	128,61	120,17	184,26	104,73	139,02	108,69	75,56	127,84	112,98	78,33
Bending strength										
Average (MPa)	65,147	55,54	59,164	51,007	68,277	61,886	58,587	53,858	58,732	53,235
SD	3,82	5,644	4,846	5,525	3,918	2,583	9,785	6,704	4,553	3,699
SD – standard deviation										

Average values of the examined mechanical properties of all groups are shown in Table 1. All examined groups had average values of compressive strength above 70 MPa, bending strength above 50 MPa and bending modulus above 1800 MPa. These are the minimal requirements for set and polymerized cement determined by the international standard.

Sample incubation of all examined groups led to significant increase of compressive strength, regardless of the type and amount of antibiotic added. (dependent T-test, Table 2). The relative increase is shown in Figure 3 and ranges from 5.1% for VM 5% to 13.2% for M 2,5%. This relative increase is significantly greater for M 2,5% compared to VM 5% (z-score=1.8929, p=.02938) and does not differ significantly between all other pairs of groups (p>.05)

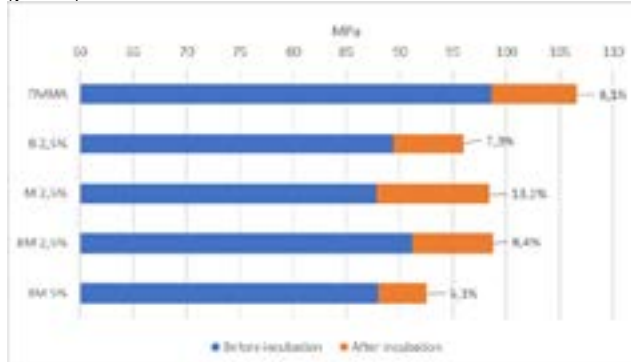


Figure 3. Relative rise of compressive strength after sample incubation.

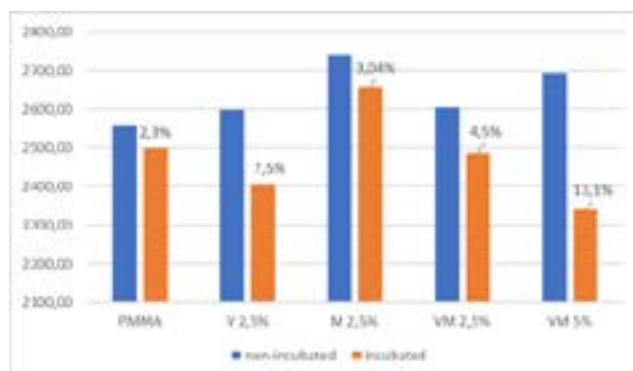
Table 2. Paired sample T-test for compressive strength, bending modulus and bending strength of incubated and non-incubated groups.

	PMMA	V 2,5%	M 2,5%	VM 2,5%	VM 5%
Compressive strength					
t (Observed value)	-4.907	-3.391	-8.055	-7.775	-2.638
DF	8	8	7	9	7
p-value (Two-tailed)	.001	.009	<.0001	<.0001	.034
Bending modulus					
t (Observed value)	0.786	2.391	1.328	2.634	10.032
DF	8	8	8	8	9
p-value (Two-tailed)	.407	.032	.131	.007	<.0001
Bending strength					
t (Observed value)	3.173	2.669	3.485	2.701	2.745
DF	8	8	8	8	9
p-value (Two-tailed)	.003	.002	.002	.066	.007
The number of degrees of freedom is approximated by the Welch-Satterthwaite formula. Alpha level is set to .05. DF – degrees of freedom					

Figure 4 illustrates the decrease of bending modulus with incubation, ranging from 2.3% for PMMA to 13.1% for VM 5%. This decrease is significant for some of the

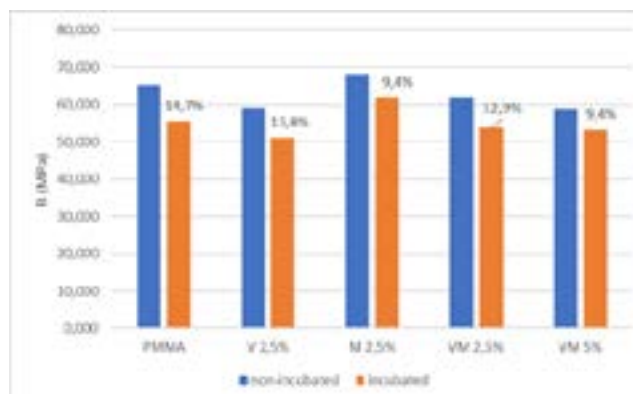
examined groups (t-test for paired samples, Table 2). The difference of relative decrease is significant for V 2,5% (z-score -1,6576,  $p=.04846$ ) and VM 5% (z-score = -2,7598,  $p=.00289$ ) compared to PMMA and is not significant for all other pairwise comparisons ( $p>.05$ ). Both paired-sample t-tests and between group comparisons indicate that vancomycin attributes to significant decrease of bending modulus during incubation of 28 days.

Figure 4. Bending modulus E (MPa).



Incubation of all examined groups caused decrease of bending strength, ranging from 9.4% for M 2,5% and VM 5% to 14.7% for PMMA. (Figure 5) This decrease is significant for all groups except VM 2,5%. (Table 2) However, there are no significant differences of the decrease between groups ( $p>.05$  for all pairwise comparisons).

Figure 5. Bending strength of non-incubated and incubated groups, B (MPa).



## DISCUSSION

Polymers are subject to changes of mechanical and rheological properties when immersed in fluid for longer periods. These changes occur due to fluid uptake, temperature changes, polymer composition and immersion time. Typical changes are weight changes and lowering of glass transition temperature. In polymers,

diffusion is a complex process which is difficult to predict. Fluid may fill empty spaces, such as pores and fissures, but may also penetrate intermolecular spaces. [9] Therefore, fluid may penetrate bone cement without forming chemical bonds with molecules (free volume theory) or to form specific intermolecular bonds with polarized molecules.[10],[11]

In this study, water absorption and weight changes were not study endpoints. We did not find significant difference of sample weight between samples stored on air for 24 hours and samples incubated in Ringer's solution for 28 days. There are two reasons behind these results. Measurement was performed with an instrument with accuracy of 0.01g. For compressive strength samples with average weight of 0.4g, expected weight changes of 2% could not be detected with this instrument. For 4-point bending samples with average weight of 3.02g, 2% change could be detected but was not found. This may be explained by the fact that incubated samples were measured after at least one hour drying on air, and this could have caused evaporation of liquid and loss of previously gained weight.

Multiple studies have shown changes of mechanical properties of bone cement when incubated in water, Ringer's solution, plasma, blood or other fluids. These studies investigated aging for period spanning several hours to several years.[12],[13]including the implantation of hip and knee joint endoprostheses. The correct and durable bonding of the prosthesis to the bone is affected by both the static strength characteristics determined in accordance with ISO 5833:2002 and the resistance to long-term exposure to an aggressive environment of the human body and the impurities that may be introduced into the cement during implementation. The study attempts to demonstrate statistically significant degradation of cement as a result of the seasoning of cement samples in Ringer's solution with simultaneous contamination of the material with saline solution, which is usually present in the surgical field (e.g., during the fixing of endoprostheses Hughes et al. found that long term bone cement implantation causes decrease of its molecular weight in samples retrieved from hips, but not knees.[14] Some authors think there is a connection between this decrease and the reduction of mechanical properties and fatigue.[15] Hughes and Bettencourt state that cement degrades via polymer chain breaks and ester group hydrolysis, which changes the PMMA molecule as time passes. [14],[16]and

Simplex® brand cement retrieved from both hip and knee replacement surgeries. In vitro aging is performed using oxidative and acidic environments on three acrylic-based cements: Palacos®, Simplex®, and CORE®. Gel permeation chromatography (GPC) Oonishi et al. showed that bending strength in 3-point bending test of CMW bone cement decreases with length of implantation, but could not find correlation between molecular weight and length of implantation.[17] They did not find hydrolysis or polymer chain breaks.

Testing of dry bone cement in 24 hours, as determined by the international standards currently in use, provides higher values for mechanical properties compared to testing in physiological conditions. Peak strength develops slower than initial cement setting. Nottrott found that 20 minutes after setting, Palacos with gentamycin achieved 66% of strength and 78% of elasticity modulus of the maximal values of this material.[18] *inter alia*, their mechanical properties are deemed to be crucial for the overall outcome. In spite of adequate preclinical test results according to the current specifications (ISO, ASTM) in this period, bone cement is fragile and is subjected to great forces, such as during joint reduction that is usually performed within 15 minutes after cement mixing. This can create microcracks that increase risk of fatigue fractures of the cement mantle and influence the long-term clinical outcome.[19] This theory corresponds to greater incidence of aseptic loosening of cemented implants found when surgery times were shorter than 51 minutes.[20]

According to Looney and Park, free radical evaporation from the polymer matrix lasts longer in vivo as opposed to in vitro and the maximal compressive strength rises rapidly during the first 2 weeks, and small increase occurs for up to 6 months.[21] Other studies examining samples incubated in saline or Ringer's solution for 2-4 weeks show that the bone cement loses some of the compressive strength with incubation.[12],[22]

Nottrott compared compressive strength and microstructure of PMMA incubated in simulated physiological environment (water at 37°C) for periods from 20 minutes to up to one year and PMMA incubated at 37°C on dry air. He found that compressive strength rises within the first week, decreases till the end of the first month and remains stable during one year, with similar trends for the modulus of elasticity.[23] but not well documented. Specifications for testing do not address the time factor. This study recorded changes in

compressive properties and microstructure of one bone cement stored under simulated physiological conditions (water at 37°C). He considers the rise in the first week to be caused by continuing and finishing polymerization and creation of new molecular bonds and the drop during the first month by plasticizing effect of absorbed water, given that dry samples had higher values for the measured mechanical characteristics. He confirmed these findings with another study, where he tested dry samples and samples incubated in water and plasma.[24] ASTM F451-99a In this study there was no difference between the samples incubated in water and plasma and he concluded that dry samples have higher results for mechanical performance compared to bone cement subjected to physiological conditions.

Miola et al. examined ALBC with gentamycin incubated for 14 days in simulated bodily fluid and found that incubation increased compressive strength.[25] Pelletier et al. found increased compressive strength of PMMA after 4 weeks of incubation, when PMMA was loaded with 2g flucloxacillin and vancomycin there were no significant changes and when loading dose was 6g, compressive strength decreased with incubation.[26] In a study examining surface hardness of ALBC with gentamycin and tobramycin, Musib et al. found that incubation causes decrease of the hardness and explained that by release of antibiotic and formation of pores that weaken the structure of the cement.

In our study, incubation in Ringer's solution for 28 days caused significant rise of the compressive strength in PMMA and all antibiotic-loaded groups. This increase was largest for the group loaded with 1g of meropenem and the only significant difference was between this group and the group loaded with 1g meropenem and 1g vancomycin. We did not find any significant difference between other groups. According to our findings, compressive strength changes during aging of ALBC are expected to be similar to antibiotic-free PMMA changes.

Bending strength decreased in all examined groups after incubation. This finding is similar to results of other studies, that also show that aging causes decrease of bending strength of PMMA.[27],[28] There were no significant between-group differences in this decrease, leading to a conclusion that regarding bending strength, ALBC behaved similarly to antibiotic-free PMMA.

Bending modulus decreased in all groups after incubation, but this decrease was significant only for the

groups containing vancomycin, while the group with only meropenem had significantly higher bending modulus than all other groups. In addition, the decrease noted in the VM5% group is larger than the combined decrease observed in M 2,5% and V 5%, suggesting that changes in mechanical properties observed in ALBC with single antibiotics may not be easily translatable into changes expected in dual ALBC.

## CONCLUSION

Aging causes changes in the mechanical properties of bone cement. After 4 weeks incubation in Ringer's solution, compressive strength is expected to rise in antibiotic-free bone cement and ALBC with vancomycin and meropenem; bending strength and bending modulus are expected to decrease. Vancomycin has more pronounced negative effect on the mechanical properties of PMMA, although this effect was not detrimental for the tested doses. ALBC exhibited similar aging behavior with regards to the mechanical properties as PMMA. This finding allows us to make predictions about behavior of different ALBC formulations in physiological environment based on the results obtained with the method described in the international standard.

## REFERENCES

- Kühn KD (Klaus D. Mechanical properties of PMMA Cements. PMMA Cem. Published online 2014:183--264.
- International Organization for Standardization ISO 5833:2002(en) Implants for surgery – Acrylic resin cements. Published online 2002. Accessed September 27, 2021. <https://www.iso.org/standard/30980.html>
- Bistolfi A, Ferracini R, Albanese C, Vernè E, Miola M. PMMA-Based Bone Cements and the Problem of Joint Arthroplasty Infections: Status and New Perspectives. *Materials* (Basel). 2019;12(23). doi:10.3390/MA12234002 PMID:31810305
- Race A, Miller MA, Ayers DC, Mann KA. Early cement damage around a femoral stem is concentrated at the cement/bone interface. *J Biomech.* 2003;36(4):489-496. doi:10.1016/S0021-9290(02)00460-8 PMID:12600339
- Yang DT, Zhang D, Arola DD. Fatigue of the bone/cement interface and loosening of total joint replacements. *Int J Fatigue.* 2010;32(10):1639-1649. doi:10.1016/J.IJFATIGUE.2010.03.005
- Arola D, Stoffel KA, Yang DT. Fatigue of the cement/bone interface: the surface texture of bone and loosening. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2006;76(2):287-297. doi:10.1002/JBM.B.30364 PMID:16080159
- Bedard NA, Callaghan JJ, Stefl MD, Liu SS. Systematic review of literature of cemented femoral components: what is the durability at minimum 20 years followup? *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(2):563-571. doi:10.1007/S11999-014-3876-3 PMID:25138469
- Wooley PH, Schwarz EM. Aseptic loosening. *Gene Ther.* 2004;11(4):402-407. doi:10.1038/SJ.GT.3302202 PMID:14724679
- Neogi P. *Diffusion in Polymers.* Marcel Dekker,; 1996.
- Bellenger V, Verdu J, Morel E. Structure-properties relationships for densely cross-linked epoxide-amine systems based on epoxide or amine mixtures - Part 2 Water absorption and diffusion. *J Mater Sci.* 1989;24(1):63-68. doi:10.1007/BF00660933
- Yiu CKY, King NM, Pashley DH, et al. Effect of resin hydrophilicity and water storage on resin strength. *Biomaterials.* 2004;25(26):5789-5796. doi:10.1016/J.BIOMATERIALS.2004.01.026 PMID:15147825
- Karpiński R, Szabelski J, Krakowski P, Jonak J. Effect of Physiological Saline Solution Contamination on Selected Mechanical Properties of Seasoned Acrylic Bone Cements of Medium and High Viscosity. *Mater* (Basel, Switzerland). 2020;14(1):1-20. doi:10.3390/MA14010110 PMID:33383870
- Nottrott M. Acrylic bone cements: influence of time and environment on physical properties. *Acta Orthop Suppl.* 2010;81(341):1-27. doi:10.3109/17453674.2010.487929 PMID:20486859
- Hughes KF, Ries MD, Pruitt LA. Structural degradation of acrylic bone cements due to in vivo and simulated aging. *J Biomed Mater Res A.* 2003;65(2):126-135. doi:10.1002/JBM.A.10373 PMID:12734804
- Graham J, Pruitt L, Ries M, Gundiah N. Fracture and fatigue properties of acrylic bone cement: The effects of mixing method, sterilization treatment, and molecular weight. *J Arthroplasty.* 2000;15(8):1028-1035. doi:10.1054/arth.2000.8188 PMID:11112200
- Bettencourt A, Calado A, Amaral J, et al. Surface studies on acrylic bone cement. *Int J Pharm.* 2004;278(1):181-186. doi:10.1016/J.IJPHARM.2004.03.011 PMID:15158960
- Oonishi H, Akiyama H, Takemoto M, et al. The long-term in vivo behavior of polymethyl methacrylate bone cement in total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2011;82(5):553-558. doi:10.3109/17453674.2011.625538 PMID:22103279



18. Nottrott M. Acrylic bone cements. *Acta Orthop.* 2010;81(SUPPL 341):1-27. doi:10.3109/17453674.2010.487929 PMID:20486859
19. Langdown AJ, Tsai N, Auld J, Walsh WR, Walker P, Bruce WJM. The influence of ambient theater temperature on cement setting time. *J Arthroplasty.* 2006;21(3):381-384. doi:10.1016/J.ARTH.2005.03.032 PMID:16627146
20. Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O. Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2001. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(5):524-532. doi:10.1080/00016470410001376 PMID:15513482
21. Looney MA, Park JB. Molecular and mechanical property changes during aging of bone cement in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res.* 1986;20(5):555-563. doi:10.1002/JBM.820200503 PMID:3011807
22. Karpinski R, Szabelski J, Maksymiuk J. Seasoning Polymethyl Methacrylate (PMMA) Bone Cements with Incorrect Mix Ratio. *Mater (Basel, Switzerland).* 2019;12(19). doi:10.3390/MA12193073 PMID:31547178
23. Nottrott M, Mølster AO, Gjerdet NR. Time dependent mechanical properties of bone cement. An in vitro study over one year. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;83(2):416-421. doi:10.1002/JBM.B.30811 PMID:17415769
24. Nottrott M, Mølster AO, Moldestad IO, Walsh WR, Gjerdet NR. Performance of bone cements: Are current preclinical specifications adequate? *Acta Orthop.* 2008;79(6):826-831. doi:10.1080/17453670810016920 PMID:19085502
25. Miola M, Bistolfi A, Valsania MC, Bianco C, Fucale G, Verné E. Antibiotic-loaded acrylic bone cements: an in vitro study on the release mechanism and its efficacy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2013;33(5):3025-3032. doi:10.1016/J.MSEC.2013.03.032 PMID:23623128
26. Pelletier MH, Malisano L, Smitham PJ, Okamoto K, Walsh WR. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics. *J Arthroplasty.* 2009;24(3):454-460. doi:10.1016/J.ARTH.2007.10.023 PMID:18534462
27. Schonhoff M, Bormann T, Knappe K, Reiner T, Stange L, Jaeger S. The Effect of Cement Aging on the Stability of a Cement-in-Cement Revision Construct. *Appl Sci* 2021, Vol 11, Page 2814. 2021;11(6):2814. doi:10.3390/APP11062814
28. Ayre WN, Denyer SP, Evans SL. Ageing and moisture uptake in polymethyl methacrylate (PMMA) bone cements. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014;32(100):76-88. doi:10.1016/J.JMBBM.2013.12.010 PMID:24445003



# STATISTICAL ANALYSIS OF ABLATION OF SUPERFICIAL VENOUS INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC CHRONIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Sashko Nikolov<sup>1,2</sup>, Milka Zdravkovska<sup>1</sup>, Gordana Kamceva Mihailova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Clinical Hospital – Stip, Republic of North Macedonia

Sashko Nikolov - <https://orcid.org/0009-0006-5666-7754>,

Milka Zdravkovska - <https://orcid.org/0009-0002-9656-4996>,

Gordana Kamceva Mihailova - <https://orcid.org/0009-0000-4082-5769>

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 212-224

## ABSTRACT

**Introduction:** Peripheral artery disease (PAD) is widespread globally, affecting 113 million people aged 40 and older. The prevalence of PAD increased by 72% from 1990 to 2019, considering a 45% growth rate in the world population. Preventing major amputations should always be a cornerstone in treatment.

**Objective:** To protect patients with PAD, we must evaluate the arterial and superficial venous system so we can prevent future adverse complications. We present a study in which patient with severe peripheral arterial disease and insufficient superficial venous system, has undergone for sclerosing the superficial veins that leads to improved peripheral arterial circulation through the formation of a completely new arterial collateral network for revascularization of the lower extremities, as evidenced by examining arterial flow before and after intervention.

**Materials and Methods:** We conducted a prospective study at the Department of Cardiology, Clinical Hospital Shtip, Republic of North Macedonia from January 2023 till December 2023 in which we included 90 patients aged between 40 and 90 years old with confirmed superficial venous insufficiency. Also each patient had primary arterial disease of the lower extremities that had primary occlusion of native arteries, occlusion of previously placed stents or occlusion of previously performed bypasses. All patients underwent arterial Doppler testing to determine flow velocities in these vessels before the intervention and Doppler for evaluation of superficial venous system. Following sclerosis of the great superficial vein (GSV) and small saphenous vein (SSV), flow velocity was again assessed in patients at one, three, six, and nine months post-intervention to monitor improvements in circulation and collateral development.

**Results:** According to the statistical analysis results, the flow velocity through the SFA significantly differed after intervention ( $p=0.00022$ ), with a significantly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec post-intervention (62.22% vs. 44.44%,  $p=0.017$ ). The flow velocity through the PA one (1) month post-intervention significantly differed from pre-intervention flow velocity ( $p=0.000002$ ), with a significantly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec post-intervention (56.67% vs. 32.22%,  $p=0.001$ ), as well as after three (3) months (57.78% vs. 32.22%,  $p=0.0006$ ), six (6) months (61.11% vs. 32.22%,  $p=0.0001$ ), and nine (9) months post-intervention (63.32% vs. 32.22%,  $p=0.0000$ ). The flow velocity through the PTA one (1) month post-intervention also differed significantly from the pre-intervention flow velocity ( $p<0.0001$ ), with PS >45 cm/sec post-intervention (45.56% vs. 22.22%,  $p=0.0009$ ), as well as after three (3) months (46.67% vs. 22.22%,  $p=0.0006$ ), 6 months (46.67% vs. 22.22%,  $p=0.0006$ ), and nine (9) months post-intervention (57.78% vs. 22.22%,  $p=0.0006$ ). The flow velocity through the ATA one (1) month post-intervention significantly differed from the pre-intervention flow velocity ( $p<0.0001$ ), with a significantly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec post-intervention (37.78% vs. 17.78%,  $p=0.0027$ ), as well as after three (3) months (38.89% vs. 17.78%,  $p=0.0017$ ), six (6) months (43.33% vs. 17.78%,  $p=0.0002$ ), and nine (9) months post-intervention (48.89% vs. 17.78%,  $p=0.0000$ ). A statistically significant difference was also confirmed in the percentage of collaterals before and one (1) month after the intervention on PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA ( $p=0.0021$ ).

**Conclusion:** Based on the results, we concluded that arterial flow improved immediately after the intervention, with significant enhancement, and development of the native arterial system or collateral network over the following months. That contributes to reducing future adverse complications in patients with PAD, primarily those with chronic peripheral artery disease.

**Keywords:** venous insufficiency, peripheral artery disease, sclerosis, collaterals, Doppler, velocity.

## INTRODUCTION

Peripheral artery disease (PAD) is prevalent worldwide, affecting 113 million people aged 40 and older, with 42.6% of these individuals in countries with a low to medium sociodemographic index. The global prevalence is 1.52%, increasing with age (14.91% among those aged 80-84) and it is higher in women than in men (18.03% vs. 10.56% in the same age group). (1-4) The prevalence of PAD has risen by 72% from 1990 to 2019, considering the 45% growth rate of the global population. (1,2,5) The overall global age-standardized prevalence is approximately 1,470 per 100,000 people. (5)

Peripheral artery disease is a complex condition. Preventing wounds and major amputations should always be a cornerstone in treatment. (6) PAD affects the peripheral vasculature and can lead to gangrene, intermittent claudication, ischemic rest pain, ischemic ulcers, and functional impairment. (7) Outcomes requiring amputation have a  $\leq 50\%$  mortality rate within one year. (8)

There is a thin boundary between the peripheral arterial system and the peripheral superficial venous system, and thus those two systems can be considered as one, especially in patients with proven superficial venous insufficiency.

The primary issue in the peripheral venous system lies within the superficial veins. The focal superficial veins of the lower extremities are the great saphenous vein (GSV) and the small saphenous vein (SSV). The normal venous system relies on a complex mechanism involving muscle pumps, valves, and pressure changes to counter gravitational pull, positional variations, and fluctuations in thoracic and abdominal pressure. Retrograde flow, also known as venous incompetence, occurs when the deep or superficial venous systems cannot function normally, with several theories explaining the development of venous incompetence. (9-11)

In healthy individuals, arterial blood circulates to the distal part of the limbs and then, via the arteriovenous capillary system (AVCS), moves through the superficial

venous system rather than the deep venous system. From there, it flows through the inferior vena cava to the right heart, where it enters the pulmonary circulation for oxygenation and carbon dioxide removal and returns as oxygenated arterial blood from the left heart back into the arterial circulation.

When arterial blood reaches the arteriovenous capillary system in patients with superficial venous insufficiency, there is increased pressure due to venous insufficiency. This retrograde pressure is transmitted back to the arteries, particularly below the knee, creating "wall stress" on the intima-media layers of the arteries, which initiates an atherosclerotic process that eventually leads to arterial stenosis and complete arterial occlusion. Therefore, arterial flow can be improved with the development of collaterals by reducing retrograde pressure that held in AVCS that originate from insufficient superficial venous system.

## OBJECTIVE

The objective of this study is to assess whether there is an improvement in the circulation of native blood vessels or collaterals in patients with confirmed venous insufficiency and primarily diagnosed peripheral arterial disease before and after performing sclerosis of the superficial veins (greater saphenous vein and small saphenous vein). This assessment is done by measuring arterial flow rates in 1, 3, 6, and 9 months after the sclerosis procedure.

## MATERIALS AND METHODS

To verify if there is an improvement in the circulation of native blood vessels or collaterals, this study included 90 patients from the Cardiology Department at the Clinical Hospital in Shtip. Using color Doppler imaging of the venous and arterial beds, patients were selected who had venous insufficiency along with a primary problem with arterial disease (femoral artery, popliteal artery, anterior tibial artery, posterior tibial artery, interosseous artery) in the legs, with primary occlusion of native arteries,

occlusion of previously placed stents, or occlusion of previously created bypasses.

All selected patients with PAD and superficial venous insufficiency (greater and small saphenous veins) underwent for arterial Doppler examination of the lower extremity arteries (femoral, popliteal, anterior/posterior tibial, and interosseous arteries), where flow rates were recorded in these vessels prior to the intervention and underwent for CT angiography of the lower extremities, where the state of the arterial bed was noted before the intervention.

Subsequently, the patients underwent sclerosis of the superficial veins (greater or small saphenous veins), where for this study we used non-thermal, non-invasive system for immediate occlusion and result.

The patients were monitored at one (1) month, three (3) months, six (6) months, and nine (9) months post-intervention, with another arterial Doppler was performed, noting the flow rates in the femoral, popliteal, and anterior/posterior tibial, and interosseous arteries, with a comparison made between pre- and post-intervention measurements.

## RESULTS

The study included participants with peripheral arterial disease (PAD) and superficial venous insufficiency in the greater and small saphenous veins, the majority of whom were male (68 participants, or 75.56%) (Table 1, Figure 1). Regarding age distribution, most patients were in the 70-79 and 60-69 age groups, with 42 (46.67%) and 32 (35.56%) patients, respectively, followed by those aged 50-59, 40-49, and 80-89, with 9 (10%), 4 (4.44%), and 3 (3.33%) patients, respectively. (Table 1)

Table 1. Characteristics of the Participants

Variable	n (%)
Gender (Sex)	
Female	22 (24.44)
Male	68 (75.56)
Age/Years	
40 - 49	4 (4.44)
50 - 59	9 (10)
60 - 69	32 (35.56)
70 - 79	42 (46.67)
80 - 89	3 (3.33)

Table 2 presents comparative results from the arterial Doppler of the superficial femoral artery (SFA) before and after the intervention. Statistical analysis confirmed a significant difference in flow velocity through the SFA following the intervention ( $p=0.00022$ ).

The comparison of patients concerning individual categories of flow velocity through the SFA before and after the intervention showed a nonsignificant lower percentage of patients with no flow after the intervention (22.22% vs. 33.33%,  $p=0.096$ ). An identical percentage before and after the intervention had a PS of 15-25 cm/sec (1.11%). A nonsignificantly higher percentage after the intervention had a PS of 26-35 cm/sec (10% vs. 4.44%,  $p=0.15$ ), a similar percentage with a PS of 36-45 cm/sec (11.11% vs. 10%,  $p=0.815$ ), and a significantly higher percentage of patients with a PS >45 cm/sec after the intervention (62.22% vs. 44.44%,  $p=0.017$ ). (Table 2)

Table 2. Comparison of flow velocity through superficial femoral artery (SFA) before/after intervention

SFA				
Flow velocity PS (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before	after 1, 3, 6, 9 months		
0	30 (33.33)	20 (22.22)	Z=3.7 ***p=0.00022	p=0.096
15 - 25	1 (1.11)	1 (1.11)		
26 - 35	9 (10)	4 (4.44)		p=0.15
36 - 45	10 (11.11)	9 (10)		p=0.81
>45	40 (44.44)	56 (62.22)		*p=0.017

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*sig<0.05, \*\*\*sig<0.0001

Table 3 presents the comparative results from the arterial Doppler of the popliteal artery (PA) before and one (1) month after the intervention. According to the results of the statistical analysis, the flow velocity through the PA one (1) month after the intervention significantly differed from the velocity before the intervention ( $p=0.000002$ ).

The comparison of patients regarding individual categories of flow velocity through the PA before and 1 month after the intervention showed an insignificantly lower percentage of patients with no flow after the intervention (11.11% vs 20%,  $p=0.1$ ), a similar percentage before and after the intervention with PS of 1-14 cm/sec (1.11% vs 0%,  $p=0.32$ ), an insignificantly lower percentage after the intervention with PS of 15-25 cm/sec (4.44% vs 10%,  $p=0.15$ ), a significantly lower percentage after the intervention with PS of 26-35 cm/sec (8.89% vs 23.33%,

$p=0.008$ ), an insignificantly higher percentage after the intervention with PS of 36-45 cm/sec (17.78% vs 14.44%,  $p=0.54$ ), and a significantly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec after the intervention (56.67% vs 32.22%,  $p=0.001$ ). (Table 3)

Table 3. Comparison of flow velocity through the PA before/1 month after the intervention

PA				
Flow velocity PS (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 1 month n (%)		
0	18 (20)	10 (11.1)	Z=4.76 ***p=0.000002	p=0.1
1 - 1		1 (1.11)		p=0.32
15 - 25	9 (10)	4 (4.44)		p=0.15
26 - 35	21 (23.33)	8 (8.89)		**p=0.008
36 - 45	13 (14.44)	16 (17.78)		p=0.54
>45	29 (32.22)	51 (56.67)		**p=0.001

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*sig<0.05, \*\*\*sig<0.0001

Table 4 interprets the comparative results from the arterial Doppler of the popliteal artery before the intervention and 3 months after. According to the results of the statistical analysis, the flow velocity through the PA three (3) months after the intervention significantly differed from the velocity before the intervention ( $p=0.000001$ ).

The comparison of patients concerning individual categories of flow velocity through the popliteal artery before and three (3) months after the intervention showed an insignificantly lower percentage of patients without flow after the intervention (10% vs. 20%,  $p=0.06$ ), a similar percentage of patients before and after the intervention with a PS of 1-14 cm/sec (1.11% vs. 0%,  $p=0.32$ ), an insignificantly lower percentage of patients with a PS of 15-25 cm/sec after the intervention (4.44% vs. 10%,  $p=0.15$ ), a significantly lower percentage of patients with a PS of 26-35 cm/sec after the intervention (7.78% vs. 23.33%,  $p=0.004$ ), an insignificantly higher percentage of patients with a PS of 36-45 cm/sec after the intervention (18.89% vs. 14.44%,  $p=0.42$ ), and a significantly higher percentage of patients with a PS >45 cm/sec after the intervention (57.78% vs. 32.22%,  $p=0.0006$ ). (Table 4)

Table 4. Comparison of flow velocity in the popliteal artery before and three (3) months after the intervention

PA				
Flow velocity PS (cm/sec)	intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 3 months n (%)		
0	18 (20)	9 (10)	Z=4.94 ***p=0.000001	p=0.06
1 - 1		1 (1.11)		p=0.32
15 - 25	9 (10)	4 (4.44)		p=0.15
26 - 35	21 (23.33)	7 (7.78)		**p=0.004
36 - 45	13 (14.44)	17 (18.89)		p=0.42
>45	29 (32.22)	52 (57.78)		***p=0.0006

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*sig<0.01, \*\*\*sig<0.0001

Table 5 shows the comparative results from arterial Doppler of the popliteal artery, before the intervention and six (6) months after. Statistical analysis confirmed a significant difference in the flow velocity through the popliteal artery six (6) months post-intervention, compared to the pre-intervention flow velocity ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients based on individual flow velocity categories through the popliteal artery before and six (6) months after the intervention showed an insignificantly lower percentage of patients without flow post-intervention (10% vs. 20%,  $p=0.06$ ), a similar percentage of patients before and after the intervention with a PS of 1-14 cm/sec (1.11% vs. 0%,  $p=0.32$ ), a significantly lower percentage of patients with a PS of 15-25 cm/sec post-intervention (0% vs. 10%,  $p=0.0021$ ), a significantly lower percentage of patients with a PS of 26-35 cm/sec post-intervention (7.78% vs. 23.33%,  $p=0.004$ ), an insignificantly higher percentage of patients with a PS of 36-45 cm/sec post-intervention (20% vs. 14.44%,  $p=0.32$ ), and a significantly higher percentage of patients with a PS >45 cm/sec post-intervention (61.11% vs. 32.22%,  $p=0.0001$ ). (Table 5)

Table 5. Comparison of flow velocity through the popliteal artery before and 6 months after the intervention

PA				
Flow velocity PS (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 6 months n (%)		
0	18 (20)	9 (10)	Z=5.55 ***p=0.000000	p=0.06
1 - 1	0	1 (1.11)		p=0.32
15 - 25	9 (10)	0		**p=0.0021
26 - 35	21 (23.33)	7 (7.78)		**p=0.004
36 - 45	13 (14.44)	18 (20)		p=0.32
>45	29 (32.22)	55 (61.11)		***p=0.0001

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*sig&lt;0.01, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 6 presents the comparative results of the arterial Doppler of the popliteal artery before and nine (9) months after the intervention. The statistical analysis confirmed a significant difference in the flow velocity through the popliteal artery (PA) nine (9) months after the intervention, compared to the flow velocity before the intervention ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients regarding the individual categories of flow velocity through the popliteal artery before and nine (9) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients without flow after the intervention (8.89% vs. 20%,  $p=0.034$ ), a similar percentage of patients before and after the intervention with a PS of 1-14 cm/sec (1.11% vs. 0%,  $p=0.32$ ), a significantly lower percentage of patients with a PS of 15-25 cm/sec after the intervention (1.11% vs. 10%,  $p=0.0017$ ), a significantly lower percentage of patients with a PS of 26-35 cm/sec after the intervention (6.67% vs. 23.33%,  $p=0.0017$ ), an insignificant higher percentage of patients with a PS of 36-45 cm/sec after the intervention (18.89% vs. 14.44%,  $p=0.42$ ), and a significantly higher percentage of patients with a PS >45 cm/sec after the intervention (63.32% vs. 32.22%,  $p=0.0000$ ). (Table 6)

Table 6. Comparison of flow velocity through the popliteal artery before/9 months after the intervention

PA				
Flow velocity PS (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 9 months n (%)		
0	18 (20)	8 (8.89)	Z=5.65 ***p=0.000000	*p=0.034
1 - 1		1 (1.11)		p=0.32
15 - 25	9 (10)	1 (1.11)		**p=0.009
26 - 35	21 (23.33)	6 (6.67)		**p=0.0017
36 - 45	13 (14.44)	17 (18.89)		p=0.42
>45	29 (32.22)	57 (63.33)		***p=0.0000

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*sig&lt;0.01, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 7 shows the comparative results from arterial Doppler of the posterior tibial artery, before and one (1) month after the intervention. According to the results of the statistical analysis, the flow velocity through the posterior tibial artery (PTA) one (1) month after the intervention significantly differed compared to the flow velocity before the intervention ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients regarding the individual categories of flow velocity through the posterior tibial artery before and one (1) month after the intervention showed a significantly lower percentage of patients with no flow after the intervention (13.33% vs. 25.56%,  $p=0.038$ ), a nonsignificantly lower percentage of patients with a PS of 1-14 cm/sec after the intervention (2.22% vs. 6.67%,  $p=0.15$ ), a nonsignificantly lower percentage of patients with a PS of 15-25 cm/sec after the intervention (6.67% vs. 13.33%,  $p=0.14$ ), a nonsignificantly lower percentage of patients with a PS of 26-35 cm/sec after the intervention (15.56% vs. 23.33%,  $p=0.19$ ), a nonsignificantly higher percentage of patients with a PS of 36-45 cm/sec after the intervention (16.67% vs. 8.89%,  $p=0.118$ ), and a significantly higher percentage of patients with a PS >45 cm/sec after the intervention (45.56% vs. 22.22%,  $p=0.0009$ ).



Table 7. Comparison of flow velocity in the posterior tibial artery (PTA) before and 1 month after the intervention

PTA				
Flow velocity (PS) (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 1 month n (%)		
0 0 cm/sec	23 (25.56)	12 (13.33)	Z=5.15 ***p=0.000000	*p=0.038
1 1 - 14 cm/sec	6 (6.67)	2 (2.22)		p=0.15
2 15 - 25 cm/sec	12 (13.33)	6 (6.67)		p=0.14
3 26 - 35 cm/sec	21 (23.33)	14 (15.56)		p=0.19
4 36 - 45 cm/sec	8 (8.89)	15 (16.67)		p=0.118
5 >45 cm/sec	20 (22.22)	41 (45.56)		***p=0.0009

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*sig&lt;0.01, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 8 shows the comparative results of the posterior tibial artery Doppler before and three (3) months after the intervention. The difference in flow velocity across the posterior tibial artery (PTA) three (3) months after the intervention, compared to the velocity before the intervention, was statistically significant ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients regarding individual categories of flow velocity across the posterior tibial artery before and three (3) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients with no flow post-intervention (12.22% vs. 25.56%,  $p=0.022$ ), an insignificantly lower percentage of patients with flow velocities of 1-14 cm/sec post-intervention (3.33% vs. 6.67%,  $p=0.3$ ), an insignificantly lower percentage of patients with flow velocities of 15-25 cm/sec post-intervention (5.56% vs. 13.33%,  $p=0.75$ ), an insignificantly lower percentage of patients with flow velocities of 26-35 cm/sec post-intervention (15.56% vs. 23.33%,  $p=0.19$ ), an insignificantly higher percentage of patients with flow velocities of 36-45 cm/sec post-intervention (16.67% vs. 8.89%,  $p=0.118$ ), and a significantly higher percentage of patients with flow velocities >45 cm/sec post-intervention (46.67% vs. 22.22%,  $p=0.0006$ ). (Table 8)

Table 8. Comparison of flow velocity of the posterior tibial artery (PTA) before and three (3) months after the intervention

PTA				
Flow velocity (PS) (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 3 months n (%)		
0 0 cm/sec	23 (25.56)	11 (12.22)	Z=5.38 ***p=0.000000	*p=0.022
1 1 - 14 cm/sec	6 (6.67)	3 (3.33)		p=0.3
2 15 - 25 cm/sec	12 (13.33)	5 (5.56)		p=0.75
3 26 - 35 cm/sec	21 (23.33)	14 (15.56)		p=0.19
4 36 - 45 cm/sec	8 (8.89)	15 (16.67)		p=0.118
5 >45 cm/sec	20 (22.22)	42 (46.67)		***p=0.0006

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*sig&lt;0.05, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 9 presents the comparative results of the arterial Doppler of the posterior tibial artery, both before and six (6) months after the intervention. A statistically significant difference in the flow velocity through the posterior tibial artery ( $p<0.0001$ ) was confirmed six (6) months after the intervention, compared to the pre-intervention flow velocity.

The comparison of patients according to the individual flow velocity categories through the posterior tibial artery before and six (6) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients without flow post-intervention (6.67% vs. 25.56%,  $p=0.0006$ ), a similar percentage of patients with flow velocities of 1-14 cm/sec before and after the intervention (6.67% vs. 7.78%,  $p=0.77$ ), an insignificantly lower percentage of patients with flow velocities of 15-25 cm/sec post-intervention (5.56% vs. 13.33%,  $p=0.75$ ), an insignificantly lower percentage of patients with flow velocities of 26-35 cm/sec post-intervention (15.56% vs. 23.33%,  $p=0.19$ ), an insignificantly higher percentage of patients with flow velocities of 36-45 cm/sec post-intervention (16.67% vs. 8.89%,  $p=0.079$ ), and a significantly higher percentage of patients with flow velocities greater than 45 cm/sec post-intervention (46.67% vs. 22.22%,  $p=0.0006$ ). (Table 9)

Table 9. Comparison of flow velocity in the posterior tibial artery (PTA) before and six (6) months after the intervention

PTA				
Flow velocity PS (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 6 months n (%)		
0 0 cm/sec	23 (25.56)	6 (6.67)	Z=5.73 ***p=0.000000	***p=0.0006
1 1 - 14 cm/sec	6 (6.67)	7 (7.78)		p=0.77
2 15 - 25 cm/sec	12 (13.33)	5 (5.56)		p=0.075
3 26 - 35 cm/sec	21 (23.33)	14 (15.56)		p=0.19
4 36 - 45 cm/sec	8 (8.89)	16 (17.78)		p=0.079
5 >45 cm/sec	20 (22.22)	42 (46.67)		***p=0.0006

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*\*sig<0.0001

Table 10 presents the comparative results from the arterial Doppler of the posterior tibial artery before and nine (9) months after the intervention. The difference in flow velocity through the PTA nine (9) months after the intervention compared to before the intervention was statistically significant ( $p<0.0001$ ).

Comparison of patients with individual flow velocity categories through the posterior tibial artery before and nine (9) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients without flow after the intervention (5.56% vs. 25.56%,  $p=0.0002$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS from 1-14 cm/sec after the intervention (4.44% vs. 6.67%,  $p=0.51$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS from 15-25 cm/sec after the intervention (5.56% vs. 13.33%,  $p=0.75$ ), borderline statistical significance with a lower percentage of patients with PS from 26-35 cm/sec after the intervention (12.22% vs. 23.33%,  $p=0.05$ ), an insignificantly higher percentage of patients with PS from 36-45 cm/sec after the intervention (14.44% vs. 8.89%,  $p=0.25$ ), and a significantly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec after the intervention (57.78% vs. 22.22%,  $p=0.0006$ ). (Table 10)

Table 10. Comparison of flow velocity through PTA before and nine (9) months after the intervention

PTA				
Flow velocity (PS) (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 9 months n (%)		
0 0 cm/sec	23 (25.56)	5 (5.56)	Z=6.6 ***p=0.000000	***p=0.0002
1 1 - 14 cm/sec	6 (6.67)	4 (4.44)		p=0.51
2 15 - 25 cm/sec	12 (13.33)	5 (5.56)		p=0.75
3 26 - 35 cm/sec	21 (23.33)	11 (12.22)		p=0.05
4 36 - 45 cm/sec	8 (8.89)	13 (14.44)		p=0.25
5 >45 cm/sec	20 (22.22)	52 (57.78)		***p=0.0000

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*\*sig<0.0001

Table 11 shows the comparative results of the arterial Doppler of the anterior tibial artery before the intervention and one (1) month afterward. According to the results of the statistical analysis, the flow velocity through the ATA one (1) month after the intervention significantly differed compared to the flow velocity before the intervention ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients concerning the individual flow velocity categories through the anterior tibial artery before and one (1) month after the intervention showed a significantly lower percentage of patients with no flow after the intervention (10% vs. 32.22%,  $p=0.0003$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS between 1 - 14 cm/sec after the intervention (2.22% vs. 5.56%,  $p=0.25$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS between 15-25 cm/sec after the intervention (12.22% vs. 15.58%,  $p=0.51$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS between 26-35 cm/sec after the intervention (14.44% vs. 17.78%,  $p=0.54$ ), a significantly higher percentage of patients with PS between 36-45 cm/sec after the intervention (21.11% vs. 7.78%,  $p=0.011$ ), and a significantly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec after the intervention (37.78% vs. 17.78%,  $p=0.0027$ ). (Table 11)

Table 11. Comparison of flow velocity of ATA before and one (1) month after the intervention

ATA				
Flow velocity (PS) (cm/sec)	intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 1 month n (%)		
0 0 cm/sec	29 (32.22)	9 (10)	Z=5.61 ***p=0.000000	***p=0.0003
1 1 - 14 cm/sec	5 (5.56)	2 (2.22)		p=0.25
2 15 - 25 cm/sec	14 (15.58)	11 (12.22)		p=0.51
3 26 - 35 cm/sec	16 (17.78)	13 (14.44)		p=0.54
4 36 - 45 cm/sec	7 (7.78)	19 (21.11)		*p=0.011
5 >45 cm/sec	16 (17.78)	34 (37.78)		**p=0.0027
missing	3 (3.33)	2 (2.22)		

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*sig&lt;0.05, \*\*sig&lt;0.01, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 12 shows the comparative results of the arterial Doppler on the anterior tibial artery, before the intervention and three (3) months after. The difference in flow velocity through the ATA, three (3) months after the intervention compared to before the intervention, was statistically significant ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients concerning individual categories of flow velocity through the anterior tibial artery before and three (3) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients without flow after the intervention (8.89% vs. 32.22%,  $p=0.0001$ ), an insignificant lower percentage of patients with PS of 1-14 cm/sec after the intervention (3.33% vs. 5.56%,  $p=0.47$ ), an insignificant lower percentage of patients with PS of 15-25 cm/sec after the intervention (10% vs. 15.58%,  $p=0.26$ ), an insignificant lower percentage of patients with PS of 26-35 cm/sec after the intervention (14.44% vs. 17.78%,  $p=0.54$ ), a significantly higher percentage of patients with PS of 36-45 cm/sec after the intervention (22.22% vs. 7.78%,  $p=0.0067$ ), and a significantly higher percentage of patients with PS>45 cm/sec after the intervention (38.89% vs. 17.78%,  $p=0.0017$ ). (Table 12)

Table 12. Comparison of flow velocity in the ATA before and three (3) months after the intervention

ATA				
Flow velocity (PS) (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 3 months n (%)		
0 0 cm/sec	29 (32.22)	8 (8.89)	Z=5.74 ***p=0.000000	***p=0.0001
1 1 - 14 cm/sec	5 (5.56)	3 (3.33)		p=0.47
2 15 - 25 cm/sec	14 (15.58)	9 (10)		p=0.26
3 26 - 35 cm/sec	16 (17.78)	13 (14.44)		p=0.54
4 36 - 45 cm/sec	7 (7.78)	20 (22.22)		**p=0.0067
5 >45 cm/sec	16 (17.78)	35 (38.89)		**p=0.0017
missing	3 (3.33)	2 (2.22)		

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*sig&lt;0.01, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 13 shows the comparative results from the Arterial Doppler of the anterior tibial artery before and six (6) months after the intervention. A statistically significant difference in the flow velocity through the ATA was confirmed six (6) months post-intervention compared to pre-intervention ( $p<0.0001$ ).

The comparison of patients according to the individual categories of flow velocity through the anterior tibial artery before and six (6) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients with no flow post-intervention (6.67% vs. 32.22%,  $p<0.0001$ ), an insignificantly lower percentage of patients with a PS of 1-14 cm/sec post-intervention (3.33% vs. 5.56%,  $p=0.47$ ), an insignificantly lower percentage of patients with a PS of 15-25 cm/sec post-intervention (10% vs. 15.58%,  $p=0.26$ ), an insignificantly lower percentage of patients with a PS of 26-35 cm/sec post-intervention (14.44% vs. 17.78%,  $p=0.54$ ), a significantly higher percentage of patients with a PS of 36-45 cm/sec post-intervention (20% vs. 7.78%,  $p=0.018$ ), and a notably higher percentage of patients with a PS >45 cm/sec post-intervention (43.33% vs. 17.78%,  $p=0.0002$ ). (Table 13)

Table 13. Comparison of flow velocity of the ATA before and six (6) months after the intervention

ATA				
Flow velocity PS (cm/sec)	Intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 6 months n (%)		
0 0 cm/sec	29 (32.22)	6 (6.67)	Z=6.15 ***p=0.000000	***p=0.0000
1 1 - 14 cm/sec	5 (5.56)	3 (3.33)		p=0.47
2 15 - 25 cm/sec	14 (15.58)	9 (10)		p=0.26
3 26 - 35 cm/sec	16 (17.78)	13 (14.44)		p=0.54
4 36 - 45 cm/sec	7 (7.78)	18 (20)		*p=0.018
5 >45 cm/sec	16 (17.78)	39 (43.33)		***p=0.0002
missing	3 (3.33)	2 (2.22)		

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*\*sig&lt;0.01, \*\*\*sig&lt;0.0001

Table 14 shows the comparative results from the arterial Doppler of the anterior tibial artery before and nine (9) months after the intervention. A statistically significant difference in the flow velocity through the ATA was confirmed nine (9) months after the intervention compared to the flow velocity before the intervention, with  $p<0.0001$ .

The comparison of patients regarding the individual categories of flow velocity through the anterior tibial artery before and nine (9) months after the intervention showed a significantly lower percentage of patients without flow after the intervention (5.56% vs. 32.22%,  $p<0.0001$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS from 1-14 cm/sec (3.33% vs. 5.56%,  $p=0.47$ ), an insignificantly lower percentage of patients with PS from 15-25 cm/sec (7.78% vs. 15.58%,  $p=0.1$ ), a significantly lower percentage of patients with PS from 26-35 cm/sec after the intervention (7.78% vs. 17.78%,  $p=0.0445$ ), a notably higher percentage of patients with PS from 36-45 cm/sec after the intervention (24.44% vs. 17.78%,  $p=0.0024$ ), and a particularly higher percentage of patients with PS >45 cm/sec (48.89% vs. 17.78%,  $p=0.0000$ ). (Table 14)

Table 14. Comparison of flow velocity of the ATA before and nine (9) months after the intervention

ATA				
Flow velocity PS (cm/sec)	intervention		p-value	difference test
	before n (%)	after 9 months n (%)		
0 0 cm/sec	29 (32.22)	5 (5.56)	Z=6.52 ***p=0.000000	***p=0.0000
1 1 - 14 cm/sec	5 (5.56)	3 (3.33)		p=0.47
2 15 - 25 cm/sec	14 (15.58)	7 (7.78)		p=0.1
3 26 - 35 cm/sec	16 (17.78)	7 (7.78)		*p=0.0445
4 36 - 45 cm/sec	7 (7.78)	22 (24.44)		**p=0.0024
5 >45 cm/sec	16 (17.78)	44 (48.89)		***p=0.0000
missing	3 (3.33)	2 (2.22)		

Z (Wilcoxon Matched Pairs Test)

\*sig&lt;0.05, \*\*sig&lt;0.01\*\*\*sig&lt;0.0001

One month after the intervention, a smaller percentage of patients had collaterals in the SFA (1.11% vs. 4.44%), in the PA (8.89% vs. 17.78%), and a smaller percentage of patients had improved circulation in the native arteries without collaterals (30% vs. 38.89%). One month after the intervention, a higher percentage of patients had collaterals in the SFA, PA (6.67% vs. 1.11%), in the PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA (10% vs. 0), in the PTA/ATA/A.INTEROSSEA (14.44% vs. 12.22%), and in the SFA, PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA (1.11% vs. 0). The difference in the percentage of collaterals before and one month after the intervention in the PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA was statistically significant ( $p=0.0021$ ). (Table 15)

Table 15. Presence of collaterals before and one (1) month after the intervention

Collaterals	Intervention		difference test
	before n (%)	after 1 month n (%)	
0 none	17 (18.89)	6 (6.67)	
1 SFA	4 (4.44)	1 (1.11)	p=0.17
1.2 SFA, PA	1 (1.11)	6 (6.67)	p=0.054
2 PA	16 (17.78)	8 (8.89)	p=0.08
2.3 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		9 (10)	**p=0.0021
2.4 PA, Improved circulation in native arteries without collaterals	5 (5.56)	6 (6.67)	p=0.76
3 PTA/ATA/A. INTEROSSEA	11 (12.22)	13 (14.44)	p=0.66
3.4 PTA/ATA/A. INTEROSSEA Improved circulation in native arteries without collaterals	1 (1.11)	8 (8.89)	*p=0.017
4 Improved circulation in native arteries without collaterals	35 (38.89)	27 (30)	p=0.21
1.2.3 SFA, PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		1 (1.11)	p=0.32
2.3.4 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA, Improved circulation in native arteries without collaterals		4 (4.44)	*p=0.043
1.2.3.4 SFA, PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA, Improved circulation in native arteries without collaterals		1 (1.11)	p=0.32

\*sig p<0.05, \*\*sig p<0.01

Six (6) months after the intervention, there was a nonsignificantly lower percentage of patients with collaterals on the SFA (2.22% vs. 4.44%, p=0.41), a significantly lower percentage of patients with collaterals on the PA (6.67% vs. 1.11%, p=0.023), a nonsignificantly higher percentage of patients with collaterals on the SFA, PA (6.67% vs. 1.11%, p=0.054), a significantly higher percentage of patients with collaterals on the PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA (12.22% vs. 0, p=0.0006), while the percentage of patients with collaterals on the PTA/ATA/A.INTEROSSEA (12.22% vs. 11.11%, p=0.82) and on the SFA, PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA (0 vs. 1.11%, p=0.32) remained similar before and six (6) months after the intervention. (Table 16)



Table 16. Presence of collaterals before and six (6) months after the intervention

Collaterals	Intervention		difference test
	before n (%)	after 6 months n (%)	
0 none	17 (18.89)	5 (5.56)	
1 SFA	4 (4.44)	2 (2.22)	p=0.41
1.2 SFA, PA	1 (1.11)	6 (6.67)	p=0.054
2 PA	16 (17.78)	6 (6.67)	*p=0.023
2.3 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		11 (12.22)	***p=0.0006
2.4 PA, Improved circulation in native arteries without collaterals	5 (5.56)	1 (1.11)	p=0.096
3 PTA/ATA/A. INTEROSSEA	11 (12.22)	10 (11.11)	p=0.82
3.4 PTA/ATA/A. INTEROSSEA Improved circulation in native arteries without collaterals	1 (1.11)	11 (12.22)	**p=0.0028
4 Improved circulation in native arteries without collaterals	35 (38.89)	23 (25.56)	p=0.056
1.2.3 SFA, PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		1 (1.11)	p=0.32
2.3.4 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA, Improved circulation in native arteries without collaterals		13 (14.44)	***p=0.0002
1.2.3.4 SFA, PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA, Improved circulation in native arteries without collaterals		1 (1.11)	p=0.32

Nine (9) months after the intervention, there were no patients with collaterals on the SFA (0 vs. 4.44%,  $p=0.043$ ) and with collaterals on the PA (0 vs 17.78%,  $p=0.0000$ ). Collaterals on the SFA, PA had a nonsignificantly higher percentage of patients (5.56% vs. 1.11%,  $p=0.096$ ). Collaterals on the SFA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA had a nonsignificantly higher percentage of patients (2.22% vs. 0,  $p=0.15$ ). Collaterals on the PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA had a significantly higher percentage of patients (26.27% vs. 0,  $p=0.0000$ ). Collaterals on the PTA/ATA/A.INTEROSSEA had a significantly lower percentage of patients (3.33% vs. 12.22%,  $p=0.026$ ). Collaterals on the PA, PTA/ATA/A.INTEROSSEA had a significantly higher percentage of patients (12.22% vs. 1.11%,  $p=0.0028$ ). (Table 17)

Table 17. Presence of collaterals before and nine (9) months after the intervention

Collaterals	Intervention		difference test
	before n (%)	after 9 months n (%)	
0 none	17 (18.89)	4 (4.44)	
1 SFA	4 (4.44)		*p=0.043
1.2 SFA, PA	1 (1.11)	5 (5.56)	p=0.096
1.3 SFA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		2 (2.22)	p=0.15
2 PA	16 (17.78)		***p=0.0000
2.3 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		24 (26.67)	***p=0.0000
2.4 PA, Improved circulation of native arteries without collaterals	5 (5.56)	2 (2.22)	p=0.25
3 PTA, ATA, A. INTEROSSEA	11 (12.22)	3 (3.33)	*p=0.026
2.3 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA	1 (1.11)	11 (12.22)	**p=0.0028
2.4 PA, Improved circulation of native arteries without collaterals	35 (38.89)	22 (24.44)	*p=0.037
3 PTA, ATA, A. INTEROSSEA		2 (2.22)	p=0.15
2.3 PA, PTA/ATA/A. INTEROSSEA		14 (15.56)	***p=0.0001
2.4 PA, Improved circulation in native arteries without collaterals		1 (1.11)	p=0.32

## DISCUSSION

Searching through the available literature, we discovered that there were very few studies discussing the link between arterial vascular disease and vein insufficiency.

According to a study published by Matic, (12) where the aim of this study was to identify some common risk factors for both chronic venous insufficiency (CVI) and PAD, as well as to determine whether there is a higher incidence of PAD among CVI patients compared to the control group. The study showed that PAD occurs more often in patients with severe venous insufficiency

In another study published by Ammermann (13), main points were the frequency, traits and clinical importance of co-occurring venous insufficiency in individuals with suspected or confirmed PAD who were evaluated by run-off MRA. About one-fifth of individuals with known or suspected PAD who are evaluated with run-off MRA show signs of potential concurrent CVI. These results should be reported if they are found since CVI might mimic or exacerbate symptoms associated with PAD.

In our study we proceed the link between PAD and venous insufficiency to a level of sclerosis of insufficient

superficial vein system and follow up the peripheral arterial system in a patients with PAD. We have evaluate the differences before and after the sclerosis of insufficient superficial veins, by arterial Doppler and CT scan of peripheral angiography and we proved that the patients had better arterial flow evaluated by PSV by Doppler of native arteries and collaterals and enlargement of old collaterals or showing a new collaterals after the sclerosis especially of the arterial vascular region of bellow the knee and femoral region on CT scan, and the patients increase the walking distance after the sclerosis, pain relief symptoms and recovery the sensory and motorial functions of the feet of the patients with symptomatic PAD after sclerosis of insufficient superficial vein system.

## CONCLUSION

Based on the results obtained, we concluded that the blood flow in the arterial bed improved immediately after the sclerosis of superficial insufficient veins, with significant improvement and development of collateral networks or improving the present collateral network over the following months. That contributes to the deficiency of symptoms of peripheral arterial disease by decreasing

calf pain, thereby increasing the walking distance and consequently, promoting the development of new and old collateral arterial networks, which ultimately represents a long-term solution for patients with symptomatic peripheral arterial disease.

## REFERENCES

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (London, England), 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
2. Lin, J., Chen, Y., Jiang, N., Li, Z., & Xu, S. (2022). Burden of Peripheral Artery Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 868370. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868370>
3. GBD 2019 Peripheral Artery Disease Collaborators (2023). Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Global health*, 11(10), e1553-e1565. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00355-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00355-8)
4. Liu, W., Yang, C., Chen, Z., Lei, F., Qin, J. J., Liu, H., Ji, Y. X., Zhang, P., Cai, J., Liu, Y. M., She, Z. G., Zhang, X. J., & Li, H. (2022). Global death burden and attributable risk factors of peripheral artery disease by age, sex, SDI regions, and countries from 1990 to 2030: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *Atherosclerosis*, 347, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.002>
5. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., Criqui, M., ... GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
6. Eid, M. A., Mehta, K. S., & Goodney, P. P. (2021). Epidemiology of peripheral artery disease. *Seminars in vascular surgery*, 34(1), 38-46. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.02.005>
7. Mazzolai, L et all. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM), *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3538-3700, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
8. Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J, Peterson ED. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J*. 2013;165:809-15, 815.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.002
9. Corcos L, Procacci T, Peruzzi G, Dini M, De Anna D. Sapheno-femoral valves. Histopathological observations and diagnostic approach before surgery. *Dermatologic Surgery* 1996;22(10):873-80.
10. Corcos L, De Anna D, Dini M, Macchi C, Ferrari PA, Dini S. Proximal long saphenous vein valves in primary venous insufficiency. *Journal des Maladies Vasculaires* 2000;25(1):27-36.
11. Trendelenburg F. Via the connection of the great saphenous vein to the lower leg varices [Über die tunderbindung der vena saphena magna bie unterschenkel varicen]. *Beitrage zur Klinischen Chirurgie* 1890;7:195.
12. Matic M, Matic A, Djuran V, Gajinov Z, Prcic S, Golusin Z. Frequency of Peripheral Arterial Disease in Patients With Chronic Venous Insufficiency. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Jan 2;18(1):e20781. doi: 10.5812/ircmj.20781. PMID: 26889387; PMCID: PMC4752728.
13. Ammermann F, Meinel FG, Beller E, Busse A, Streckenbach F, Teichert C, Weinrich M, Neumann A, Weber MA, Heller T. Concomitant chronic venous insufficiency in patients with peripheral artery disease: insights from MR angiography. *Eur Radiol*. 2020 Jul;30(7):3908-3914. doi: 10.1007/s00330-020-06696-x. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32100090; PMCID: PMC7305257.

# ACCURACY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN COMPARISON WITH ARTHROSCOPIC FINDINGS FOR LATERAL AND MEDIAL MENISCAL TEARS

Hristijan Kostov<sup>1</sup>, Valentin Vejseli<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesia, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medicine (TOARILUC), Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje.

Corresponding Author: Kostov Hristijan, MD, PhD E-mail: kostovhristijan@yahoo.com

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 225-229

## ABSTRACT

This study was conducted to analyse the reliability of clinical diagnosis in meniscal tear injuries. From one hundred and three patients with knee problems in 40 were diagnosed LM (lateral meniscus) tears and in 45 MM (medial meniscus) tears arthroscopically. MRI of the knee joint was done before the admission and some of them before the clinical examination. In this study meniscal tears were clinically diagnosed by positive McMurray and Apley test. At all these patients the clinical diagnosis was confirmed during therapeutic arthroscopic knee surgery. The accuracy, sensitivity and specificity were calculated based on MRI and arthroscopic findings. The accuracy of clinical diagnosis in our study was 70% for LM tears and 63,1% for MM tears. Our study revealed high sensitivity and specificity and good accuracy for meniscal injuries of knee joint in comparison to arthroscopy. MRI is an appropriate screening tool for therapeutic arthroscopy, making diagnostic arthroscopy unnecessary in most patients.

Magnetic resonance imaging is accurate and non invasive modality for the assessment of meniscal injuries. It can be used as a first line investigation in patients with soft tissue trauma to knee.

Key words: accuracy, MRI, arthroscopy, meniscus, knee

## INTRODUCTION

The menisci act as a joint filler, compensating for gross incongruity between femoral and tibial articulating surfaces. The menisci have an important role in load-bearing and shock absorption within the joint. They may also function as secondary stabilizers (particularly in the absence of a functioning anterior cruciate ligament), have a proprioceptive role and aid in the lubrication and nutrition of the articular cartilage.

MRI accurately depicts the anatomy and pathology affecting almost every joint in the body. Because MRI is highly accurate, most leading orthopedic surgeons prefer

MRI to arthroscopy (1,2,3).

The meniscus is now known to play an important role in the complex biomechanisms of the knee. For instance, it is involved in joint stability, load sharing and transmission, shock absorption,(4) and nutrition and lubrication of the articular cartilage (5,6,7).

MRI is accurate for predicting repairable meniscal tears and sensitive for determining nonrepairable tears. A commonly used surgical classification of meniscal tears includes the following types: horizontal, longitudinal, radial, bucket handle, displaced flap and complex (8).

Errors in diagnosing meniscal tears can be classified as

unavoidable (discordance between MRI and arthroscopy), equivocal (interobserver differences in interpretation), or interpretive (normal MRI variants mistaken for meniscal tears)

The advantages of MRI are non-invasive nature, lack of ionizing radiation and its ability to detect non osseous structures such as ligaments, menisci, articular cartilage in multiplanar orientation. Current literature reports 95-100% accuracy of MRI for anterior cruciate ligament tears, 90-95% for MM tears and 85-90% for LM tears (10,11,12).

Determination of the clinical relevance of MRI can be affected by selection bias. Selection criteria for arthroscopy, results of which are used as the reference standard, play a role in most studies and potentially have a major influence on the interpretation of MRI results. MRI has a better soft tissue contrast and multi planar slice capability which has revolutionized and has become the ideal modality for imaging complex anatomy of the knee joint (14).

Advanced modality in the management of internal derangement of knee joint is arthroscopy, which can be used in its dual mode, either as diagnostic and/or as therapeutic tool. Arthroscopy offers direct visualization of all intra-articular structures with high diagnostic accuracy, the possibility to examine the stability of the knee under anesthesia and the possibility to perform a therapeutic procedure in the same session (15).

The aim of this study was to evaluate diagnostic significance of MRI and arthroscopy findings in lateral and medial meniscal tears.

## PATIENTS AND METHODS

In our study we involved 103 patients with history of knee injuries who were admitted in the Clinic of Traumatology, Clinical Center-Majka Tereza, Skopje. MRI of the knee joint was done before the admission and some of them before the clinical examination.

In this study meniscal tears were clinically diagnosed by positive McMurray and Apley test. It also included other special tests to rule out any other associated structural damage to the knee.

All clinically diagnosed patients underwent diagnostic and therapeutic knee arthroscopy to assess the accuracy of clinical diagnosis after required investigations and consent in the Clinic of Traumatology, Clinical Center-

Majka Tereza, Skopje.

However some patients who had been referred from outside or taken treatment and MRI being done prior to admission in our hospital are considered with same MRI report and not subjected to fresh MRI investigation.

Images of magnetic resonance were performed with 1.0-T system (Philips Medical Systems) at Institute of Radiology in Skopje.

The standardized MR imaging protocol consisted of sagittal, coronal and axial sequences, in section thickness of 3-5 mm.

All arthroscopic procedures were performed in a standard manner by experienced arthroscopic surgeon who was blinded to the radiologist's diagnosis, using standard anteromedial and anterolateral portals. Additional portals were used when required. Operative findings were documented in the official patient's document, which included the survey of the entire joint and anatomical structure, lesions involved with the presence or absence of tear, its location, status of the articular cartilage and others. The composite data was tabulated and studied for correlation with MRI findings and grouped into four categories:

1. True-positive -if the MRI diagnosis was confirmed by arthroscopic evaluation.
2. True-negative -when MRI negative for lesion and confirmed by arthroscopy.
3. False-positive -when MRI shows lesion but the arthroscopy was negative
4. False-negative-result when arthroscopy was positive but the MRI showed negative finding

## STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was used to calculate the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and the negative predictive value (NPV), in order to assess the diagnostic significance of the MRI results.

Categorical variables were summarised using frequency and were compared using the chi-square or McNemar test as appropriate. p-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

## RESULTS

The study group of 103 patients consisted of 82 men (79.62%) and 21 women (20.38%),  $\chi^2=33.79$ ,  $DF=1$ ,



$p < 0,01$ , we found statistical significant difference in distribution of frequencies, dominant males patients. The males average age was 30,26 years, with  $SD = 10,26$ , and females average age was 27,68 years with  $SD = 12,52$ , the Student's t-test for two large unrelated samples showed:  $t = 0,99$ ,  $DF = 101$ ,  $p > 0,05$ , i.e. perceived difference is not statistically significant in average ages between males and females. All patients underwent arthroscopic knee surgery. The average age was 29.7 years (range: 16–58 years) and  $SD = 10,7673$  years. Maximum number of patients ( $n = 34$ ) who suffered knee injuries were in the age group of 21–30 years. The right knee was involved in 56 cases (54.4%) and the left knee in 47 (45.6%).

Table 1 shows the methods and formulas used to calculate the reliability of clinical diagnosis.

Clinical diagnostic test characteristics:

- Sensitivity: how good the test is at detecting meniscal tears
- Specificity: how good the test is at identifying normal knee
- Positive predictive value: how often a patient with a positive test has the meniscal tears
- Negative predictive value: how often a patient with a negative test does not have meniscal tears
- Accuracy: proportion of test which correctly identifies meniscal tears

Table 1. Formulas for calculation

Value	Calculation
Sensitivity	$TP / (TP + FN) \times 100$
Specificity	$TN / (TN + FP) \times 100$
Positive predictive value (PPV)	$TP / (TP + FP) \times 100$
Negative predictive value (NPV)	$TN / (TN + FN) \times 100$
Accuracy	$TP + TN / TP + TN + FP + FN \times 100$

Comparison of the arthroscopic and MRI findings yielded the following results.

MRI findings for the LM yielded 19 true-positives (were confirmed on arthroscopy) and 53 true-negatives (without evidence of LM tears) with 10 false positive (were misinterpreted to have LM tears) and 21 false negative (were not diagnosed clinically) (Tab.2), which resulted in 83% sensitivity, 88.37% specificity, 93% positive predictive value, 74.5% negative predictive value and 82.5% accuracy (Tab.4).

Table.2

	Arthroscopy findings in LM	
	Positive findings	Negative findings
MRI Positive findings	19 (TP)	10 (FP)
MRI Negative findings	21 (FN)	53 (TN)
	40	63

TP(true positive); TN(true negative); FP(false positive); FN(false negative)

MRI findings for the MM tears yielded 44 true-positives (were confirmed on arthroscopy) and 21 true-negatives (without evidence of MM tears) with 37 false positive (were misinterpreted to have MM tears) and 1 false negative (were not diagnosed clinically) (Tab.3), which resulted in 83% sensitivity, 88.37% specificity, 93% positive predictive value, 74.5% negative predictive value and 82.5% accuracy (Tab.4).

Table.3

	Arthroscopy findings in MM	
	Positive findings	Negative findings
MRI Positive findings	44 (TP)	37 (FP)
MRI Negative findings	1 (FN)	21 (TN)
	45	58

TP(true positive); TN(true negative); FP(false positive); FN(false negative)

Table 4.

Test	LM (%)	MM (%)
Sensitivity	58	98,8
Specificity	89	37,3
Positive predictive value (PPV)	73,4	61,6
Negative predictive value (NPV)	78	96
Accuracy	70	63,1

McNemar test showed that  $\chi^2 = 3.226$ ,  $DF = 1$ ,  $p > 0.05$ , i.e. there are no statistical differences in distribution of frequencies in positive and negative findings of LM tears in MRI and arthroscopy or perceived difference is not statistically significant and there is agreement. Contrary, we found statistical significant difference in distribution of frequencies in positive and negative findings of MM tears in MRI and arthroscopy ( $\chi^2 = 32,237$ ,  $DF = 1$ ,  $p < 0.01$ ) or perceived difference is statistical significant.

## DISCUSSION

The purpose of this study was to evaluate the significance of MRI and arthroscopic findings in diagnosis of medial and lateral meniscal tears. In the study we evaluated 103 patients with history of knee injuries who were admitted at Clinic of Traumatology in Skopje.

The age group ranging from 16 to 58 years. The youngest male patient was aged 16 years and the oldest female was 58 years. This showed that there was a tendency of males being injured and getting operated at the earlier age. A study done by Avcu et al. showed males are most likely to suffer knee injuries since they are active in sports and the right knee was more frequently injured than left (16).

We obtained 58% sensitivity and 89% specificity of MRI with respect to fair correlation with arthroscopy in diagnosing LM tears. Identification of LM tears in our study was presented with 70% accuracy of MRI, PPV was 73,4 % and NPV 78% ranged in good (80-90%) interpretation group.

For the MM tears in our study we obtained 98,8% sensitivity, 37,3% specificity of MRI correlated with arthroscopy and with 63,1% accuracy of MRI, PPV was 61,6% and NPV 96% was ranged in good interpretation group.

Elvenes and colleagues in their study founds that sensitivity, specificity, PPV and NPV of MRI for MM were 100%, 77%, 71% and 100%, while the values for LM were 40%, 89%, 33% and 91% respectively (17).

According Major et al., the sensitivity and specificity values for MRI of MM and LM were: 92%, 87% and 93%, 95%, respectively (9).

Meta-analysis by Oei and colleagues (18) combined 29 studies from 1991 to 2000 that evaluated the validity of MRI with respect to meniscal and cruciate ligament disorders of the knee. The pooled sensitivity of medial and lateral menisci was 93% and 79% while pooled specificities were 88% and 95% respectively. For ACL and PCL tear, pooled sensitivities and specificities were 94%, 91% and 94%, 99% respectively.

There is no doubt that the radiologist's experience and training are very important factors in interpretation of MRI.

False positive MRI scans seen in the posterior horn of the MM may reflect an inability to completely visualize the area. The occurrence of the false positive and

false negative meniscal tears at MRI imaging has been noted earlier. There are explanations for this apparent discrepancy between findings at MR Imaging and arthroscopy given in following order: misinterpretation of normal anatomy like menisco-femoral ligaments, osteochondral flap avulsion lesions mimic meniscal tears accounting for false positive cases in seven of our patients accounting for 20% incidence which correlates well with the literature, observer dependency of MRI, presence of loose bodies, radial meniscal tears are difficult to visualize on MRI hence; they account for a large number of tears missed by MRI, some false positive findings on MRI can be attributed to inadequate visualization of the meniscus at surgery and to the fact that the diagnosis of a tear can be subjective. False positives MRI scan seen in the posterior horn of the medial meniscus may reflect an inability to completely visualize the area at arthroscopy and tears that extend to the inferior surface of the meniscus may be difficult to see (22).

At the same time, reliable statistical data of the diagnostic value of the MRI are also related to the independent base of reference. Regarding knee MRI, in most of the studies and in our study as well, the base of reference is arthroscopy (19, 20). This presupposes that arthroscopy is 100% accurate allows for the diagnosis of every possible knee pathology. This is not always the case (21). Arthroscopy is a technically demanding procedure and the results are varying according to surgeon's experience, especially in difficult cases. MRI is the most helpful diagnostic technique.

Arthroscopy should be considered a diagnostic aid used in conjunctions with a good history, complete physical examination and appropriate radiographs. It should serve as an adjuvant to, not as a replacement for, a thorough clinical evaluation. With increased proficiency in examination of extremities and more accurate adjuvant tests, including MRI, we rarely perform simple "diagnostic arthroscopy." Surgical alternatives are discussed thoroughly with the patient before the procedure, and the definitive surgical procedure is performed at the time of an arthroscopic examination.

## CONCLUSION

Our study revealed not so high sensitivity and specificity and almost very good accuracy for meniscal tears of knee joint in comparison to arthroscopy.

Some authors reported that sensitivity of 3D-MR imaging

with a standard knee protocol was 86–96% and specificity was 84–94% for diagnosing the medial meniscal tears and they reported 68–86% sensitivity and 92–98% specificity for the lateral meniscal tears (23,24,25,26). With developing advances in MRI systems, technology and RF coils, new sequences are applicable both in the studies and in a daily practice nowadays. High-resolution MRI, using a surface dual-loop coil and specific sequences, which can be performed on every standard-field-strength MRI scanner, is able to significantly improve diagnostic performance for the detection of a meniscal tear of the knee joint. A meniscal tear was correctly diagnosed in 76% of cases with conventional MRI and in 88% of cases with high-resolution MRI (27).

Many studies, however, showed that MRI had a variable accuracy for predicting meniscal tear configuration found at arthroscopy and depend with developing advances in technology of MRI systems.

Findings of this small scale study of our population are consistent with larger studies in this field. So we have sufficient evidence to conclude that MRI is quite good diagnostic tool of meniscal tears.

Identification of meniscal tears in our study was presented with 70% accuracy of MRI, PPV 73,4%, NPV 78% for LM tears and 63,1% accuracy of MRI, PPV 61,6%, NPV 96% for the MM tears and are ranged together in "good" (60-80%) interpretation group according many studies of MRI accuracy of predicting meniscal tears.

MRI is an appropriate screening tool for therapeutic arthroscopy, making diagnostic arthroscopy unnecessary in most patients.

Magnetic resonance imaging is accurate and non invasive modality for the assessment of meniscal injuries. It can be used as a first line investigation in patients with soft tissue trauma to knee.

## REFERENCES

- Helms CA. The meniscus: recent advances in MR imaging of the knee. *AJR Am J Roentgenol.* Nov 2002;179(5):1115-22.
- Helms CA, Laorr A, Cannon WD Jr. The absent bow tie sign in bucket-handle tears of the menisci in the knee. *AJR Am J Roentgenol.* Jan 1998;170(1):57-61.
- De Smet AA, Blankenbaker DG, Kijowski R, Graf BK, Shinki K. MR diagnosis of posterior root tears of the lateral meniscus using arthroscopy as the reference standard. *AJR Am J Roentgenol.* Feb 2009;192(2):480-6.
- Voloshin AS, Wosk J. Shock absorption of meniscectomized and painful knees: a comparative in vivo study. *J Biomed Eng.* Apr 1983;5(2):157-61.
- Fairbanks RJ. The Washington conference of clergymen and psychiatrists. *Ment Hyg.* Apr 1948;32(2):289-95.
- Arnoczky SP, DiCarlo EF, O'Brien SJ, Warren RF. Cellular repopulation of deep-frozen meniscal autografts: an experimental study in the dog. *Arthroscopy.* 1992;8(4):428-36.
- Johnson MJ, Lucas GL, Dusek JK. Isolated arthroscopic meniscal repair: a long-term outcome study (more than 10 years). *Am J Sports Med.* 1999;27(1):44-9.
- Metcalf MH, Barrett GR. Prospective evaluation of 1485 meniscal tear patterns in patients with stable knees. *Am J Sports Med.* 2004;32:675-680.
- Major NM, Beard LN Jr, Helms CA. Accuracy of MR imaging of the knee in adolescents. *AJR Am J Roentgenol.* Jan 2003;180(1):17-9.
- Remer EM, Fitzgerald SW, Friedman H, Roger LF, Hendrix RW, Schafer MF. Anterior cruciate ligament injury: MR imaging diagnosis and patterns of injury. *RadioGraphics.* 1992;12:901-15.
- Coward DB. Arthroscopic knee surgery. In: Chapman M, (edi). *Operative orthopaedics.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2001; pp 2279
- Bari V, Murad M. Accuracy of magnetic resonance imaging in the knee. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13:408-11.
- Bui-mansfield LT, Youngberg RA, Warne W, Pitcher JD, Nguyen PLL. Potential cost savings of MR imaging obtained before arthroscopy of the knee: evaluation of 50 consecutive patients. *AJR.* 1997;168:913-918.
- Kean DM, Worthington BS, Preston BJ. Nuclear MRI of knee: examples of normal anatomy and pathology. *Br J Radiol.* 1983;56:355-361.
- Mink JH, Levy T, Crues JV. Tears of the anterior cruciate ligament and menisci of the knee: MR imaging evaluation. *Radiology.* 1988;167(3):769-774.
- S, E, I, et al. Knee joint examination by MRI: the correlation of pathology, age and sex. *N Am J Med Sci.* 2010;2(4):202-204.
- Elvenes J, Jerome CP, Reikeras O, Johansen O. MRI as a screening procedure to avoid Arthroscopy for meniscal tears. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(1-2):14-16.

# УПОТРЕБА НА НАТРИУМ ФЛУОРЕСЦИН ПРИ ОПЕРАТИВНО ЛЕКУВАЊЕ НА МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МОЗОК

Ивчев Љ<sup>1,2</sup>, Николовска Л<sup>2</sup>, Дамјановски С<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Неврохируршко одделение, Градска општа болница “8ми Септември”, Скопје, РС Македонија

<sup>2</sup>Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев, Штип, РС Македонија

<sup>3</sup>ПЗУ Клиничка болница Ацибадем-Систина, Скопје, РС Македонија

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 230-238

## АБСТРАКТ

**Вовед:** Натриум Флуоресцинот како контрастно средство пројавува широка употреба во современата хирургија со цел диференцирање на туморозното од здравото ткиво. Разграничување на малигното ткиво од здравото мозочно ткиво во неврохируршката оперативна пракса е од исклучително значење за зачувување на невролошките функции постоперативно. Поради тоа во модерната неврохирургија има голем интерес за користење на контрастни средства интраоперативно. Потребни се поголем број на компаративни студии за да се прецизираат предностите и недостатоците при користење на натриум флуоресцин интраоперативно кај туморите на мозок и евентуална негова рутинска интраопераивна употреба.

**Цел на студијата:** Евалуација на степенот на ефикасност на употребата на Натриум Флуоресцинот за време на хируршкото отстранување на малигните тумори на мозок, во однос на оперативното отстранување без контрастно средство. Споредување на резидуално туморозно ткиво на магнетна резонанција кај пациенти оперирани со и без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Одредување на просечното време на преживување, денови болнички престој симптоматско подобрување постоперативно на пациентите оперирани со и без употреба на Натриум Флуоресцин, за време на хируршкото отстранување на мозочните тумори во студијата.

**Материјали и методи:** Студијата опфаќа ретроспективна анализа на контролна група од 62 пациенти оперирани од малигни тумори на голем мозок без контрастно средство во ГОБ 8ми септември за период од пет години и компаративна ретроспективна анализа на испитувана група од 18 пациент во КБ Acibadem Sistina за период од 4 години кај кои предоперативно е администрирано контрастно средство Натриум Флуоресцин.

**Резултати:** Споредбата на пациентите постоперативно се основа врз невролошкиот наод, деновите болнички престој, стапката на смртност и имиџинг методи како магнетна резонанца или компјутеризирана томографија со контраст. Патохистолошкиот наод е земен во предвид за попрецизна споредба на постоперативниот наод. Резултатите добиени укажуваат на позитивен ефект при користење на натриум флуоресцин во однос на постоперативното присуство на рецидив/резидуа и преживувањето. Од друга страна невролошкиот наод кај пациентите оперирани со натриум флуоресцин не покажува значајно подобрување.

**Заклучок:** Анализата на резултатите укажува на фактот дека употребата на натриум флуоресцин за време на оперативен третман е корисна, но потребни се поголем број на студии со поголем број на пациенти за додиференцирање на предностите и корекција на аномалиите кај оваа метода. Отсуството на рецидив/резидуа, долгорочното преживување и отсуството на смртни случаи постоперативно ја оправдува неговата рутинска употреба во мозочната хирургија. Од друга страна невролошкиот наод не’ упатува на потреба од дополнителни студии за пронаоѓање на недостатоците при користење на натриум флуоресцин интраоперативно и нивно отстранување, со цел за уште поголема ефикасност.



## ВОВЕД

Третманот на туморите на ЦНС претставува водечки предизвик за современата неврохирургија. Иако инциденцата на малигните тумори на ЦНС е помала во споредба во останатите малигни тумори, стапката на преживување е од низок степен. Кај возрасните над 40 години малигните тумори на мозок се наоѓаат на осмо место во однос на останатите малигноми. Кај пациенти на возраст меѓу 20 и 40 години најчести се бенигните тумори со инциденца 22,38 на 100 000, додека малигните се со помала инциденца од 8,5 на 100 000 жители. При тоа, најчест малигни тумор е глиомот. Малигните туморите на мозокот и централниот нервен систем (ЦНС) се најзастапени кај децата од 0-14 години и се на второ место од карциномите кај адолесценти на возраст од 15-19 години со инциденца 3,55 на 100.000. Најчести малигни тумори кај деца се: глиом, ембрионални тумори и тумори на герминативните клетки (1). Преживувањето на пациенти со глиобластом е кратко. Мал број на луѓе живеат двеипол години, а пет годишното преживување е помалку од 5% (2).

Денес, неврохирургијата практикува повеќе оперативни методи и техники за отстранување на мозочните тумори, но краниотомијата сеуште претставува најчесто користена хируршка метода. Отстранувањето на туморското ткиво зависи од неговата локација, инвазивноста и степенот на ограничување од околните ткива. Земајќи го тоа во предвид, ресекцијата може да биде биоптична, редуктивна, парцијална (Subtotal), ресекција „до здраво ткиво“ (Gross total), ресекција „во здраво ткиво“ (supratotal), лобектомија и во крајни случаи субтотална хемисферектомија. Хируршките методи кои денес се покажаа дека го подобруваат степенот на ресекција вклучуваат употреба на флуоресценција, интраоперативна магнетна резонанција (МРИ) и невронавигација. Ефикасноста на класичниот оперативен зафат со т.н. техника на „микроскоп со бела светлина“, се подобрува со предоперативно боење на туморите со разни флуоресцентни контрастни средства како 5-Аминолевулонска киселина (5-ALA) и Натриум Флуоресцин, кои овозможуваат подобра идентификација на малигните клетки кои лежат надвор од маргините на туморот. Се смета дека интраоперативното боење на туморите е една од причините за зголемување на стапката на преживување кај пациенти со мозочни малигноми (3). Сепак, степенот на специфичност на употребата

на контрастни средства во тек на оперативниот зафат, која се движи од 66,7 до 80%, степенот на сензитивност од 69,4% до 75,6%, лимитираната ефикасност при отстранување на метастатските тумори и сеуште високиот процент на резидуални тумори (4), иницира потреба од понатамошна научна студија. Покрај хируршките методи, во лекувањето на малигните тумори се вклучени и хемотерапијата и радиотерапијата.

## ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

- Евалуација на степенот на ефикасност на употребата на Натриум Флуоресцинот за време на хируршкото отстранување на малигните тумори на мозок, во однос на оперативното отстранување без контрастно средство.
- Споредување на резидуално туморозно ткиво на магнетна резонанција кај пациенти оперирани со и без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно.
- Одредување на просечното време на преживување, денови болнички престој симптоматско подобрување постоперативно на пациентите оперирани со и без употреба на Натриум Флуоресцин, за време на хируршкото отстранување на мозочните тумори во студијата.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата опфаќа ретроспективна анализа на 62 пациенти оперирани од малигни тумори на голем мозок без контрастно средство и компаративна ретроспективна анализа на 18 пациент кај кои предоперативно е администрирано контрастно средство Натриум Флуоресцин. Натриум Флуоресцин е инектиран во доза од 5 mg/kg после воведување во целосна анестезија 5-10 минути пред кожниот рез. Флуоресценцијата е употребена повремено во текот на операцијата во моменти кога тешко се разграничува туморозното од здравото ткиво. За таа цел користен е оперативен микроскоп Zeiss Kinevo 900S со бела, жолта и сина светлина во КБ ПЗУ Acibadem Sistina, и HAAG - Streit со бела светлина во ГОБ „8ми Септември“. Текот на операциите е снимен со видео и аудио запис и направени се фотографии во дадени моменти. Операциите се изведени по стандардна микрохируршка техника од страна на истиот хируршки тим. Анализата е направена со податоци за пациенти оперирани во ГОБ „8ми септември“ за период од 2015



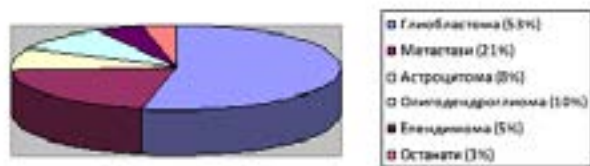
- 2020та година и КБ ПЗУ „Acibadem Sistina“ за период од 2020 - 2024та година. Податоците се однесуваат на тоа дали е употребуван натриум флуоресцин, денови на болнички престој, постоперативен статус на пациентот, постоперативна симптоматологија, компликации и ревизии, резидуално туморозно ткиво на постоперативна магнетна резонанција и смртен исход. Податоците се обработени и статистички прикажани во вид на средна вредност, процентуана застапеност, графички и табеларен приказ.

## РЕЗУЛТАТИ

На неврохируршкото одделение во ГОБ „8ми септември“ од вкупно оперирани 62 пациенти со малигни тумор на мозок, постоперативниот патохистолошки наод покажа дека најголем процент отпаѓа на глиобластом со 33 пациенти, односно 53.23% а најмалку застапени епендимоми со 3 пациенти со 4.84% (табела 1) (дијаграм 1).

Хистолошки наод	Број на случаи
Глиобластома	33
Метастатски тумор	13
Астроцитома	5
Олигодендроглиома	6
епендимома	3
останати	2

Табела 1. Број на пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2015-2020 година во ГОБ „8ми септември“ без користење на контрастно средство интраоперативно



Дијаграм 1. Процентуална застапеност на операциите на мозочни малигноми за период од 2015-2020 година во ГОБ „8ми септември“ без користење на контрастно средство интраоперативно

Невролошкиот статус кај истата група е претставен како подобар, полош или ист за поедноставна класификација и споредба пред и после операција. Влошените кои завршуваат со exitus letalis се ставени во посебна група. Кај останатите најчесто се работи за некоја постоперативна компликација од типот

на течење на ликвор, инфекција, крварење или потенцирање на неврошки дефицит. Процентуално пациентите со влошен невролошки статус се 9.68%, со непроменет се 29.03%, со подобрен 51.61% и пациентите кои звршиле со смртен исход се 9.68% (табела 2). За невролошки статус се зема статусот на пациентот за време на постоперативната хоспитализација.

Невролошки статус постоперативно	подобрен	непроменет	влошен	Exitus letalis
Број на пациенти	32 (51.61%)	18 (29.03%)	6 (9.68%)	6 (9.68%)

Табела 2. Невролошки статус постоперативно на пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2015-2020 година во ГОБ 8ми септември без користење на контрастно средство интраоперативно

Резидуално малигно ткиво или рецидив на малигно ткиво најпрецизно се одредува со магнетна резонанција на глава со контраст. Датумот на првата постоперативна МРИ снимка е различен. Во групата пациенти оперирани во ГОБ 8ми Септември без употреба на натриум флуоресцин тој варира од шест месеци до една година. Една група на пациенти не се има јавено на преглед со постоперативна МРИ со контраст и поради тоа нема информација за евентуално присуство на рецидив/резидуа на туморот. Сепак, присуството на малигно ткиво постоперативно се зема како еден од главните критериуми за споредба на оперативниот успех со и без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно и поради тоа останатиот број на пациенти е претставен во две групи. Едната група е со присуство на рецидив/резидуа и таа е со 48.39% процентуална застапеност, додека втората е без присуство на рецидив/резидуа и е со 12.9% процентуална застапеност.

Присуство на рецидив/резидуа на постоперативна МРИ со контраст	Присутно	Отсутно	Без информација
Број на пациенти	30 (48.39%)	8 (12.9%)	24 (38.71%)

Табела 3. Приказ на присуство на резидуа/рецидив на постоперативна магнетна резонанција (МРИ) со контраст кај пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2015-2020 година во ГОБ 8ми септември без користење на контрастно средство интраоперативно

Податоците за пациентите оперирани во ПЗУ УЗ Acibadem Sistina се претставени во истиот вид на табели за полесна споредба на резултатите. Вкупниот број на

пациенти во оваа група е 22. Од нив 18 се оперирани со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно а кај 4 нема употреба на контрастно средство за време на оперативниот третман. За студијата ќе се користат само податоците за пациентите кај кој е користено контрастно средство. Останатиот број на пациенти оперирани од малигни тумори ќе бидат обработени како посебна група. Процентуалната застапеност на различните хистопатолошки типови на тумори кај пациентите оперирани со натриум флуоресцин во ПЗУ УК Acibadem Sistina е 66.67% за глиобластоми, 11.11% за астроцитомии, 11.11% за олигодендроглиомии и 5.55% за епендимомии. Бројот на пациенти е прикажан во табела број 4.

Хистолошки наод	Број на пациенти Процентуална застапеност
Глиобластома	12 66.67%
Астроцитом	2 11.11%
Олигодендроглиом	2 11.11%
Епендимом	1 5.55%
Останати	1 5.55%

Табела 4. . Број на пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2020-2024 година во ПЗУ УК Acibadem Sistina со користење на контрастно средство интраоперативно

Невролошкиот статус кај горенаведената група е проценет постоперативно за време на хоспиталниот престој, кој споредбено со хоспиталниот престој на пациентите во ГОБ 8ми септември е пократок. Просечното болнично лекување во ГОБ 8ми септември изнесува 22 дена, а во ПЗУ УК Acibadem Sistina 12 дена. Подобрување на состојбата е регистрирана кај 44.44%, непроменета пред и после операција кај 50% и влошена кај 5.56%. Во невролошкиот статус се претставени и постоперативните компликации и когнитивните својства на пациентите (табела 5).

Невролошки статус постоперативно	подобрен	непроменет	влошен	Exitus letalis
Број на пациенти	8(44.44%)	9(50%)	1(5.56%)	0

Табела 5. Невролошки статус постоперативно на пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2020-2024 година во ПЗУ УК acibadem sistina со користење на контрастно средство интраоперативно

Присуството на резидуа/рецидив на малигно ткиво

кај пациенти оперирани од малигни тумори на голем мозок во ПЗУ УК Acibadem Sistina процентуално изнесува 22.22%, додека отсуството 55.56%. Првата постоперативна МРИ кај предходната група пациенти е наравена во различен период исто како и кај пациентите од ГОБ 8ми септември. Сепак, времето измеѓу оперативниот третман и првата МРИ на глава со контраст е пократко и изнесува од еден месец до една година. Покрај магнетната резонанција на глава со контраст кај некои од пациенти во ПЗУ УК Acibadem Sistina е направено снимање со компјутерска томографија (КТ) со контраст постоперативно. Иако специфичноста и сензитивност на компјутерската томографија со контраст се многу помали отколку оние на магнетната резонанца, сепак се веродостојни и укажуваат на евентуално присуство на резидуа/рецидив. Можноста за изведување на КТ е поголема од истата на МРИ. Поради тоа времето меѓу оперативниот третман и КТ скенот е пократко и се смета од првиот постоперативен ден до еден месец. Кај одреден број пациенти нема информација за постоперативна МРИ со контраст (табела 6).

Присуство на рецидив/резидуа на постоперативна МРИ со контраст и/или на КТ со контраст	Присутно	Отсутно	Без информација
Број на пациенти	4 (22.22%)	10 (55.56%)	4 (22.22%)

Табела 6. Приказ на присуство на резидуа/рецидив на постоперативна магнетна резонанција (МРИ) со контраст кај пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2020-2024 година во ПЗУ УК Acibadem sistina со користење на контрастно средство интраоперативно

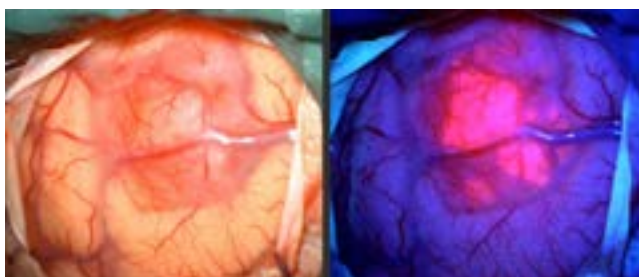
Добиените резултати од ретроспективната анализа укажуваат на фактот дека интраоперативното користење на натриум флуоресцин го подобрува постоперативниот исход кај пациенти оперирани од малигни тумори на голем мозок. Доказ за влијанието на натриум флуоресцинот врз позитивниот исход се помалиот број на резидуални туморозни ткива на постоперативната контрастна магнетна резонанција и помал број на хоспитални денови. Иако недостасуваат податоци за морталитетот кај голем број на пациенти, очекуваната прогноза кај оние без знаци за рецидив/резидуа е значајно подобра отколку кај пациенти со резидуално туморозно ткиво на постоперативната магнетна резонанција. Сепак, во ретроспективната

анализа процентуално се покажа дека пациентите оперирани без контрастно средство имаат подобар невролошки статус отколку оние оперирани со контрастно средство. Други фактори кои ја зголемуваат дискутабилноста на оперативниот успех со користење на натриум флуоресцин интраоперативно се времетраењето помеѓу оперативниот третман и првата контролна МРИ/КТ снимка на глава со контраст и недостатокот на информации кај одредени пациенти од различни причини. Понатаму, голем дел од светските студии не се децидни за предноста на користење на контрастното средство и посочуваат дека се потребни поголем број на клинички студии (14). Предходно наведените причини се мотив за изработка на нова студија со серија пациенти оперирани од малигни тумори на голем мозок, нивен постоперативен тек и невролошки наод, присуство на резидуа/рецидив за одреден временски период и број на хоспитални денови.

## ДИСКУСИЈА

Последните објавени студии во врска со методите и ефикасноста од оперативното отстранување на малигните и бенигни тумори на мозок, укажуваат на се почесто користење на специфични контрастни средства за предоперативно боење на туморското ткиво за подобра и пропрецизна диференцијација во однос на маргините со здравото ткиво. Такви средства се натриум флуоресцинот и 5-Аминолевулонска киселина (5-ALA). Сеуште нема конкретен став во однос на тоа кое контрастно средство треба да се земе како златен стандарт при операции на малигноми на голем мозок. Порати тоа во понатамошниот текст ќе бидат дискутирани предностите и недостатоците на контрастните средства. 5-Аминолевулонска киселина (5-ALA) е првото флуоресцентно средство кое е употребено за детекција на локација и маргини на малигните мозочни тумори. За прв пат е аплицирана во 2007 година на Институтот Бурденко во Москва, Руска Федерација. При тоа, незјината употреба во студијата покажала значително подобрување на обемот на ресекција во споредба со конвенционалната микрохирургија со бела светлина. Ова овозможило продолжување на времето на преживување без прогресија на малигниот процес во испитуваната група, која опфатила хируршки третман на: глиоми од IV степен, метастатски тумори, еден случај на меланом, еден случај на пилоцитен астроцитом

и еден случај на хордом (12). Голем број на студии го потврдуваат големиот бенефит од употребата на 5-Аминолевулонската киселина, посебно при хируршкото отстранување на глиобластомите и нивните рецидиви (13,14,15,16). 5-ALA е природен еднороден протеин кој се појавува како остаток од метаболичната веригата на хемоглобинот. Кога тој ќе навлезе во малигните клетки тие го метаболизираат во протопорфирин IX (Protoporphyrin IX - PpIX). Под „сина светлина“ на оперативен микроскоп со брановадолжина од 450nm и зголемена акумулација на PpIX, истиот дава виолетово црвен флуоресцентен обдлесок (4). На тој начин хирургот може да го разликува туморозното ткиво кое 'свети' од здравото кое е 'немо' (Слика 1).



Слика 1. Интраоперативен изглед на малигно туморозно ткиво под 'сина светлина' на оперативен микроскоп после администрација на 5-ALA

Можноста за контрастот да биде акумулиран во здраво ткиво е исклучително мала и тоа претставува голема предност споредбено со другите контрастни средства. Се администрира пер ос предоперативно и може да се користи дури и за третмани на метастази и менингеоми. Сепак, во светот се опишани голем број на студии каде е претставена лимитираноста на користење на 5-ALA при операции на тумори на мозок. Како прво, огромното мнозинство на глиоми од низок степен (Low Grade Gliomas - LGG) не произведуваат доволно количество на Протопорфирин IX (Protoporphyrin IX - PpIX), па поради тоа флуоресценција обично отсуствува за време на операцијата кај овие тумори (4). Затоа, 5-ALA обично не е корисен за подобра дефиниција на туморските граници за време на операции на глиоми од низок степен (LGG). Понатаму, може да има отсуство на флуоресценција за време на операција кај подгрупи на сомнителни глиоми од низок степен со присуство на интратуморски анапластични фокуси (14,15,16,17). Освен тоа, значителна лимитираност претставува и субјективното набљудување на видливата флуоресценција индуцирана од 5-ALA од страна на

неврохирургот за време на изведување на операцијата (18, 19). Така, туморските области со нејасна или недоволна флуоресценција на 5-ALA може да не бидат препознаени од одредени неврохирурзи. Често има појава на промени во крванта слика на пациентите со смисла на анемија, покачени црнодробни ензими, тромбоцитопенија и леукоцитоза. Контраиндицирано е кај пациенти со порфирија и трудници. Во некои студии е претставен и како фототоксичен супстрат. Пациентите 24 часа после администрација не треба да бидат изложени на светлина (4) Поради тоа, неопходно е понатамошно подобрување на оваа оперативна техника на флуоресценција, со цел да се надминат овие сегашни ограничувања во иднина (20). И конечно, високата цена е последниот лимитирачки фактор во употребата на оваа неврохируршка метода, што претставува ограничување за поголем број на земји во развој.

Натриум Флуоресцинот (NaFlu) е предложен како алтернативен флуоресцентен агенс кој ги има предностите на значително пониска цена, способност за визуелизација на анатомски детали под жолто светло, релативна едноставност на дозирање и помал профил на негативни ефекти. За разлика од 5-ALA која резултира со акумулација на флуоресцентни порфирини во малигните глиомски клетки, натриум флуоресцеин произведува неспецифична флуоресценција на области каде што има оштетување на крвно-мозочната бариера (21) (слика 2).



Слика 2. Интраоперативен изглед на малигно туморозно ткиво под 'жолта светлина' на оперативен микроскоп после администрација на натриум флуоресцин кај пациент опериран во ПЗУ УК Acibadem Sistina.

Така, тој се акумулира во надворешното клеточно ткиво околу малигните клетки и го претставува како жолто-зелено блескаво ткиво под „жолто светло“ на оперативен микроскоп со филтер од 560nm (Слика

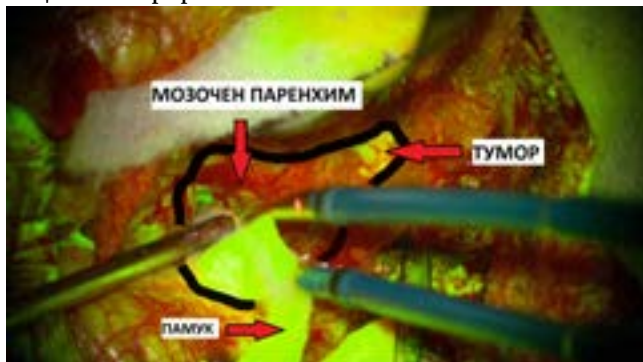
3). Дозата, предоперативното и постоперативното време на апликацијата, варираат во разни студии (11,12,13). Точното време на апликација сепак не е прецизирано. Во нашиот случај контрастното средство е вбригано венски (преку канила само за натриум флуоресцин) во болус од 5ccm (500mg), 10-15 минути пред рез на кожа. Најголем дел од научните студии сугерираат дека администрацијата треба да биде околу еден час пред дуротомија. След отворањето на дурата глиобластомите најчесто се разликуваат од здравото мозочно ткиво и без употреба на микроскоп. Во истите моменти најчесто нема потреба од контрастно средство. Исклучок се астроцитомите чиј градус варира. Па така астроцитомите со понизок градус обично имаат морфолошки карактеристики идентични со тие на здравиот паренхим. Со текот на операцијата крварењето се зголемува, оперативното поле намалува, светлото е се помалку интензивно и видливите карактеристики на малигните тумори исчезнуваат. Поради тоа, границите на туморот стануваат дискутабилни. Во овие моменти контрастните средства и оперативниот микроскоп се од исклучително значење. После оперативниот третман натриум флуоресцинот се екскретира преку урината и поради тоа се менува нејзината боја повеќе према светло-зелена нијанса. Во нашата студија до сега не се регистрирани алергиски реакции ниту некакви негативни ефекти од контрастното средство. Теоретските анализи укажуваат на можност од излевање на контрастот од јатрогено повредените крвни садови при ресекцијата. Тоа може да доведе до покривање на здравото ткиво со контраст и да имитира малигно ткиво. На тој начин може да имаме лажно позитивна светлина и не потребно отстранување на здраво мозочно ткиво. Другата теоретска дискусија е времето на апликација. Доколку е прерано аплициран контрастот може да не се акумулира во малигното ткиво и да не даде светлина под жолто светло на оперативниот микроскоп. Од друга страна, доколку е подоцна аплициран може да започне негова екскреција и повторно да даде лажно негативни резултати. Поради тоа времето на апликација на контрастното средство ќе биде една од дискусиите во нашата студија. Хируршкиот принцип на работа е ист во двете установи и е изведен од истиот хируршки тим. Поради тоа, споредбата на резултатите е попрецизна. Сепак каков тип на ресекција е спроведен, зависи од индивидуалните карактеристики како на болеста така и на пациентот. Најчест тип на ресекција е „до здраво



ткиво“ во која се отстранува целото видливо малигно ткиво (Gross total resection). Кај овој тип операции присуството на контрастно средство има најголема улога (слика 4). Истото е докажано со помалата процентуална застапеност на резидуа/рецидив на постоперативна МРИ и КТ со контраст кај пациенти оперирани со натриум флуоресцин, споредбено со оние кои се оперирани без натриум флуоресцин. Кај лобектомиите и парцијалните ресекции анатомските знаци се од поголемо значење.



Слика 3. Интраоперативен изглед на малигно туморозно ткиво под ‘жолта светлина’ на оперативен микроскоп после администрација на натриум флуоресцин на почеток од туморозната ресекција кај пациент опериран во ПЗУ УК Acibadem Sistina.



Слика 4. Интраоперативен изглед на малигно туморозно ткиво под ‘жолта светлина’ во оперативен кавум (означено со црна линија) во подоцна фаза од операцијата кога се приближуваат границите на туморот претставено на оперативен микроскоп после администрација на натриум флуоресцин кај истиот пациент (од слика 3) опериран во ПЗУ УК Acibadem Sistina.

Постоперативно кај пациентите во нашата студија е проценет невролошкиот статус, соматскиот наод и когнитивните функции. Истите се споредени со предоперативните карактеристики и категоризирани како подобрени, непроменети или влошени. Горенаведените податоци во делот ‘резултати’

служат како основа за понатамошно споредување на оперативен успех со и без употреба на натриум флуоресцин. Покрај контрастното средство за оперативниот успех во модерната неврохирургија се користат и невронавигацијата и интраоперативната магнетна резонанција, кои во нашата студија не се користени.

Како методи за лекување на глиобластомот денес се користат и оптјунот и фотодинамичната терапија. Оптјунот во современата неврохирургија се користи како апарат за лекување на глиобластом. Преку создавање на електрични импулси поставените електроди на скалпот попречуваат размножување на малигните клетки, односно ја оневозможуваат митохондријалната разделба преку нарушување на еднаквата делба на митохондриите. Во некои случаи доведуваат и до исчезнување на малигните клетки. Третманот се состои во носење на апаратот 18 часа дневно, шест месеци. Најприфатливиот протокол на лекување се состои од хируршко отстранување на туморот и зрачна терапија а потоа хемотерапија со користење на оптјун. Светските студии покажуваат продолжено време на преживување со ваков тип на лекување. Негативните ефекти се појавуваат локално на кожата во вид на црвенило, иритација, болка, улкус и рани. Општи нус појави се замор, депресија, гадење, повраќање, констипација и ниско ниво на тромбоцити. Последно, долготрајното носење на апаратот и високата цена се најголемите ограничувања за поширока употреба (5). Методот на т.н. Фотодинамичка терапија (Photodynamic Therapy - PDT) последните неколку години привлекува големо внимание во областа на неврохирургијата (6,7,8). Истиот ја користи чувствителноста на мозочните туморски клетки на светлина во третманот на малигните тумори. При тоа употребува лекови кои клетките ги прави чувствителни на светлина. По апликацијата на флуоресцентниот лек, детектираната мозочна регија (тумор) се изложува на одреден вид светлина, со што комбинацијата на лекот и светлината ги уништува клетките на ракот. Ефектот на фотодинамичната терапија ја користи токсичноста на единечниот кислород, кој се добива од реакцијата помеѓу високо безбеден фотосензибилизатор акумулиран во клетките на туморот и светлината со специфична бранова должина што го активира (возбужда) фотосензибилизаторот (7).



## ЗАКЛУЧОК

Покрај сите досегашни медицински достигнувања, лекувањето на глиобластомот сеуште претставува голем предизвик. Неговата релативно пониска инциденца, споредбено со други заболувања, не дозволува брз развој на докажани средства за лекување. Клиничките студии поспоро се објавуваат, а индивидуалната разновидност на болеста не дозволува едноставно класифицирање на податоците. Досегашните објавени студии покажуваат сеуште низок степен на специфичност и сензитивност на методите за лекување на глиобластом. Поради тоа, средното месечно преживувањето е 12.2 месеци од моментот на дијагностицирање на туморот (6). Стандарден прифатен третман претставува хируршко отстранување на малигното ткиво, радиотерапија и хемотерапија, во рамкина т.н мултимодален пристап на третман. Глиобластомот претставува малигна болест на мозокот која дава рецидиви на места оддалечени од оперативната лакунa. Сепак екстензивноста и прецизноста на туморозната ресекција значително влијаат врз просечниот век на преживување. Тоа претставува мотив за изработување на докторска дисертација поврзана со евалуација на ефикасноста од интраоперативна употреба на контрастно средство и утврдување на најадекватен хируршки метод за отстранување на малигните тумори на големиот мозок.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ostrom Q T, Francis S S, Jill S. Barnholtz-Sloan J S. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Nov 24, 2021; 21(12): 68.
- Tamimi A, Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. *Glioblastoma*, Exon publications. 2017 Sept 22;143–53. doi:10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
- Cioffi G, Waite KA, Edelson JL, Kruchko C, Ostrom QT, Barnholtz-Sloan JS. Changes in survival over time for primary brain and other CNS tumors in the United States, 2004-2017 [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2024 May 13]
- Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas? *Neurosurgery*. 2015 Nov;77(5):663–73. doi:10.1227/neu.0000000000000929
- Kinzel A, Ambroggi M, Varshaver M, Kirson ED. Tumor treating fields for glioblastoma treatment: Patient satisfaction and compliance with the second-generation optune® system. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2019 Jan;13: 117955491882544. doi:10.1177/1179554918825449
- Ibarra LE, Vilchez ML, Caverzán MD, Milla Sanabria LN. Understanding the glioblastoma tumor biology to optimize photodynamic therapy: From molecular to cellular events. *Journal of Neuroscience Research*. 2020 Dec 28;99(4):1024–47. doi:10.1002/jnr.24776
- Whelan HT. High-grade glioma/glioblastoma multiforme: Is there a role for photodynamic therapy? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012 Oct;10(Suppl\_2). doi:10.6004/jnccn.2012.0171
- Vanaclocha V, Sureda M, Azinovic I, Rebollo J, Cañón R, Sapena NS, et al. Photodynamic therapy in the treatment of brain tumours. A feasibility study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2015 Sept;12(3):422–7. doi:10.1016/j.pdpdt.2015.05.007
- Greenberg MS, Abel N, Agazzi S. Handbook of Neurosurgery. Diffuse Astrocytic & Oligodendroglial Tumors. 2020; doi:10.1055/b- 006-161147
- Manoharan R, Parkinson J. Sodium fluorescein in brain tumor surgery: Assessing relative fluorescence intensity at tumor margins. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2020 Mar;15(01):88–93. doi:10.4103/ajns.ajns\_221\_19
- Cavallo C, De Laurentis C, Vetrano IG, Falco J, Broggi M, Schiariti M, et al. The utilization of fluorescein in Brain tumor surgery: A systematic review. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2018 Dec;62(6). doi:10.23736/s0390-5616.18.04480-6
- Rey-Dios R, Hattab EM, Cohen-Gadol AA. Use of intraoperative fluorescein sodium fluorescence to improve the accuracy of tissue diagnosis during stereotactic needle biopsy of high-grade gliomas. *Acta Neurochirurgica*. 2014 Apr 27;156(6):1071–5. doi:10.1007/s00701- 014-2097-6
- Catapano G, Sgulò FG, Seneca V, Lepore G, Columbano L, di Nuzzo G. Fluorescein-guided surgery for high-grade glioma resection: An intraoperative “contrast-enhancer.” *World Neurosurgery*. 2017 Aug;104:239–47. doi:10.1016/j.wneu.2017.05.022
- Zhang N, Tian H, Huang D, Meng X, Guo W, Wang C, et al. Sodium fluorescein-guided resection under the yellow 560 nm surgical microscope filter in malignant gliomas: Our first 38 cases experience. *BioMed Research International*. 2017;2017:1–10. doi:10.1155/2017/7865747
- Akimoto J. Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 Apr; 56(4): 151–

- 157.
16. Potapov A.A, Usachev DJ, Loshakov VA, Cherekaev VA, Kornienko VN, Pronin IN, Kobiakov GL, Kalinin PL, Gavrilov AG, Stummer W, Golbin DA, Zelenkov PV. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors. *Medical Laser Application*. Volume 23, Issue 4, Nov 2008, Pages 202-208.
17. Zhao S, Wu J, Wang C, et al. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PloS one*. 2013;8(5):e63682.
18. Stummer W, Stocker S, Wagner S, et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*. 1998 Mar;42(3):518-525. discussion 525-516.
19. 11.Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *Journal of neurosurgery*. 2000 Dec;93(6):1003-1013.
20. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006 May;7(5):392-401.
21. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008 Mar;62(3):564-576. discussion 564-576.
22. Kiesel B, Freund J, Reichert D, Wadiura L, Erkkilae MT, Woehrer A, Hervey-Jumper S, Berger MS, Widhalm G. 5-ALA in Suspected Low-Grade Gliomas: Current Role, Limitations, and New Approaches. *Front Oncol*. 2021; 11: 699301.
23. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmed KS, Sjavik K, Unsgard G, Torp SH, et al.. Surgical Resection Versus Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. *Ann Oncol* (2017) 28(8):1942-8.
24. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake Surgery for WHO Grade II Gliomas Within “Noneloquent” Areas in the Left Dominant Hemisphere: Toward a “Supratotal” Resection. *Clin article. J Neurosurg* (2011) 115(2):232-9.
25. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, et al.. Natural History of Incidental World Health Organization Grade II Gliomas. *Ann Neurol* (2010) 68(5):727-33.
26. Pallud J, Varlet P, Devaux B, Geha S, Badoual M, Deroulers C, et al.. Diffuse Low-Grade Oligodendrogliomas Extend Beyond MRI-Defined Abnormalities. *Neurology* (2010) 74(21):1724-31.
27. Melo TB, Reisaeter G. The Physicochemical State of Protoporphyrin IX in Aqueous Solution Investigated by Fluorescence and Light Scattering. *Biophys Chem* (1986) 25(1):99-104.
28. Valdes PA, Kim A, Brantsch M, Niu C, Moses ZB, Tosteson TD, et al.. Delta-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX Concentration Correlates With Histopathologic Markers of Malignancy in Human Gliomas: The Need for Quantitative Fluorescence-Guided Resection to Identify Regions of Increasing Malignancy. *Neuro Oncol* (2011) 13(8):846-56.
29. Paulus W, Peiffer J. Intratumoral Histologic Heterogeneity of Gliomas. A Quantitative Study. *Cancer* (1989) 64(2):442-7.

# УТВРДУВАЊЕ НА ЛЕКАРСКА ГРЕШКА ПРЕКУ НАЈЧЕСТО КОРИСТЕНИТЕ МЕТОДИ ПРИ СУДСКО МЕДИЦИНСКИТЕ ВЕШТАЧЕЊА

Ивчева Ана<sup>1</sup>, Битољану Наташа<sup>1</sup>, Белакапоска Српанова Викторија<sup>1</sup>, Чакар Љупчо<sup>1</sup>, Јанеска Биљана<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за судска медицина, криминалистика и медицинска деонтологија, Медицински факултет, Универзитет Св.Кирил и Методиј - Скопје, Р.С. Македонија

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 239-246

## АБСТРАКТ

**Вовед:** Со оглед на тоа дека лекарска грешка може да настане поради бројни етиолошки фактори, судската медицина денес сеуште нема поставено јасни стандарди и методи за нивна потврда. Во недостаток на метод за алгоритамски приказ, денес во современата судска медицина најчесто се употребуваат две методи за утврдување на лекарска грешка: т.н. “Метод за утврдување на одговорност” (Accountability model formulation) и т.н. Делфи (Delphi) метод (1,2).

**Материјал и методи:** Анализирани се 52 судско-медицински вештачења за утврдување на лекарска грешка, изработени на ИСМКД, Медицински факултет при Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ - Скопје, за периодот од 01.01.2020 до 01.06.2023 година. Анализата содржи статистичка обработка преку средна вредност, процентуална застапеност, графички и табеларен приказ. Целта е да се утврди застапеноста на лекарските грешки во нашиот здравствен систем за конкретниот период и да се направи нивна споредба со основните методи и принципи на “Моделот за утврдување на одговорност” и „Делфи“ методот.

**Резултати:** Од анализираниите вештачења, кај 46,15% од вкупниот број на предмети се утврдило постоење на лекарска грешка, при што кај 50% од нив утврден е пропуст во дијагностиката, кај 29,16% утврден е пропуст во конзервативниот третман, кај 45,83% пропуст при оперативниот третман, кај 4,17% најден пропуст во постоперативниот третман, а кај 4,17% пропусти во организацијата при работа.

**Заклучок:** Анализата од извршените вештачења во испитуваната група укажува на потреба од значително подобрување на степенот на здравствената грижа во нашиот здравствен систем, потреба за подобра едукација и набавување на современа дијагностичка опрема. Т.н. „Модел за утврдување на одговорност“ претставува добра објективна основа за поставување на стандарди и протоколи во судско-медицинските вештачења, а „Делфи“ методот се препорачува поради значителното намалување на пристрасноста и субјективноста во донесувањето на одлука.

**Клучни зборови:** лекарска грешка, лекарска небрежност, евалуација на лекарска грешка, Метод за утврдување на одговорност (Accountability model formulation), Delphi метод.

## ВОВЕД

Лекарските грешки денес претставуваат значаен медицински и финансиски проблем за здравствените системи во целиот свет (1). Потврдување на постоење на лекарска грешка или несовесно лекување, претставува

комплексен процес на анализирање на целата достапна медицинска документација, податоците добиени од обдукциониот наод или клинички преглед и сите надворешни и внатрешни фактори што можат да допринесат за вложување на здравствената состојба

или смрт на пациентот.

Со оглед на тоа дека лекарска грешка може да настане поради бројни етиолошки фактори, судската медицина денес сеуште нема поставено јасни протоколарни стандарди и методи за нивна потврда. Најновите истражувања на судско-медицинските експерти се насочени кон изнаоѓање на алгоритамски приказ на факторите за настанување на лекарска грешка, кој би ја олеснил евалуацијата како од медицински аспект така од страна на судските органи (2).

Во недостаток на метод за алгоритамски приказ, денес во современата судска медицина најчесто се употребуваат две методи за утврдување на постоење или непостоење на лекарска грешка или несовесно лекување: т.н. “Метод за утврдување на одговорност” (Accountability model formulation) и т.н. Делфи (Delphi) метод. И двете методи претставуваат дескриптивна анализа базирани на досегашните сознанија и искуства поврзани со судско медицинските вештачења за утврдување на лекарска грешка (2,3).

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата опфаќа анализа на 52 судско-медицински вештачења за утврдување на лекарска грешка, за периодот од 01.01.2020 до 01.06.2023 година. Судско медицинските вештачења се изработени на Институтот за судска медицина, криминалистика и медицинска деонтологија, Медицински факултет при Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ - Скопје. Анализата содржи утврдување на етиологијата, класифицирана според факторите за настанување на смрт или влошување на здравствената состојба на пациентите и истата статистички е обработена и прикажана преку средна вредност, процентуална застапеност, графички и табеларен приказ. Факторите за настанување на лекарска грешка во испитуваната група се анализирани преку стандардните методи за утврдување на постоење на лекарска грешка.

## ЦЕЛИ

- Утврдување на застапеноста на лекарските грешки во нашиот здравствен систем за период од 3,5 години од 01.01.2020 до 01.06.2023 година.

- Одредување на причинско-последичната врска меѓу етиолошките фактори и причината за смрт или значително влошена здравствена состојба на

пациентите во испитуваната група.

- Анализа на судско-медицинските вештачења од испитуваната група преку споредување на основните методи и принципи на “Моделот за утврдување на одговорност” (Accountability model formulation) за утврдување на лекарска грешка.

- Анализа на судско-медицинските вештачења од испитуваната група преку споредување на основните методи и принципи на т.н. Делфи метод за утврдување на лекарска грешка.

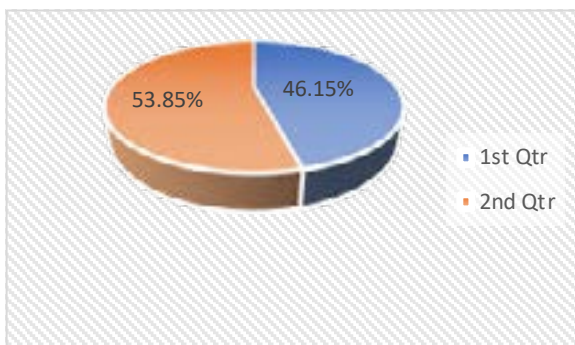
## РЕЗУЛТАТИ

Во периодот од 01.01.2020 до 01.06.2023 година анализирани се вкупно 52 судско медицински вештачења поврзани со тужби за постоење на лекарска грешка или несовесно лекување. Застапеноста на половите во испитуваната група изнесува 50% мажи во однос на 50% жени, со просечна возраст од 44,05 години. Од вкупниот број на предмети, 18 односно 34,61% се однесуваат за лекарска грешка настаната во приватни здравствени установи, а 34 односно 65,39% за државни здравствени установи (табела бр. 1).

Вид на здравствена установа	Број на судско медицински предмети за лекарска грешка	Процентуална застапеност
Приватни здравствени установи	18	34,61%
Државни здравствени установи	34	65,39 %
	Вкупно 52	

Табела бр 1. Број на судско медицински предмети поврзани со тужба за лекарска грешка во приватни и државни здравствени установи во РСМ за период од 01.01.2020 до 01.06.2023 година.

Судско медицинското вештачење во Институтот потврди постоење на лекарска грешка кај 24 случаи односно 46,15% од вкупниот број на предмети (Дијаграм 1).



Дијаграм 1. Од вкупно 52 судско медицински предмети, кај 24 предмети утврдено е постоење на лекарска грешка поради која настанала смрт или влошување на здравствената состојба на пациентот.

Од нив кај 12 случаи или 50 % потврдена е лекарска грешка поради пропуст во дијагностиката, кај 7 (29,16%) утврден пропуст во конзервативниот третман, кај 11 (45,83%) пропуст при оперативниот третман, кај 1 (4,17%) најден пропуст во постоперативниот третман, а кај 1 (4,17%) утврдена лекарска грешка поради пропусти во организацијата при работа (табела бр.2)

Фактори за настанување на лекарска грешка во испитуваната група	Број на пациенти	Процентуална застапеност
Пропуст во дијагностика	12	50%
Пропуст во конзервативен третман	7	29,16%
Пропуст при оперативен третман	11	45,83%
Пропуст во	1	4,17%
Пропуст во организација на работа	1	4,17%

Од вкупно 52 судско-медицински предмети, во 21(40,38%) предмет лекувањето на пациентите завршило со смртен исход, при што само кај 8 починати лица е направена судско медицинска обдукција.

Обдукциониот наод покажал дека кај 8 пациенти кај кои е утврдена лекарска грешка односно кај 33,33% од вкупно 24 случаи завршиле со смртен исход (табела број 3).

Лекарска грешка	Број на судско медицински предмети	Смртен исход поради лекарска грешка	Направена обдукција
Утврдена лекарска грешка	24 случаи (46,15%)	8 (33,33%)	7
Утврдено отсуство на лекарска грешка	38 случаи (53,85%)	0	1
Вкупно	52 случаи		

Табела бр.3 - Број на пациенти со смртен исход со утврдена лекарска грешка при судско медицинското вештачење на испитуваната група и број на направени судско медицински обдукции за период од 01.01.2020 до 01.06.2023 година.

## ДИСКУСИЈА

Самиот податок што денес судско медицинските експерти користат разни методи и модели за утврдување на лекарска грешка или несовесно лекување, укажува на фактот дека се работи за еден изразено комплексен аналитичен медицински процес кој бара мултидисциплинарен пристап во решавањето на истите. При тоа, сеуште овие методи се подложни на одреден степен на субјективни влијанија како што се: постоење на некои предрасуди или авторитативни влијанија на поедини експерти од судско медицинската пракса врз донесување на дефинитивната одлука за утврдена лекарска грешка.

Судско-медицинското вештачење на дадени тужби за евентуално постоење на лекарска грешка или несовесно лекување, поради која настанала смрт или значајно влошување на здравствената состојба на пациентот кое довело до инвалидитет, во испитуваната група е направено врз основа на најчесто користените стандардни методи за утврдување на лекарска грешка во рамките на т.н. "Метод за утврдување на одговорност" (Accountability model formulation). Овој модел на анализа денес се користи како стандардизиран модел при судско медицинските вештачења за лекарска грешка во поголем број на здравствени системи и се смета за добро структуриран модел на одговорност. Истиот претставува непристрасен пристап во одредувањето на одговорноста на медицинскиот персонал за несовесно лекување, нестручен оперативен или конзервативен третман или неадекватна постоперативна нега. Сепак, иако истиот



во голема мера е сеопфатен, сите досегашни студии укажуваат на потреба од дополнително тестирање на моделот, со цел да се потврди неговата применливост (3).

Судско-медицинското вештачење на лекарска грешка започнува со детален и темелен преглед на болничките записи и клинички белешки. При тоа една од основните цели е утврдување на видот на евентуалната грешка во судско-медицинското вештачење. Во контекст на таа анализа, денес во светот генерално се разликуваат три видови на грешки кои можат да се сретнат при вештачење на смрт или нарушено здравје поради лекарска грешка или несовесно лекување: латентна грешка, активна грешка и несакан настан (4,5,6,7).

Латентните или прикриени грешки вклучуваат дефекти на системот како што се: лоша организациона поставеност, неправилна или неквалитетна инсталација, неисправно одржување, лоши одлуки за купување на потребниот инструментариум или техничка опрема и лекови и недоволно обучен персонал. Анализата на етиологијата на испитуваната група утврди постоење на латентна грешка која довела до значително влошување на здравствената состојба само кај еден пациент односно 4,17% од случаите. Споредено со студија во која исто така е направена анализа на 24 судско медицински прегледи, каде латентна грешка за настанување на влошена здравствена состојба на пациентите е констатирана кај 5 случаи или 20,83% во однос на констатирана активна грешка кај 19 случаи, односно 79,2%, може да се заклучи дека латентните грешки во нашиот здравствен систем се на значително пониско ниво во однос на поголемиот број други здравствени системи (8).

Активните грешки или т.н. хумани грешки претставуваат грешки направени директно од лицето кое дава медицинска помош или нега. Во анализата на испитуваната група констатирани се вкупно 32 активни грешки и тоа 12 (50%) поради пропуштена или ненавремена дијагностика, 11 (45,83%) поради јатрогена повреда за време на изведување на хируршки зафат, 7 (29,16%) поради неадекватна конзервативна терапија и 1 (4,17%) поради лоша постоперативна нега на пациентот. Карактеристично е дека во 6 судско медицински вештачења констатирани се истовремено по две, а во еден случај и три активни лекарски грешки, кај ист пациент. Споредено со податоците добиени во нашата испитувања група, каде како активни грешка

на прво место се јавува неадекватната и ненавремена дијагностика во 50% од судските предмети, како најчеста активна грешка во други објавени студии, се јавува погрешно препишување на лековите (од 23 до 91% од случаите), од кои 41% се однесува на погрешно дозирање на лековите од страна на лекарот ординариус (8). Компаративната анализа укажува на потребата од значително подобрување на едукацијата на лекарите за подобра и навремена скрининг дијагностика и опремување на нашите здравствени установи со современа опрема и технологија за современа дијагностика.

Третата категорија на лекарска грешка го опфаќа терминот несакан настан (Adverse Event). Под овој термин во современата судска медицина се подразбира секоја повреда односно нарушување на здравјето на пациентот поврзана со медицинско управување, што се јавува за време на учеството на пациентот во клиничкото испитување. Несаканите нарушувања на здравствената состојба на пациентот или смрт, може да настанат во било кој процес на медицинско згрижување (оперативен, конзервативен третман, дозирање на лекови). Истите може да се јават како резултат на лекарска грешка, но и како резултат на несакано дејство на некој лек или други причини како на пример дефект на некоја опрема, апарат или хируршки инструмент. Поради тоа, овој вид на грешки претставуваат ненамерни или несакани ефекти за време на медицинскиот третман. Во САД секоја година над 250 000 пациенти доживуваат некој несакан ефект за време на третманот, а над 100 000 смртни случаи настануваат како несакан настан иако добиле адекватен третман според протокол на лекување (9).

Во нашата испитувана група од вкупно 52 судско медицински предмети за лекарска грешка, констатирано е нарушување на здравствената состојба кај 28 (53,85%) од случаите, како резултат на несакан настан. Од нив во 10 (35,71%) од случаите констатирана е смрт како несакан настан (табела бр.4).

Видови на медицински грешки во испитуваната група	Влошување на здравствената состојба за време на третман	Смртен исход
Латентни грешки	1	0
Активни грешки	23	4
Несакани настани	28	10
Вкупен број на судско медицински вештачења	52	14

Табела бр 4. Видови на медицински грешки во испитуваната група

Методот за утврдување на одговорност (Accountability model formulation), кој е употребен во анализата на судско-медицинските вештачења во испитуваната група, денес претставува стандард за овој вид на судско медицинско вештачење во поголемиот број на здравствени системи. Истиот содржи 8 методи за мерење на лекарски грешки и несакани настани во здравствената заштита. Целта на употребата на оваа метода во испитуваната група е да се утврдат предностите и слабостите на секој од овие 8 методи. На тој начин би можел да се предложи како стандардна процедура (протокол) при судските вештачења поврзани со утврдување на лекарска грешка, несовесно лекување или несакан настан и во нашата секојдневна судска пракса. Методот за утврдување на одговорност ги содржи следните 8 методи:

1. Методот на утврдување на грешка преку организирање на т.н. конференции за морбидитет и морталитет, со или без обдукција, се користи во процесот на обука на специјализантите по хирургија. Основна цел на овие конференции е да се учи од хируршките грешки и несаканите настани, со што би се овозможил подобар квалитет на третман и згрижување на пациентите. Идејата за континуирана едукација на студентите и специјализантите преку овој метод е добиена од податоците од повеќе студии кои потврдуваат дека кај 20% до 40% од смртните исходи пропуст во дијагностиката се утврдени со обдукција. Обдукцијата како метод за утврдување на пропусти во лекувањето и дијагностицирањето, иако може да се употребува за утврдување на активни грешки, сепак е специфична и поточна метода за утврдување на латентните грешки. Сепак, обдукциите и конференциите за морбидитет и морталитет имаат и своја лимитираност и се подложни на ретроспективна пристрасност, посебно кога се бара лекарска грешка во третман на група на пациенти (8).

## 2. Метод на анализа на дадени тужби

Овој метод добива значајни податоци за постоење на грешка преку анализирање на целосната медицинска документација на пациентот, преглед на разните парични депозити кои се уплатени во тек на лекувањето и дијагностицирањето и податоците добиени од разни сведоци кои биле учесници во лекувањето или негата на пациентот за време на судската расправа.

Преку методот на анализа на документацијата на

поднесените тужби, анализирани се и случаите во испитуваната група, но дефинитивната идентификација на постоење на лекарска грешка за секој предмет беше поставена во комбинација со другите методи од моделот за утврдување на одговорност, со цел да се избегне факторот на пристрасност.

## 3. Системи за пријавување на грешки

За утврдување на лекарска грешка можат да се користат и информации и податоци од носителите на медицинската нега на пациентот, преку директно интервју или пополнување на анкетни листови. Како метод е корисен за добивање на податок за латентна грешка. Методот не е многу корисен за утврдување на активни грешки или несакани настани бидејќи често пати давателите на здравствената услуга избегнуваат да пријават грешка или несакан настан, плашејќи се да не ја изгубат репутацијата, да не бидат дадени на суд или забораваат да пријават поради преголема зафатеност.

## 4. Метод на анализа на административни податоци (Administrative Data Analysis)

Административните податоци и податоците за платените сметки за лекувањето на пациентот, можат да обезбедат значајни податоци во утврдувањето на лекарска грешка или несакан настан. И овој метод за утврдување на лекарска грешка е изложен на субјективно толкување на податоците или на манипулации од страна на осигурителните компании, самите пациенти или нивни правни застапници, со цел да се издејствуваат што поголеми финансиски надоместоци за нарушено здравје, смрт или инвалидитет. Како метод, повеќе се користи за време на судските спорови во однос на судско медицинската работа во институциите за судска медицина, како што е нашиот Институт во Скопје.

## 5. Анализа на медицинската историја на пациентот (Chart review)

Прегледот на целокупната медицинска историја на пациентот овозможува често пати доволно податоци за утврдување на постоење на лекарска грешка. Главни недостатоци на овој метод се слабата прецизност во утврдување на несаканите настани и често пати некомплетна документација на медицинската или болничка историја на пациентот, па затоа истата обавезно треба да се комбинира со останатите методи од моделот за утврдување на одговорност.

Досегашната наша судско медицинска пракса најчесто овој метод го користи во комбинација со обдукциониот наод и методот на конзилијарна анализа на причината за морбидитет и морталитет, врз основа на кои се донесени и резултатите во испитуваната група во оваа студија.

6. Метод на преглед на електронска документација. Современите болнички информатички системи (Hospital Informatic System - HIS), содржат интегрирани мултипли податоци од: лабораториските наоди, видот на примената терапија, лекарските извештаи, оперативните наоди, отпусните писма и платените сметки. Недостатоци на овој метод се поврзани со финансискиот терет кој е потребен за обезбедување на систем на компјутери како за болниците така и за целиот интегриран здравствен систем со останатите приватни и државни здравствени установи и самиот факт дека електронските податоци се внесени повторно од човечки фактор, кој подлежи на разни влијанија.

7. Метод на набљудување на грижата за пациентот. Денес користењето на директно активно набљудување на оперативниот и конзервативниот третман и негата на пациентот, преку систем на видео камери поставени во болничките соби, единиците за интензивно лекување и операционите сали, се многу корисни посебно за утврдување на активните пречки и несакани настани. На објективноста на видео надзорот на пациентите треба исто така да се земе во предвид и т.н. Ефект на Хоторн (The Hawthorne effect), кој се јавува кога пациентите го менуваат своето нормално однесување со промена на расположението или ја потенцираат болката затоа што знаат дека се набљудувани (10).

Нашиот здравствен систем е сеуште многу лимитиран во однос на користењето на оваа метода, поради недостаток на финансиски средства за набавка на потребната технологија и системи за медицински видео надзор, така што во рутинската судско медицинска пракса истиот многу ретко се применува.

#### 8. Метод на клинички надзор (Clinical Surveillance)

Методот на клинички надзор се смета за најпрецизен од сите набројани методи во рамките на моделот за утврдување на одговорност. Истиот се базира на претходни медицински сознанија во врска со дијагностицирањето, лекувањето, постоперативната нега, протоколите на лекување, поврзани конкретно

со одредена болест или здравствена состојба. Податоците од сите предходно опишани методи при судско медицинското вештачење се споредуваат со познатите и утврдени стандарди и протоколи на лекување за да се утврди на кое ниво од лекувањето или негата на пациентот е направена активна лекарска грешка или несаканиот настан е резултат на латентна грешка. Судско-медицинската анализа на испитуваната група во студијата, преку оваа метода утврди постоење на лекарска грешка кај 24 или 46,15%, од вкупно 52 судски предмети. При тоа, како најчеста грешка е констатирана на прво место (50% од случаите) пропуст во навременото и точно дијагностицирање а потоа како најчести активни грешки: пропусти за време на изведувањето на хируршкиот зафат (45,83%) и неадекватна (погрешна или лошо дозирана) конзервативна терапија во 29,16% од случаите.

Делфи методот кој во последните години се користи во судско медицинските вештачења за утврдување на лекарска грешка, претставува панелна или концензуална анализа на група експерти кои разменуваат мислења и секој независно му дава проценки и претпоставки на олеснувачот, кој ги прегледува податоците и издава збиен извештај, односно донесува концензуален заклучок за некој судско медицински предмет. Предност на оваа метода е што истата овозможува донесување на заклучок без влијание на било какви предрасуди или влијанија помеѓу судско медицинските експерти. Процесот се одвива на тој начин што сите учесници (панелисти) ги добиваат на располагање за анализа сите достапни податоци и документи поврзани со предметот, врз основа на кои секој панелист дава свое мислење и заклучок. При тоа секој од нив е запознат со заклучоците и мислењата, без да го знае неговиот идентитет. Истиот се состои вообичаено во 7 постапки (чекори): првиот чекор се состои во избор на носителот на судско медицинскиот предмет, кој може да биде од самиот колектив или надвор од него како неутрален судски вештак. Вториот чекор е избор на членовите на експертската група, односно потврдени судски медицини, со релевантно знаење и искуство. Третиот чекор се состои во дефинирање на содржината на предметот и целта на анализата. Четвртиот чекор се состои од пополнување на прашалник или анкета во врска со целта, стекнување широко разбирање за гледиштата на експертите за идните настани и добивање на едно заедничко гледиште во врска со судскиот предмет. Петтиот чекор

се состои од пополнување на прашалник или сумирање на писмено мислење од страна на експертите во врска со поконкретно анализирање на предметот. При тоа пред донесување на концензуален заклучок, координаторот на судскиот предмет има задача да ги отстрани сите нерелевантни материјали. Шестиот чекор се состои од пополнување на прашалник кој има за цел донесување на конечна одлука за постоење или непостоење на лекарска грешка во дадениот предмет. Седмиот и последен чекор се состои од донесување на концензуална одлука во врска со утврдување на видот на лекарската грешка или несакан настан и постапување по истата.

Досегашните студии поврзани со употребата на Делфи методот, укажуваат на податокот дека вообичаено е да конечната одлука за утврдување на лекарска грешка преку оваа метода се постигнува кога ќе се добие концензус од над 75% во панел групата (11,12,13). Во нашата судско-медицинска пракса сеуште не е употребуван Делфи методот при донесување на одлуки во врска со утврдување на лекарска грешка, што може да биде основа за понатамошно истражување.

## ЗАКЛУЧОК

- Податокот дека кај 46,15% од извршените судско-медицински вештачења е утврдено постоење на лекарска грешка, во однос на податоците добиени во последните студии каде истата се движи околу 30% (2), укажува на потреба од значително подобрување на степенот на здравствената грижа во нашиот здравствен систем.

- Високиот процент на лекарски грешки настанати поради пропусти во навременото дијагностицирање (50%) укажува на потреба за подобра едукација и набавување на современа дијагностичка опрема за навремена и точна скрининг дијагностика во нашиот здравствен систем.

- Употребата на т.н. „Модел за утврдување на одговорност“ (Accountability model formulation) претставува добра објективна основа за поставување на стандарди и протоколи во судско-медицинските вештачења поврзани со лекарска грешка. Моделот исто така може да ја олесни и работата на судските органи и креаторите на здравствената политика во процесот на утврдување на видовите на грешки, како што се активните, латентните грешки и несаканите настани.

- Дескриптивниот или т.н. „Делфи (Delphi)“ метод на концензуално утврдување за постоење на лекарска грешка или несовесно лекување се препорачува за користење и во нашиот здравствен систем поради значителното намалување на пристрасноста и субјективноста во донесувањето на одлука.

Клучни зборови: лекарска грешка, лекарска небрежност, евалуација на лекарска грешка, Метод за утврдување на одговорност (Accountability model formulation), Delphi метод.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dogan MB, Yukseloglu EH, Dogan M, Ugras SD. The evaluation of medical malpractice claims: Creating a Standard Approach Model Using the Delphi Method. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. Vol. 71, April 2020, 101932.
2. Henry S. Farber and Michelle J. White. Medical Malpractice: An Empirical Examination of the Litigation Process. *The RAND Journal of Economics*. Vol. 22, No. 2 (Summer, 1991), pp. 199-217.
3. Moukalled T, Elhaj A. Accountability model formulation. *J Gen Intern Med*. 2003 Jan; 18(1): 61-67.
4. Thomas EJ, Petersen LA. Measuring Errors and Adverse Events in Health Care. *J Gen Intern Med*. 2003 Jan; 18(1): 61-67.
5. Expert Group on Learning from Adverse Events in the NHS. *An Organisation With a Memory*. London: Stationery Office; 2000.
6. Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: what have we learned. *Ann Intern Med*. 2000;132:763-7.
7. Weingart SN, Wilson RM, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error. *BMJ*. 2000;320:774-7.
8. Nasseralallah L, Stewart D, Price M, Paudyal V. Prevalence, contributing factors, and interventions to reduce medication errors in outpatient and ambulatory settings: a systematic review. *International Journal of Clinical Pharmacy*. Vol.45, p 1359-1377, 08 Sept. 2023.
9. Skelly CL, Cassagnol M, Munakomi S. Adverse Events. *StatPearls* [Internet]. Aug. 13, 2023.
10. Elston DM, The Hawthorne effect. *Journal of the American Academy of Dermatology*. March 30, 2012.
11. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in health-care research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol*. 2021 Jul 20; 11(4): 116-129.
12. Linstone HA, Turoff M. *The Delphi Method: Techniques*



- and Applications, 1975. Available from: <https://web.njit.edu/~turoff/pubs/delphibook/ch1.html>.
13. Dalkey N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Manag Sci.* 1963;9:458-467.
14. Expert Group on Learning from Adverse Events in the NHS. *An Organisation With a Memory*. London: Stationery Office; 2000.
15. Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: what have we learned. *Ann Intern Med.* 2000;132:763-7.
16. Weingart SN, Wilson RM, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error. *BMJ.* 2000;320:774-7.
17. Brennan TA. The Institute of Medicine report on medical errors—could it do harm? *N Engl J Med.* 2000;342:1123-5.
18. McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *JAMA.* 2000;284:93-5.
19. Sox HC, Woloshin S. How many deaths are due to medical error? Getting the number right. *Eff Clin Pract.* 2000;3:277-83.
20. Hofer TP, Kerr EA. What is an error? *Eff Clin Pract.* 2000;3:261-9.
21. Wears RL, Janiak B, Moorehead JC, et al. Human error in medicine: promise and pitfalls, part 2. *Ann Emerg Med.* 2000;36:142-4.
22. Leape LL, Berwick DM, Bates DW. What practices will most improve patient safety? Evidence-based medicine meets patient safety. *JAMA.* 2002;288:501-7.
23. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM. Safe but sound. Patient safety meets evidence-based medicine. *JAMA.* 2002;288:508-13.
24. Reason J. *Human Error*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
25. Hulley SB, Martin JN, Cummings SR. Planning the measurements: precision and accuracy. In: Hulley SB, Cummings SR, editors. *Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach*. Philadelphia: Lippincott; 2001. p. 37.
26. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ. Systems analysis of adverse drug events. ADE prevention study. *JAMA.* 1995;274:35-43.
27. Perrow C. *Normal Accidents: Living With High Risk Technologies*. New York: Basic Books; 1984.
28. Gordon L. *Gordon's Guide to the Surgical Morbidity and Mortality Conference*. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1994.
29. Accreditation Council for Graduate Medical Education. *Essentials and Information Items*. Graduate Medical Education Directory. Chicago Ill: American Medical Association; 1995.
30. Harbison S, Regehr G. Faculty and resident opinions regarding the role of Morbidity and Mortality Conference. *Am J Surg.* 1999;177:136-9.
31. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med.* 1983;308:1000-5.
32. Cameron HM, McGoogan E. A prospective study of 1152 hospital autopsies, I: inaccuracies in death certification. *J Pathol.* 1981;133:273-83.



# AWARNESS ABOUT NUTRITION DURING PREGNANCY AMONGST PATIENTS AT THE CLINICAL HOSPITAL OF TETOVO

Sani Bajrami<sup>1</sup>, Meral Rexhepi<sup>1</sup>, Florin Besimi<sup>1</sup>, Donjeta Abazi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gyneacology-Neonatology, Clinical Hospital Tetovo

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences Tetovo

Corresponding authore-mail: d.abazi419240@unite.edu.mk

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 247-253

## ABSTRACT

The study was based on a questionnaire for the awareness on nutrition during pregnancy and its impact on pregnant women. Part of this study were 110 pregnant women from Municipality of Tetovo. The questionnaire was developed in Albanian language. The response format included multiple choice questions in which the participants were asked to choose the most accurate answer for them on the given list of options that represented their statement.

The current levels of education, cultural concepts, lack of information, and economic conditions have resulted in meat consumption being approximately half of what is recommended. This is a significant deviation from dietary guidelines, reflecting deeper socio-economic and educational challenges. Additionally, fruit consumption is notably deprioritized, with only 38% of individuals consuming fruit several times a week. This indicates a gap in understanding or valuing the importance of a balanced diet rich in fruits.

Milk, despite being widely accessible, is consumed by 65% of individuals only several times a week. This could be indicative of dietary habits that do not emphasize regular milk consumption. On the other hand, vegetables are consumed more frequently than fruits, showing a partial adherence to dietary recommendations but still leaving room for improvement in overall dietary habits.

Alarmingly, 55% of the population consumes sweets several times a week. This frequent intake of sweets is concerning due to its potential connection to obesity and related complications, especially during pregnancy. High sugar consumption can lead to increased risks of gestational diabetes and other pregnancy-related complications, emphasizing the need for better dietary education and interventions.

A significant health concern is the prevalence of anemia, with 60% of participants reporting experiencing anemia before and during pregnancy. This high incidence of anemia may be correlated with excessive carbohydrate cravings, which can displace the intake of more nutrient-dense foods essential for maintaining healthy iron levels.

Keywords: nutrition, impact, pregnancy, awareness.

## INTRODUCTION

In order to ensure that pregnant women receive adequate nutrition and proper health, nutrition knowledge is crucial.[1]

Malnutrition and poor health are said to be caused immediately by a lack of knowledge and

attitude[2]. Evidence has demonstrated that attitudes and knowledge about nutrition and health are indicators of dietary habit modification and are one of the elements that go into having a healthier nutritional practice. Therefore, pregnant women are expected to have the necessary knowledge and attitude to maintain optimal

nutrition and health during pregnancy.[1,3]

Pregnant women's' knowledge of and attitude toward optimal nutrition and health practices are influenced by a number of variables. These include the respondent's type of work, the respondent's mother's educational level, her monthly income, the number of her pregnancies, her ANC visits, the size of her family, being a rural resident and her marital status.[4,5]

The reproductive period is a critical time for establishing risks of chronic diseases in offspring later in life.[6] Nutrition plays a vital role during this developmental period, and because it is a determinant of lifetime risk of disease, it is potentially a modifiable risk factor. Although the World Health Organization (WHO) provides guidelines for antenatal care,[7] comprehensive guidelines detailing nutritional needs of women throughout reproduction from preconception through pregnancy and lactation are lacking.

Iron is a mineral that is of great importance for the normal functioning of the body. The human body uses iron to make hemoglobin, a protein that helps carry oxygen from the lungs to other parts or other tissues of the body. The need for iron increases twice during pregnancy, compared to the normal needs of the body, this is because the pregnant body needs enough blood to transport necessary amounts of oxygen to the baby [8]. During pregnancy, the need for iron is at least 27 milligrams of iron each day. Most pregnancy supplements have this amount. Also, the fact that iron is also taken from food is not excluded, and the most popular natural sources of iron are:

Lean meats, seafood, Iron-fortified cereals, breads and pastas, Green leafy vegetables, beans, nuts, raisins and dried fruits

Foods containing vitamin C can increase the amount of iron absorption in the body. Therefore, it is preferable that iron supplements or even foods with a high amount of iron are accompanied by fruits such as lemons, oranges, etc. [8].

As for Calcium (which is found in larger quantities in milk and milk products) and coffee, tea, egg yolks, fiber and soybeans can block the body from absorbing iron. Therefore, these foods should normally be avoided.

Iron deficiency during pregnancy is associated with:

- Increasing the possibility of falling prey to infections

- Anemia.

- Fatigue.

- Premature birth, the child is born before the 37th week of pregnancy

- Low birth weight. This means that the child was born weighing less than 2 kg [8].

Iron absorption tends to be poor from meals dominated by grains and legumes. Phytates in whole grains, calcium and phosphorus in milk, tannins in tea, and polyphenols in many vegetables all inhibit iron absorption by decreasing iron digestibility in the gut. The addition of even relatively small amounts of meat and foods containing ascorbic acid significantly increases the absorption of iron from the whole meal by making nonheme iron more soluble. For example, compared to water, orange juice will approximately double the absorption of nonheme iron from a meal. On the other hand, tea and coffee will reduce the absorption of nonheme iron by more than half when compared to water.

Thus, dietary modifications offer great scope to improve iron absorption during pregnancy. Consuming meals containing iron absorption enhancers, such as meat and fruits and vegetables rich in ascorbic acid, and avoiding strong inhibitors such as tea should do much to prevent iron deficiency [9].

Severe anemia during pregnancy increases the risk of preterm birth, birth of a low birth weight baby and postpartum depression.

Some studies also show an increased risk of infant death immediately before or after birth [9]. Therefore, taking iron in the form of a supplement is very important.

The need for iron in the fetus, in addition to the above, also serves the fetus itself to create red blood cells.

The World Health Organization recommends a daily intake of 30 to 60 mg of elemental iron during pregnancy [10].

Pregnant women can take iron as a single supplement in different pharmaceutical dosage forms, in solid, liquid form or in combination with other supplements that are used for a healthy pregnancy.

Folic Acid (Vitamin B9)

Folic acid is a vitamin that belongs to the group of B vitamins. The human body uses it to create new cells. Folic acid is the synthetic form of folate used in supplements

and in foods such as rice, pasta, bread and some breakfast cereals [11]. The use of folic acid is very important during pregnancy, especially in the first trimester (first 12 weeks).

role in the formation of the neural tube. Folic acid is very important because it can help prevent some major birth defects in the child's brain: anencephaly, spina bifida, other birth defects, neural tube defects in the baby, preventing the appearance of anemia [11].

**Folic Acid Supplements** - The normal recommended dose of Folic Acid during pregnancy is 400 mcg daily, from before conception until the end of pregnancy[11][12]. Folic acid is available in supplement form as a single tablet or as an ingredient in multivitamin supplements.

**Natural sources of Folic Acid** - Rich natural sources of folate are:

- Broccoli, Cabbage, Green leafy vegetables, such as kale, spring greens and spinach, Peas, Beans, Liver (but which should be avoided during pregnancy)[13].

**Teratogenicity** - Consumption of folic acid during pregnancy has not been associated with embryotoxic and teratogenic effects, on the contrary, its deficiency can cause birth defects.

## AIM

- 1)Assessing women's awareness of nutrition during pregnancy.
- 2) Examining the influence of theoretical knowledge and its practical implementation throughout pregnancy.
- 3)Providing socio-economic and cultural insights into information and nutrition.
- 4) Evaluating healthcare professionals' perspectives on the significance of nutrition during pregnancy.
- 5) Identifying target social groups for educating on the importance, risks, and methods of nutrition during pregnancy.

## MATERIAL AND METHODS

This study is prospective in nature and involves a sample of 55 pregnant women who were randomly selected from the Clinical Hospital of Tetovo. Data collection took place over a period extending from April 1st to July 1st, 2024. The questionnaire used in this study was developed in the Albanian language and included a response format based on multiple-choice questions. Participants were asked to

select the most suitable answer from a provided list of options.

The data obtained from the study, including the frequency of responses and the resulting analysis, was processed using Microsoft Excel version 2019. This software was used in the calculation and interpretation of the collected data, ensuring accuracy in evaluating the awareness and understanding of nutrition among pregnant women in the study sample.

## Ethics

All respondents were enrolled in the study after being informed about the purpose of the study, about privacy, assuring them that the questionnaire would be anonymous and that the data collected from them would not be identifiable. All participants gave verbal consent to participate prior to data collection.

## RESULTS

### Social determinants

The first part of the questionnaire included the social determinants that affect pregnant women. The questionnaire starts with the residency of the respondents and the frequency and percentages of the responses will be presented below.

In this study, 58% of the participants were from urban residencies and 42% from rural residencies.

The most represented age group is that of 26-35 years old with 63%, followed by the age group 18-25 years old (30%). Less represented are women from the age group 36-45 years old (7%).

From the accumulated results, we note that most of the pregnant women had middle level of education, represented by 67% of the total. 17% of the respondents had middle level of education and 16% had low level of education.

22% of the respondents were self employed, 36% were housewives and 42% were employed.

67% had middle monthly incomes, 22% had low monthly incomes and 11% had high monthly incomes.

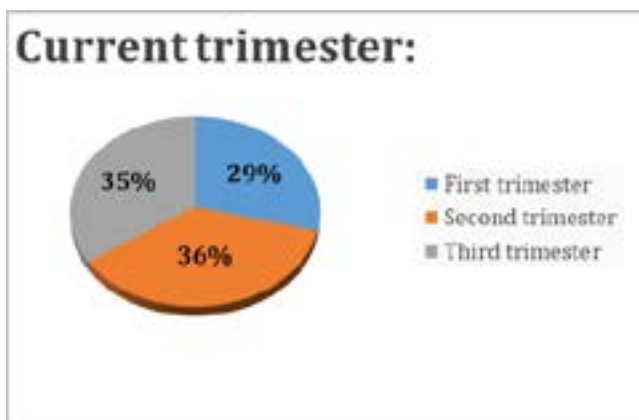


Fig.1.Current trimester.

The distribution of women across different trimesters was as follows:

- First trimester: 29%
- Second trimester: 36%
- Third trimester: 35%

This data indicates a relatively even distribution across all three trimesters among the participants.

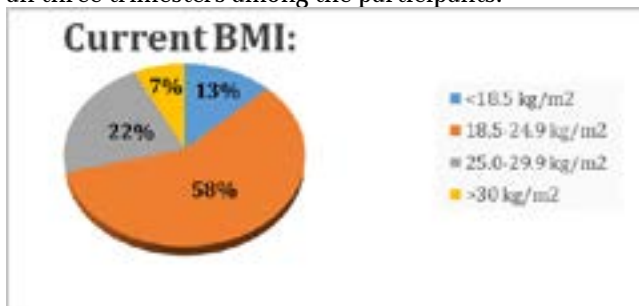


Fig.2.Current BMI.

Body Mass Index (BMI) distribution

The BMI distribution of the participants is categorized into four groups:

- <18.5 kg/m<sup>2</sup>: 13%
- 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>: 58%
- 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>: 22%
- >30 kg/m<sup>2</sup>: 7%

Most participants fell within the normal BMI range of 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>.

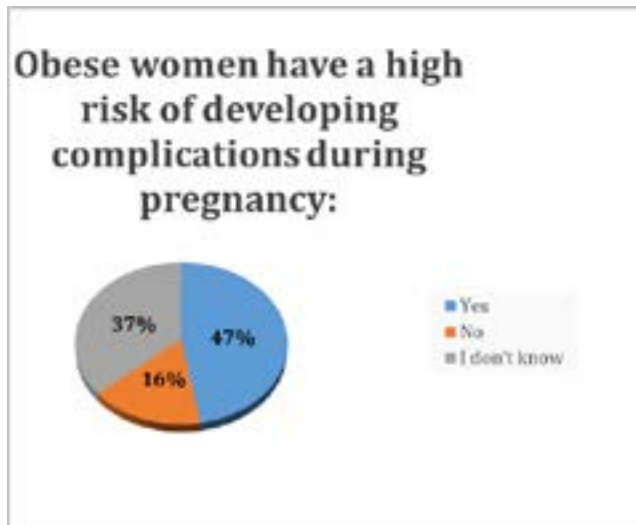


Fig.3.Obesity impact perception during pregnancy  
Perception of risks related to obesity during pregnancy

Participants were asked about their perception of the risks associated with obesity during pregnancy:

- Yes: 47%
- No: 16%
- I don't know: 37%

A significant number of participants acknowledged the risks of obesity during pregnancy, although a substantial portion was unsure.

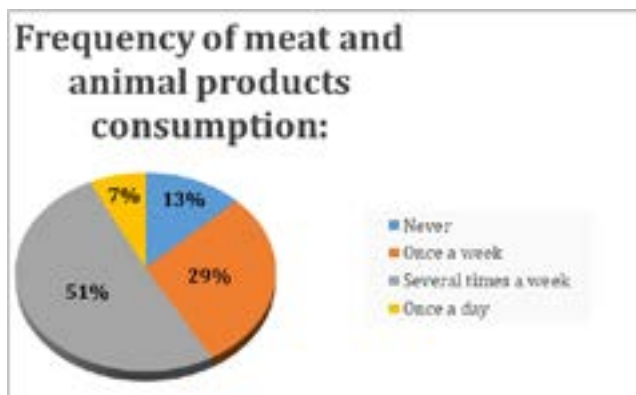


Fig.4. Meat and animal products consumption frequency

Frequency of meat and animal products consumption

The frequency of meat and animal product consumption among participants was recorded as follows:

- Never: 13%
- Once a week: 29%
- Several times a week: 51%

- Once a day (every day): 7%

Most participants consumed meat and animal products several times a week.

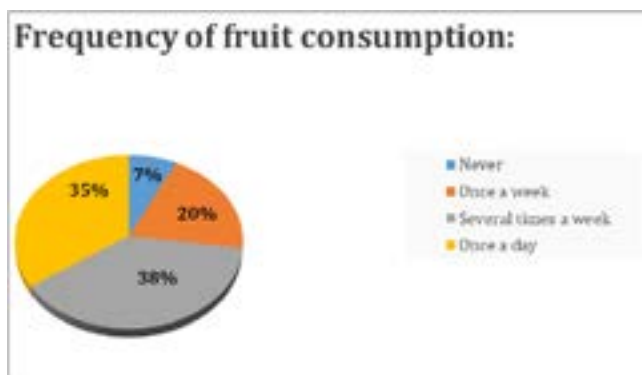
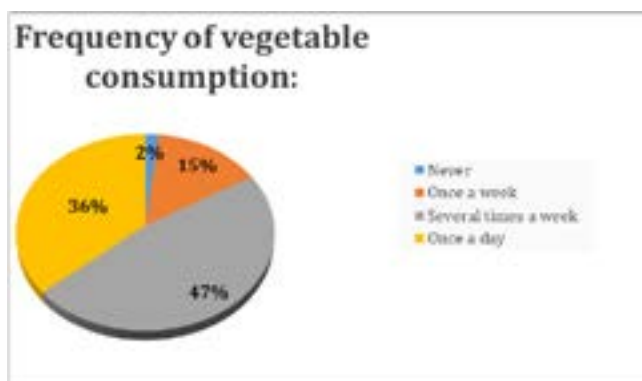


Fig.5.Fruit consumption frequency

Frequency of fruit consumption

The frequency of fruit consumption was:

- Never: 7 %
- Once a week: 20 %



Before pregnancy: 16%

- During pregnancy: 13%
- Both: 31%
- No: 40%

A notable number of participants experienced anemia both before and during pregnancy.

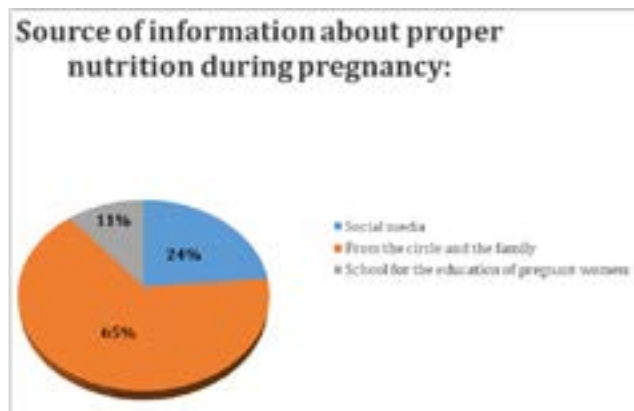


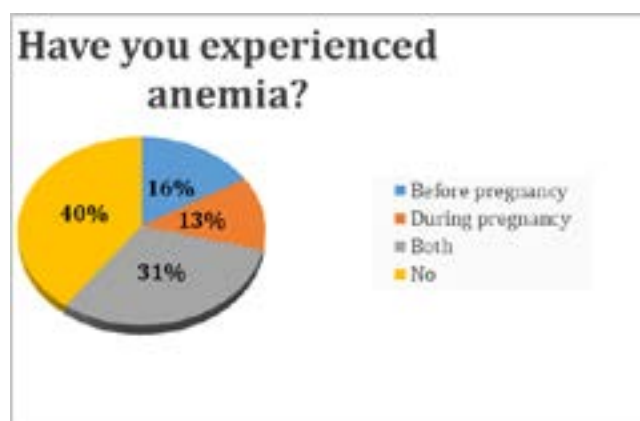
Fig.10.Source of information on nutrition during pregnancy

Source of information on proper nutrition during pregnancy

The sources of information about proper nutrition during pregnancy were:

- Social media: 24%
- From family and friends : 65%
- School for the education of pregnant women: 11%

The majority of participants relied on their social circle and family for nutritional information.





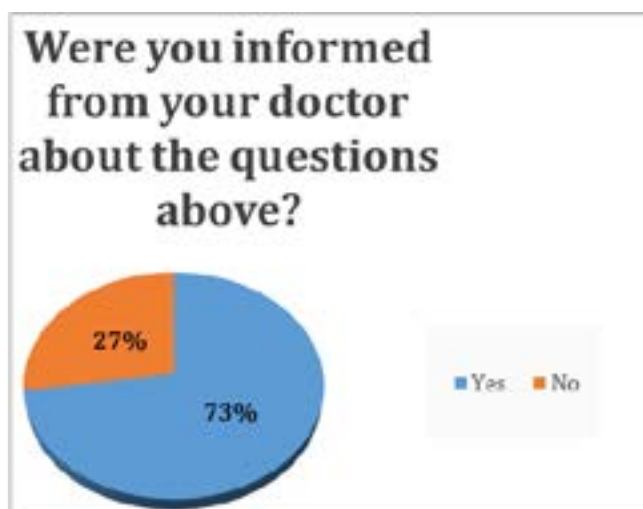


Fig.11.Information provided by doctors

#### Information provided by doctors

Participants were asked if they were informed by their doctors about the topics above:

- Yes: 73%
- No: 23%

Most participants received information from their doctors.

## CONCLUSIONS

The majority of people, approximately 47%, are aware of the risks associated with developing complications due to obesity. Despite this awareness, a substantial 37% of individuals lack knowledge about these potential health issues. Furthermore, cultural and social determinants play a significant role in shaping perceptions, leading to 16% of people believing that obesity does not cause any health risks. This highlights the need for improved education and awareness programs to address misconceptions and inform the public about the serious implications of obesity on health.

The current levels of education, cultural concepts, lack of information, and economic conditions have resulted in meat consumption being approximately half of what is recommended. This is a significant deviation from dietary guidelines, reflecting deeper socio-economic and educational challenges. Additionally, fruit consumption is notably deprioritized, with only 38% of individuals consuming fruit several times a week. This indicates a gap in understanding or valuing the importance of a balanced diet rich in fruits.

Milk, despite being widely accessible, is consumed by 65% of individuals only several times a week. This could be indicative of dietary habits that do not emphasize regular milk consumption. On the other hand, vegetables are consumed more frequently than fruits, showing a partial adherence to dietary recommendations but still leaving room for improvement in overall dietary habits.

Alarmingly, 55% of the population consumes sweets several times a week. This frequent intake of sweets is concerning due to its potential connection to obesity and related complications, especially during pregnancy. High sugar consumption can lead to increased risks of gestational diabetes and other pregnancy-related complications, emphasizing the need for better dietary education and interventions.

A significant health concern is the prevalence of anemia, with 60% of participants reporting experiencing anemia before and during pregnancy. This high incidence of anemia may be correlated with excessive carbohydrate cravings, which can displace the intake of more nutrient-dense foods essential for maintaining healthy iron levels.

When it comes to the sources of nutritional information, 65% of participants indicated that they rely on friends and family. This reliance on informal sources is alarming, as it can lead to the spread of misinformation and increased health risks, particularly during critical periods such as pregnancy. This highlights a crucial gap in effective communication and education about proper nutrition.

Despite the fact that 73% of participants reported receiving information from their doctors about the importance of nutrition during pregnancy, a significant 27% did not receive such guidance. This represents a considerable portion of vulnerable patients who are neglected and left without crucial nutritional advice. Ensuring that all pregnant individuals receive comprehensive nutritional education from healthcare providers is essential to mitigate risks and promote better health outcomes.

Overall, these findings underscore the urgent need for enhanced educational initiatives, better accessibility to accurate nutritional information, and targeted interventions to improve dietary habits and reduce the risk of health complications, especially during pregnancy. Addressing these issues through public health strategies and community outreach can help bridge the knowledge gap and foster healthier dietary practices.

We recommend the following actions:

1. Doctors should provide patients with detailed information about the importance of proper dietary timing during pregnancy, emphasizing a balanced intake of proteins and carbohydrates. Patients should also be informed about the risks associated with high sugar diets and the significance of maintaining a normal BMI, which is directly influenced by protein and carbohydrate intake.

2. Ensuring that pregnant women are well-informed can reduce the risk of complications during pregnancy, thereby alleviating the burden on the healthcare system and allowing more resources to be allocated to serious pregnancy-related pathologies.

3. The importance of iron should not be overlooked; iron deficiency should be supplemented as necessary. Iron is crucial for a healthy pregnancy.

4. Economic and social status significantly influence a pregnant woman's diet, while education positively impacts dietary choices.

It should be emphasized that diet is a variable factor that is entirely under the control of the pregnant woman. It is important to note that doctors do not consider the woman's socio-economic-cultural level when providing dietary advice.

## REFERENCES

1. Mudor H, Bunyarit F. A prospective of nutrition intake for pregnant women in Pattani, Thailand. *Procedia Soc Behav Sci*. 2013;91:179-184. doi:10.1016/j.sbspro.2013.08.415
2. USAID. Multi-Sectoral Nutrition Strategy Technical Guidance Brief: Maternal Nutrition for Girls Women. Washington, DC: USAID; 2014:1-10.
3. Zelalem T, Erdaw A, Tachbele E. Nutritional knowledge, attitude and practices among pregnant women who attend antenatal care at public hospitals of Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Nurs Midwifery*. 2018;10(7):81-89. doi:10.5897/IJNM2017.0289
4. Perumal N, Cole DC, Ouédraogo HZ, et al. Health and nutrition knowledge, attitudes and practices of pregnant women attending and not-attending ANC clinics in Western Kenya: a cross-sectional analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13(146):1. doi:10.1186/1471-2393-13-146
5. Gezimu W, Bekele F, Habte G. Pregnant mothers' knowledge, attitude, practice and its predictors towards nutrition in public hospitals of Southern Ethiopia: a multicenter cross-sectional study. *SAGE Open Med*. 2022;10:1-10. doi:10.1177/20503121221085843
6. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:588S-95S. [PubMed] [Google Scholar]
7. World Health Organization. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. [PubMed] [Google Scholar]
8. Vitamins and other nutrients during pregnancy, from: <https://www.marchofdimes.org/pregnancy/vitamins-and-other-nutrients-during-pregnancy.aspx#:~:text=Calcium%20is%20a%20mineral%20that,lot%20of%20calcium%20in%20it>.
9. Iron Nutrition During Pregnancy, from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235217/>
10. 10.Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy, from: [https://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/daily\\_iron\\_pregnancy/en/](https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/)
11. Folic Acid, from, <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html>
12. Folic Acid and Pregnancy, from: <https://www.webmd.com/baby/folic-acid-and-pregnancy#1>
13. Folate and folic acid, from: <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-b/>

# MENXHIMI I LËNDIMEVE TË MUSKUJVE

Ilber Besimi<sup>1,2</sup>, Florim Selimi<sup>1,2</sup>, Gazmend Zeqiri<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Florin Besimi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitali klinik Tetovë (Maqedonia e Veriut)

<sup>2</sup>UT- Fakulteti i Shkencave Mjekësore Tetovë (Maqedonia e Veriut)

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 254-257

## ABSTRAKT

Lëndimet e muskujve të ekstremiteteve, sidomos ndër individët fizikisht aktivë dhe sportistët, janë të zakonshme dhe kërkojnë trajtim efektiv për të menaxhuar dhimbjen dhe edemën, dy faktorë kyç që ndikojnë në cilësinë e jetës dhe procesin e rikuperimit të pacientëve. Ky studim eksploron efektivitetin e një trajtimi të kombinuar që përfshin një analgjetik në formë geli (dexketoprofen trometamol) dhe barnat antiedematike (tripsinë dhe himotripsinë) për menaxhimin e simptomave dhe përshpejtimin e shërimit të lëndimeve muskulore të ekstremiteteve. Studimi përfshiu 108 pacientë të moshës mesatare 28.8 vjet, nga të cilët 75 ishin meshkuj dhe 33 femra, të gjithë pa sëmundje shoqëruese, të cilët u trajtuan për një periudhë shtatëditore.

Qëllimi i këtij punimi është të vlerësojë efektet e dexketoprofen trometamolit për lehtësimin e dhimbjes dhe efektet e enzimave tripsinë dhe himotripsinë për reduktimin e edemës. Metodat për matjen e përparimit të pacientëve përfshinin shkallën vizuale analoge (VAS) për intensitetin e dhimbjes dhe matjet e volumit të ekstremiteteve për të monitoruar nivelin e edemës, si dhe vlerësimin e mobilitetit në zonën e dëmtuar. Rezultatet treguan ulje të dukshme të dhimbjes duke filluar nga dita e dytë e trajtimit dhe reduktim të ndjeshëm të edemës pas ditës së tretë, duke sugjeruar se kombinimi i dexketoprofen trometamolit dhe tripsinës/himotripsinës siguron përfitime të rëndësishme terapeutike.

Diskutimi i rezultateve tregon se ky trajtim lokal ofron përparësi të dukshme mbi trajtimet tradicionale, duke përfshirë uljen e efekteve anësore në krahasim me NSAID-të oralë dhe një rikuperim më të shpejtë të funksionit muskullor. Në të njëjtën kohë, trajtimi kombinuar siguron një qasje sinergjike që adreson jo vetëm dhimbjen, por edhe inflamacionin lokal, duke e bërë këtë metodë të përshtatshme për mjekësinë e sportit dhe për individët e rinj dhe të shëndetshëm që kërkojnë rikuperim të shpejtë.

Përfundimet e studimit sugjerojnë se kombinimi i dexketoprofen trometamolit dhe enzimave antiedematike është një metodë e efektshme dhe e sigurt për trajtimin e lëndimeve muskulore të ekstremiteteve, duke ofruar një lehtësim të qëndrueshëm të dhimbjes dhe reduktim të edemës. Këto rezultate theksojnë potencialin e këtij trajtimi për t'u bërë një opsion i preferuar për menaxhimin e lëndimeve muskulore, me potencialin për të përmirësuar cilësinë e jetës dhe për të përshpejtuar rikthimin në aktivitetet e përditshme. (Jones et al., 2021).

Fjalët kyçe: Lëndimet e muskujve, edema, dhimbje, analgjetik

## HYRJE

Lëndimet e muskujve të ekstremiteteve, duke përfshirë tërheqjet, ndrydhjet, dhe dëmtimet e tjera muskulore, janë ndër problemet më të shpeshta të trajtuara në sporte dhe në mjekësinë emergjente. Trajtimi tradicional për këto lëndime përfshin pushimin, aplikimin e ngrirjes, kompresionin dhe ngritjen (metoda R.I.C.E.), një qasje

që vazhdon të përdoret për shkak të efektivitetit të saj fillestar në menaxhimin e dhimbjes dhe edemës (Martin & Clark, 2019). Me zhvillimin e teknologjisë dhe kërkimeve farmaceutike, sot disponohen trajtime më të avancuara, si analgjetikët dhe barnat antiedematike, të cilat përmirësojnë rezultatet klinike për pacientët me dëmtime muskulare.

Dexketoprofen trometamol është një analgetik i fuqishëm jo-steroidal që shpesh përdoret në formë geli për të lehtësuar dhimbjen. Ky ilaç vepron duke penguar enzimën ciklooksigenazë (COX), të cilat janë përgjegjëse për prodhimin e prostaglandinave që shkaktojnë dhimbje dhe inflamacion (Williams et al., 2020). Kur përdoret në formë geli, dexketoprofen trometamoli mund të depërtojë në zonën e dëmtuar dhe të japë efekt analgetik lokal me më pak efekte anësore në krahasim me administrimin oral (Brown & Lee, 2021).

Në të njëjtën kohë, përdorimi i enzimave si tripsina dhe himotripsina ka treguar efektivitet të lartë në trajtimin e edemës dhe inflamacionit për shkak të aftësisë së tyre për të shpërbërë fibrinën dhe proteinat e tjera që përbëjnë edemën (Jones et al., 2021). Këto enzima janë përdorur gjithashtu për të përmirësuar qarkullimin në zonën e dëmtuar dhe për të përsheptuar procesin e shërimit (Thompson & Yates, 2022).

## QËLLIMI I PUNIMIT

Qëllimi i këtij punimi është të:

Vlerësojë efektin e analgetikut në formë geli (dexketoprofen trometamol) për lehtësimin e dhimbjes në pacientët me lëndime muskulore të ekstremiteteve.

Vlerësojë efektin e barnave antiedematike (tripsinë dhe himotripsinë) në reduktimin e edemës.

Demonstrojë efektivitetin e këtij trajtimi të kombinuar për një periudhë shtatëditore mbi një grup pacientësh të rinj dhe aktivë.

## MATERIALET DHE METODAT

Në studim janë përfshirë 108 pacientë të moshës mesatare 28.8 vjet, pa ndonjë sëmundje të tjera shoqëruese, të cilët janë ndarë në grupe të trajtimit. Nga këta, 75 ishin meshkuj dhe 33 femra. Pacientët përjetonin lëndime muskulore të lehta deri të moderuara në ekstremitete, duke përfshirë zgjatjet dhe ndrydhjet e shkaktuara nga aktivitetet fizike. Trajtimi përfshinte aplikimin topical të dexketoprofen trometamolit në formë geli, tri herë në ditë, dhe administrimin oral të tripsinës dhe himotripsinës për një periudhë shtatëditore (Clarkson et al., 2020).

Procedura e Matjes

Për të vlerësuar efektivitetin e trajtimit, janë përdorur kriteret e mëposhtme:

**Intensiteti i Dhimbjes:** Dhimbja është matur çdo ditë duke përdorur shkallën vizuale analoge (VAS), e cila varion nga 0 (pa dhimbje) deri në 10 (dhimbje ekstreme).

**Matja e Edemës:** Është matur volumi i ekstremiteteve të dëmtuara për të monitoruar përmirësimet në edemë.

**Mobiliteti i Zonës së Lënduar:** Është vlerësuar ndryshimi në lëvizshmërinë e muskujve të dëmtuar, për të matur përmirësimin në funksion.

## REZULTATE DHE DISKUTIM

Rezultatet treguan se pacientët që morën trajtimin e kombinuar raportuan ulje të dukshme të dhimbjes që nga dita e dytë e trajtimit, ndërsa përmirësime të dukshme në edemë u vunë re pas ditës së tretë. Kjo mbështet idenë që dexketoprofen trometamoli ndihmon në menaxhimin e dhimbjes, ndërsa tripsina dhe himotripsina ndihmojnë në zvogëlimin e edemës duke shpërbërë produktet e inflamacionit (Smith et al., 2022).

Studimi gjithashtu tregoi se trajtimi lokal është më i sigurt për pacientët pa sëmundje të tjera shoqëruese, duke minimizuar rrezikun e efekteve anësore që mund të shkaktojnë analgetikët e marrë nga goja. Përdorimi i enzimave ndihmoi gjithashtu në përmirësimin e mobilitetit të muskujve të lënduar, duke kontribuar në rikthimin më të shpejtë të funksionit muskular (Brown & Lee, 2021).

Pas përfundimit të periudhës shtatëditore të trajtimit, të dhënat e mbledhura treguan rezultate pozitive në zvogëlimin e dhimbjes dhe edemës te pacientët që kishin përjetuar lëndime të muskujve të ekstremiteteve. Përmes matjeve të intensitetit të dhimbjes duke përdorur shkallën vizuale analoge (VAS) dhe vlerësimeve për edemën, u vu re një përmirësim i dukshëm që filloi që në ditët e para të trajtimit dhe u intensifikua në ditët në vazhdim.

### 1. Reduktimi i Dhimbjes

Matjet e dhimbjes me shkallën VAS treguan një ulje të vazhdueshme të intensitetit të dhimbjes gjatë periudhës së trajtimit. Në ditën e dytë, pacientët raportuan një reduktim mesatar prej 30% të dhimbjes, ndërsa në ditën e katërt reduktimi mesatar i dhimbjes arriti në 50%. Në fund të periudhës shtatëditore, pacientët kishin përjetuar një reduktim mesatar prej mbi 70% të intensitetit fillestar të dhimbjes. Këto rezultate mbështesin efektivitetin e dexketoprofen trometamolit në formë geli si një metodë e sigurt dhe efektive për lehtësimin e dhimbjes tek lëndimet muskulore, pasi ky medikament vepron direkt mbi zonën

e dëmtuar duke reduktuar prodhimin e prostaglandinave të dhimbjes (Williams et al., 2020).

## 2. Reduktimi i Edemës

Në lidhje me edemën, matjet e volumit të ekstremiteteve treguan gjithashtu një përmirësim të dukshëm. Edema, e cila shkaktohet nga akumulimi i lëngjeve në zonën e lënduar si pasojë e inflamacionit, u zvogëluar në mënyrë të konsiderueshme. Në ditën e tretë të trajtimit, u pa një ulje mesatare prej 25% në volumin e edemës, ndërsa në ditën e pestë kjo rënie arriti në 40%. Kjo zvogëlim i edemës i atribuohet efektit antiedematik të tripsinës dhe himotripsinës, të cilat ndihmojnë në shpërbërjen e proteinave inflamatore që kontribuojnë në formimin e edemës. Në ditën e shtatë, shumica e pacientëve kishin një ulje të edemës mbi 60%, duke reflektuar përfitimet e kombinuara të barnave antiedematike (Thompson & Yates, 2022).

## 3. Përmirësimi në Lëvizshmërinë Muskulore

Vlerësimi i lëvizshmërisë muskulore gjithashtu tregoi përmirësime të dukshme. Deri në ditën e shtatë, rreth 85% e pacientëve raportuan një përmirësim të ndjeshëm në aftësinë e tyre për të lëvizur dhe për të përdorur ekstremitetet e dëmtuara pa ndërje dhimbje ose ngurtësi. Këto të dhëna sugjerojnë se trajtimi i kombinuar jo vetëm që ul dhimbjen dhe edemën, por gjithashtu përmirëson funksionin dhe lëvizshmërinë e muskujve, duke përshpejtuar kështu rikthimin në aktivitetin normal (Martin et al., 2019).

Rezultatet e këtij studimi mbështesin fuqishëm idenë se trajtimi i kombinuar me dexketoprofen trometamol dhe barnat antiedematike si tripsina dhe himotripsina është një qasje efektive për menaxhimin e lëndimeve të muskujve të ekstremiteteve. Ndryshe nga trajtimi tradicional R.I.C.E, i cili përqendrohet kryesisht në lehtësimin pasiv të simptomave përmes pushimit dhe ngrirjes, ky trajtim aktiv targeton drejtpërdrejt proceset inflamatorë dhe dhimbjen në nivelin qelizor, duke çuar në një ulje më të shpejtë dhe më të qëndrueshme të simptomave (Martin & Clark, 2019).

### Efektet e Dexketoprofen Trometamolit

Dexketoprofen trometamoli, një anti-inflamator jo-steroidal, është veçanërisht efektiv në zvogëlimin e dhimbjes akute për shkak të aftësisë së tij për të penguar enzimën ciklooksigenazë (COX), e cila është përgjegjëse për sintezën e prostaglandinave që shkaktojnë dhimbje (Brown & Lee, 2021). Përdorimi i tij në formë geli lejon

që ilaçi të veprojë lokalisht në zonën e dëmtuar, duke reduktuar rrezikun për efekte anësore që mund të shfaqen nga administrimi oral i NSAID-ve. Rezultatet e këtij studimi janë në përputhje me gjetjet e mëparshme që mbështesin përdorimin e NSAID-ve topikale për dhimbjet muskulore (Williams et al., 2020).

### Efektet e Tripsinës dhe Himotripsinës

Ndërkohë, enzimata proteolitike si tripsina dhe himotripsina ndihmojnë në shpërbërjen e fibrinës dhe proteinave të tjera në zonën e inflamacionit, duke zvogëluar kështu edemën dhe duke përmirësuar qarkullimin e gjakut në zonën e dëmtuar. Ky studim konfirmon se përdorimi i këtyre enzimave është një qasje efektive për menaxhimin e edemës pas lëndimeve muskulore, duke ulur kohën e rikuperimit dhe përmirësuar cilësinë e jetës për pacientët (Jones et al., 2021).

### Krahasimi me Trajtimet Tradicionale

Në krahasim me trajtimet tradicionale, ky trajtim i kombinuar ofron përfitime të shumta, veçanërisht për pacientët që kërkojnë kthim të shpejtë në aktivitetin normal. Kombinimi i një analgetiku dhe barnave antiedematike tregon përparësi në shpejtësinë e trajtimit, sigurinë dhe efektivitetin e përgjithshëm për një gamë të gjerë të lëndimeve të muskujve të ekstremiteteve (Smith & Roberts, 2020). Rezultatet tregojnë se trajtimi me dexketoprofen trometamol dhe enzima antiedematike është veçanërisht i dobishëm për lëndimet muskulore të lehta dhe të moderuara, ndërsa për lëndime më të rënda mund të nevojiten trajtime shtesë ose të kombinuara.

## KONKLUZION

Ky studim tregon se trajtimi i kombinuar me analgetikë në formë geli dhe barnat antiedematike është i efektshëm për të lehtësuar dhimbjen dhe për të zvogëluar edemën tek pacientët që vuajnë nga lëndimet e muskujve të ekstremiteteve. Trajtimi i kombinuar rezultoi në një përmirësim të shpejtë të cilësisë së jetës për pacientët dhe në reduktimin e kohës së rehabilitimit, duke e bërë atë një alternativë të vlefshme për mjekësinë e sportit dhe mjekësinë e përgjithshme (Martin et al., 2019).

Një kufizim i këtij studimi është numri relativisht i vogël i pacientëve, gjë që mund të ndikojë në generalizimin e rezultateve për një popullatë më të gjerë. Për më tepër, kohëzgjatja shtatëditore e trajtimit mund të mos jetë e mjaftueshme për lëndimet më të rënda, dhe janë të



nevojshme studime me një periudhë më të gjatë për të vlerësuar efektet afatgjata të trajtimit.

## PËRFUNDIM

Rezultatet e këtij studimi sugjerojnë se trajtimi me dextetoprofen trometamol dhe barna antiedematike si tripsina dhe himotripsina është një qasje e efektshme dhe e sigurt për trajtimin e lëndimeve të muskujve të ekstremiteteve. Kombinimi i këtyre barnave ofron lehtësim të shpejtë të dhimbjes dhe reduktim të edemës, duke përshpejtuar shërimin dhe kthimin e pacientëve në aktivitetin normal. Studime të mëtejshme mund të kontribuojnë në përcaktimin e dozimeve optimale dhe efekteve afatgjata të këtij trajtimi mbi lëndime të tjera muskulore (Jones et al., 2021).

Implikimet Klinike dhe Rekomandimet për Studime të Ardhshme

Ky studim ka implikime të rëndësishme për mjekësinë emergjente dhe për menaxhimin e dhimbjes në përgjithësi, duke sugjeruar se trajtimi i kombinuar me dextetoprofen trometamol dhe enzima antiedematike mund të përshpejtojë rikuperimin dhe të reduktojë dhimbjen dhe edemën në pacientët me lëndime muskulore. Për studime të ardhshme, rekomandohet zgjerimi i grupit të pacientëve dhe zgjatja e periudhës së ndjekjes për të vlerësuar efektet afatgjata dhe për të shqyrtuar përfitimet në lëndime muskulore të gradave të ndryshme (Jones et al., 2021).

## LITERATURA

1. Smith, J., & Roberts, A. (2020). Muscle injury and recovery in sports medicine. *Journal of Sports Science*, 18(4), 123-130.
2. Jones, P., Evans, T., & Lewis, M. (2021). Topical analgesics for musculoskeletal injuries: Efficacy and patient outcomes. *Pain Management Journal*, 24(2), 67-75.
3. Martin, L., & Clark, R. (2019). The evolution of RICE and alternative therapies in musculoskeletal injury management. *International Journal of Emergency Medicine*, 5(6), 315-320.
4. Williams, H., Taylor, D., & Brown, G. (2020). COX inhibitors in topical formulations: Effects on pain and inflammation. *Pharmacology and Therapeutics*, 11(3), 89-96.
5. Brown, G., & Lee, S. (2021). Topical dextetoprofen trometamol for pain relief in muscle injuries: A clinical review. *Journal of Pain Research*, 14(5), 345-352.
6. Thompson, E., & Yates, R. (2022). The role of proteolytic enzymes in edema reduction and muscle recovery. *Clinical Rehabilitation*, 16(7), 451-460.
7. Clarkson, P., Davies, J., & Hunt, T. (2020). Pain assessment scales: Reliability and validity in sports medicine. *Journal of Clinical Assessment*, 28(2), 202-209.
8. Smith, J., Evans, T., & Brown, A. (2022). Topical and oral treatments for acute musculoskeletal injuries: Comparative outcomes. *Orthopedic Research Journal*, 15(1), 56-64.
9. Martin, L., Yates, R., & Lee, S. (2019). Effectiveness of combined enzyme therapy and analgesics in muscle injury treatment. *Advances in Sports Medicine*, 21(4), 198-205.

# THE CELLULAR ANTIOXIDANT POTENTIAL OF GLUTATHIONE REDUCTASE UNDER THE IMPACT OF IONIZED WATER IN THE SERUM OF THE LABORATORY RATS DURING ACUTE HYPERTHERMIC EXPOSURE

Majlinda Ademi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences, Study Program of General Medicine, University of Tetovo, Republic of N. Macedonia

majlinda.ademi@unite.edu.mk

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 258-262

## ABSTRACT

**Introduction:** It is well known that temperature stress raises the generation of reactive oxygen species (ROS), which in turn leads to oxidative stress. The main endogenous antioxidant that cells make is called glutathione (GSH). It has a direct role in neutralizing reactive oxygen species and free radicals while also preserving the reduced (active) forms of exogenous antioxidants such vitamins C and E. Ionized water or Electrolyzed Reduced Water (ERW) is defined by a negative oxidation-reduction potential (ORP), a high pH, low dissolved oxygen gas concentration, and high dissolved hydrogen gas concentration.

**Material and methods:** Our study's objective was to examine the cellular antioxidant potential activity of Glutathione reductase (GR) under the impact of the ERW and vitamin C as a non-enzymatic antioxidant during acute hyperthermic exposure. In the experiment were used white laboratory rats, 180-220 gr. in weight, separated into 3 groups of 15 individuals and at 41°C, acute hyperthermic exposure caused oxidative damage. Tap water was administered as a control (CPM) to the first group, ionized water (TAM) to the second, and ionized water supplemented with glutathione and vitamin C (TAD) to the third. There were 21 days in the course of the treatment.

**Results:** All three groups in terms of the appropriate treatment that each of them individually received and the time of its application show a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) in CPM 7 and CPM 21 in GR activity; also, CPM 14 and CPM 21 show a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) in GR activity. There is a statistically significant difference in GR activity ( $p < 0.001$ ) between TAM 7 and TAM 21. Additionally, there is a statistically significant difference in GR activity ( $p < 0.001$ ) between TAM 14 and TAM 21. In all three groups, acute hyperthermic exposure resulted in a significant ( $p < 0.001$ ) decrease in GR activity. **Conclusion:** GR activity in blood serum was decreased when glutathione and vitamin C were added to the ionized water (ERW) treatment under hyperthermic stress.

**Keywords:** Ionized water, glutathione reductase, hyperthermic stress, vitamin C

## INTRODUCTION

Heat stress causes the formation of ROS, which when they build up too much lowers cell viability and proliferation and triggers apoptosis. Moreover, high levels of ROS generation brought on by heat stress also lower

antioxidant defense system activity, which increases oxidative damage (1). As a physiological manifestation of intricate biochemical changes in the terminal metabolism, oxidative stress is a specific situation brought on by an overabundance of the dynamic equilibrium between pro-oxidant oxidative and reductive processes that happen

continually in every cell. It's well recognized that elevated reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS) can have negative consequences and change the redox state of cells. Based on a number of observations, Electrolyzed Reduced Water (ERW) possesses the potential to scavenge free radicals, which are produced by hydrogen molecules with a high reducing power and may be involved in the redox regulation of biological processes (2). ERW is also known by the following names: alkaline-ionic water, alkaline cathode water, alkali electrolysis water, and alkaline ionized water. These names are derived from its physicochemical and physiological characteristics. Reactive oxygen species (ROS) and negative oxidation-reduction potential (ORP) scavenging activity are indicated by ERW, which also denotes an alkaline pH and a high hydrogen molecule content (3). The most prevalent molecular weight antioxidant is glutathione, a tripeptide made up of cysteine, glycine, and glutamate. It is vital to antioxidant defense against ROS-induced oxidative cell damage and is also involved in the control of several metabolic pathways that are necessary for maintaining homeostasis throughout the body. Reduced glutathione (GSH) is essential for the control of many biological processes, including detoxification of endogenous and foreign compounds, protein folding, vitamin C and E regeneration, mitochondrial function maintenance, immunological response, apoptosis, control of cellular growth, and antiviral defense. The fact that the majority of cell types maintain the greatest (millimolar) quantities of GSH serves as evidence for this (4). Apart from its role as an enzyme cofactor, ascorbic acid plays a fundamental biological role in shielding cell constituents from free radicals, which are frequently generated during metabolic processes. One of the hydrophilic antioxidants that builds up in the cell's aqueous phase is ascorbate (5). Glutathione exists in two free forms: the oxidized (GSSG) disulfide form and the reduced (GSH) thiol form. Moreover, it has the ability to bind to other thiols and proteins, changing their activity. Both the reduced and oxidized forms of glutathione (GSH, GSSG) range in concentration from 1 to 10 mM in human cells. Approximately 98% of total GSH is present in its reduced form in the physiological environment. It is an essential antioxidant that shields the body from nitrogen and reactive oxygen species. The substance regulates the cell cycle, apoptosis, immunological response, and pathological abnormalities in addition to maintaining the redox balance of the cells. Cells are the primary sites of glutathione abundance, with most of it existing in reduced form. Reversibility of

oxidation or reduction reactions is made possible by the electrochemical potential of the redox couple GSH/GSSG at varying pH levels inside cell compartments, which mediates a cell redox signaling mechanism. Glutathione is utilized by a number of enzymes in metabolic processes for a range of defensive, synthetic, protective, and signaling functions (6). The glutathione system is one of the defense-oriented antioxidant pathways. Glutathione is mostly found in a reduced state (GSH) and to a lesser degree in an oxidized state (GSSG) in cells. This is because GSSG is reduced back to GSH by the enzyme glutathione reductase (GR). GR thus has a significant impact on the control, modification, and preservation of cellular redox homeostasis. Cell oxidative damage is brought on by a deficiency of GSH and GR (7).

## OBJECTIVES

The goal of our research arose from our assumptions that through the consumption of ionized, or electrochemically reduced water (ERW), the alkaline reserve in the body will be enriched. We put the emphasis on this property of ERW in conditions of exposure of the organism to high external temperature as a stress factor. The facts supporting our assumptions indicated that ERW's antioxidant action would alter the organism's ability to reduce oxidative stress and, consequently, its thermotolerance based on the activity of glutathione reductase in the serum of white laboratory rats.

## MATERIAL AND METHODS

### Experimental model

The Macedonian Center for Bioethics approved the Manual for the Care and Use of Laboratory Animals, which was followed in all experimental operations. The protocols were approved by the University of St. Cyril and Methodius "Animal Ethics Committee" in Skopje in accordance with the guidelines for animal-based biomedical research published by the Council of International Organizations for Medical Sciences. The European Commission Welfare Directive 86/609/EEC guidelines' instructions for the application of anesthetics were followed.

As an experimental model, white laboratory rats of the female Wistar strain, with a body weight of 180 to 220 grams, were used, divided into three groups (15 animals each,  $n = 45$ ) for applying the appropriate treatment. During the experiment, the animals were kept at a room

temperature of  $20 \pm 2$  °C, with a light regime of 12:12 hours. All animals included in the experiment were given standard laboratory food and water ad libitum.

The treated rats were divided into 3 different groups. The first group (CPM) consisted of rats that drank commercial mineral water, the second group of rats (TAD) drank electrochemically reduced water with pH = 9.4 (measured immediately after water activation), while the third group of rats (TAM) drank electrochemically reduced water (pH = 9.4) in which, after the activation of the water, aqueous solutions of ascorbic acid and glutathione were added, so that the final concentration of these biomolecules in the water was  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup> (c(AA) =  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>; c(GSH) =  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>). Water activation was done with an alkalizer from the company "Burbuliukas ir CO" LTD.

#### Experimental protocol

The three groups of rats in an experimental period lasting 21 days, were treated daily in the morning with appropriately modified natural water. During the designated time, the control group was given simply natural water. The other two groups received ionized water (ERW) and ionized water with added glutathione and vitamin C, respectively. This type of functional water was prepared in portions every three days at the Institute of Chemistry at the Faculty of Science and Mathematics in Skopje. Two milliliters of water per intragastral application were used. Samples were taken for specific parameter analysis on days 7, 14, and 21 of the therapy. Blood required for analysis on day 7 and day 14 was drawn from the tail of the rats and collected into appropriately marked eppendorf tubes. Blood serum for analysis was obtained after 5 minutes of centrifugation at 1500 rpm and it was frozen at -80 °C for the necessary analyses. Five hours after receiving the respective treatment on the 21st day, the animals of the respective groups were exposed to a hyperthermic environment until reaching the stage of secondary hyperthermia (body temperature of 43 °C). The exposure was performed individually in air-conditioned chambers at  $40 \pm 1$  °C for a duration of 80 minutes. Rectal temperature was also monitored during the hyperthermic exposure. Body temperature was measured every 20 minutes, and 10 minutes after the last measurement the animals were sacrificed by subcutaneous application of 3 ml of thiopental. Blood was taken from the abdominal aorta. The resulting blood serum was further aliquoted and frozen at -80 °C until further analyses.

#### Analytical statistics

The experiment's results were statistically analyzed using the statistical program InStat. The data is shown as standard deviation (SEM) and mean values. A one-way analysis of variance (ANOVA) was employed to evaluate the impact of every individual alkaline water treatment, along with the inclusion of GSH and vitamin C in the same, in conjunction with the experimental model's exposure to hyperthermia. A statistically significant difference was found while comparing three different groups as well as within a single group. Repeated measures ANOVA was utilized to evaluate the significance of changes across rat groups as a function of time, whilst ordinary ANOVA was used to compare animal groups. Significant changes were indicated by p 0.001 values.

#### Determination of glutathione reductase (GR) activity

Reduced glutathione is produced from oxidized glutathione by the action of glutathione reductase. This enzyme allows cells to maintain adequate levels of reduced glutathione.

#### Principle of the method

Glutathione reductase activity was determined in blood plasma samples and tissue homogenates. The rate of oxidation of NADPH with the participation of GSSG as a cofactor and at a temperature of 30 °C was used as a standard measure of GR activity (Racker, 1955).

#### Test procedure

The reaction system contains: 1mM GSSG, 0.1mM NADPH, 0.5mM EDTA, 100mM potassium phosphate buffer, pH 7.5 and an appropriate amount of sample. Absorption was monitored at a wavelength of 340 nm and 11 readings were taken for each sample at 10 s intervals, with an initial delay of 10 s. A unit of glutathione reductase activity was defined as the oxidation of 1 µmol of NADPH in 1 minute. Specific activity was expressed as U/mg protein.

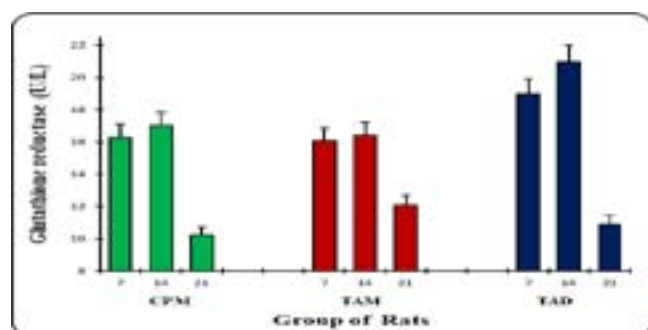
direction of a curve

$$\text{GR activity (U/mg)} = \frac{\text{direction of a curve}}{0,5433 \cdot 6220 \cdot (\text{mg/m protein}) \cdot 106}$$

## RESULTS

Graph 1 presents our research's findings regarding the effects of treating with ionized water, both without and with the addition of the proper antioxidants, and the acute hyperthermic exposure that was added on the 21st day of treatment on the activity of glutathione reductase in blood serum.





Graph 1. Glutathione reductase activity in blood serum

Legend: CPM – control group treated with natural water; TAM – group treated with ionized water; TAD – group treated with ionized water with added glutathione and vitamin C

Table 1. Results of the statistical analysis of data on the activity of GR in serum

Compared groups		Results	
CPM 7	vs	CPM 14	$p < 0.05$ No
CPM 7	vs	CPM 21	$p < 0.001$ ***
CPM 14	vs	CPM 21	$p < 0.001$ ***
TAM 7	vs	TAM 14	$p < 0.05$ No
TAM 7	vs	TAM 21	$p < 0.001$ ***
TAM 14	vs	TAM 21	$p < 0.001$ ***
TAD 7	vs	TAD 14	$p < 0.01$ **
TAD 7	vs	TAD 21	$p < 0.001$ ***
TAD 14	vs	TAD 21	$p < 0.01$ **
CPM 7	vs	TAM 7	$p > 0.05$ No
CPM 7	vs	TAD 7	$p > 0.05$ No
CPM 7	vs	TAD 21	$p < 0.01$ **
CPM 14	vs	TAM 14	$p < 0.01$ **
CPM 14	vs	TAD 14	$p < 0.001$ ***
TAM 14	vs	TAD 14	$p > 0.05$ No
CPM 21	vs	TAM 21	$p > 0.05$ No
CPM 21	vs	TAD 21	$p > 0.05$ No
TAM 21	vs	TAD 21	$p > 0.05$ No

All three groups in terms of the appropriate treatment that each of them individually received and the time of its application show a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) in CPM 7 and CPM 21 in GR activity; also, CPM 14 and CPM 21 show a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) in GR activity. There is a statistically significant difference in GR activity ( $p < 0.001$ ) between TAM 7 and TAM 21. Additionally, there is a statistically significant difference in GR activity ( $p < 0.001$ ) between TAM 14 and TAM 21. GR activity was significantly ( $p < 0.001$ ) decreased in all three groups following acute hyperthermic exposure.

## DISCUSSION

In both experimental animals and humans, exposure to heat stress (HS) causes cellular and systemic reactions (8). Reactive oxygen and nitrogen species (RONS), which are produced by a variety of endogenous and exogenous processes, and antioxidant defenses, which are composed of both endogenous and exogenous molecules that protect biological systems from the toxicity of free radicals, are

out of balance, and this leads to oxidative stress (9).

There is a connection between oxidative stress and several illnesses. Electrolyzed-reduced water, or ERW, may lower oxidative stress and boost antioxidant capacity, according to certain hypotheses. (10). The water that is produced near a cathode during electrolysis is called electrochemically reduced water (ERW), and it has an alkaline pH, richly dissolved hydrogen, and a small amount of platinum nanoparticles. ERW may lower oxidative stress and boost antioxidant capacity, according to certain hypotheses (11). Rather than the concentration of dissolved hydrogen gas, the efficacy of ERW was determined using pH and ORP. In fact, until the year 2007, when the benefits of H<sub>2</sub> therapy were first established beyond a reasonable doubt, the majority of these preliminary investigations did not disclose the concentration of the dissolved hydrogen gas (12). As an antioxidant, glutathione (GSH) guards against reactive oxygen species like peroxides and free radicals that could harm vital cell components. By lowering the sulphhydryl groups of hemoglobin, membrane proteins, and potentially oxidized enzymes, GSH may also help preserve the integrity of the red cell. Detoxification of low hydrogen peroxide levels is one of glutathione's key roles in red blood cells. Glutathione has a direct role in retaining exogenous antioxidants like vitamins C and E in their reduced (active) forms and in the neutralization of free radicals and reactive oxygen molecules. Enzymatic activity suffered as a result of the harmful effects of heat stress. Reduced GSH concentrations in animal tissues decrease in response to various forms of stress (3).

The reduced levels of GSH during extended exposure to temperature stress suggest that the antioxidant was used more than it might have been during heat stress, either to scavenge free radicals or to work in conjunction with other enzymes. Glutathione is typically produced by the liver and subsequently extracted from the plasma by the kidney-primarily located enzyme transpeptidase. As a result, several physiological states can have an impact on glutathione (13). GSH is thought to be a necessary cofactor for several antioxidant and detoxifying enzymes. Other antioxidants like tocopherols and ascorbate are also renewed in part by GSH (14). The primary antioxidant defense mechanism of the organism is the glutathione reductase/glutathione peroxidase (GR/GP) system, which keeps the level of free radical activity constant. Because the GR/GP system is active in mammalian cells, the primary source of hydroxyl radicals, hydroperoxides and peroxides, are detoxified. One enzyme that is thought



to be a part of the body's natural antioxidant defense mechanism is glutathione reductase (15).

According to the results we obtained from our research, GR showed a decrease in activity in view of hyperthermic exposure in blood serum. All three groups in relation to the appropriate treatment that each group individually received and in relation to the time of its application show a statistically significant difference in the activity of GR in CPM 7 and in CPM 21; also, CPM 14 and CPM 21 show a statistically significant difference in the activity of GR, whereby on the 21st day we have a decrease in the activity of GR. Both TAM 7 and TAM 21 showed a statistically significant difference in GR activity, as did TAM 14 and TAM 21. Acute hyperthermic exposure caused a significant decrease in GR activity in all three groups.

## CONCLUSION

Upon treatment with ionized water (ERW) enriched with glutathione and vitamin C during hyperthermic stress, it was observed that the levels of glutathione redox cycle (GR) enzymes had decreased in the blood serum.

## REFERENCES

1. Ibtisham, F., Zhao, Y., Nawab, A., Liguang, H., Wu, J., Xiao, M., Zhao, Z. and An, L. (2018). The Effect of High Temperature on Viability, Proliferation, Apoptosis and Antioxidant Status of Chicken Embryonic Fibroblast Cells. *Brazilian Journal of Poultry Science* Vol. 20 (3) 463-470.
2. Franceschelli, S., Pia Gatta, D. M., Pesce, M., Ferrone, A., Patruno, A., de Lutiis, M. A., Grilli, A., Felaco, M., Croce, F. and Speranza, L. (2016). New Approach in Translational Medicine: Effects of Electrolyzed Reduced Water (ERW) on NF- $\kappa$ B/iNOS Pathway in U937 Cell Line under Altered Redox State. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1461
3. Ridwan, R. D., Wuliastuti, W. S., Setijanto, R. D. (2017). Effect of electrolyzed reduced water on Wistar rats with chronic periodontitis on malondialdehyde levels. *Dent. J. Majalah Kedokteran Gigi*; 50(1): 10-13
4. Polonikov, A. (2020). Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect. Dis.* 6, 1558-1562
5. Kazmierczak-Baranska, J., Boguszewska, K., Adamus-Grabicka, A. and Bolesław T. Karwowski, B. T. (2020). Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients*, 12, 1501; doi:10.3390/nu12051501
6. Vašková, J., Kocan, L., Vaško, L. and Perjési, P. (2023). Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*, 28, 1447.
7. Brzozowa-Zasada, M., Piecuch, A., Bajdak-Rusinek, K., Michalski, M., Klymenko, O., Matysiak, N., Janelt, K., Czuba, Z. (2024). Glutathione Reductase Expression and Its Prognostic Significance in Colon Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 16;25(2):1097. doi: 10.3390/ijms25021097.
8. Gupta, A., Chauhan, N.R., Singh, A., Chowdhury, D., Meena, R.C., Chakrabarti, A., Ganju, L., Kumar, B., and Singh, S.B. (2019) Heat Induced Oxidative Stress and Aberrations in Liver Function Leading to Hepatic Injury in Rats. *Defence Life Science Journal*, Vol. 04, No. 01.
9. Di Carlo, E. and Sorrentino, C. (2024). Oxidative Stress and Age-Related Tumors. *Antioxidants*, 13, 1109. <https://doi.org/10.3390/antiox13091109>
10. Choi, Y. A., Lee, D. H., Cho, D. Y. and Lee, Y. J. (2020). Outcomes Assessment of Sustainable and Innovatively Simple Lifestyle Modification at the Workplace-Drinking Electrolyzed-Reduced Water (OASIS-ERW): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants* 9, 564; doi:10.3390/antiox9070564
11. Hamasaki, T., Harada, G., Nakamichi, N., Kabayama, S., Teruya, K., Fugetsu, B., Gong, W., Sakata, I. and Shirahata, S. (2017). Electrochemically reduced water exerts superior reactive oxygen species scavenging activity in HT1080 cells than the equivalent level of hydrogen-dissolved water. *PLoS ONE* 12(2): e0171192. doi:10.1371/journal.pone.0171192
12. LeBaron, T. W., Sharpe, R. and Ohno, K. (2022). Electrolyzed-Reduced Water: Review I. Molecular Hydrogen Is the Exclusive Agent Responsible for the Therapeutic Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 14750
13. Habeeb, A. A. (2018) Oxidative Stress in Animals Exposed to Different Stressful Conditions. *Int J Nutr Sci* Vol.3 (2)
14. Ahmadvand, H., Babaeenezhad, E., Nasri, M., Jafaripour, L. and Khorramabadi, R. M. (2019). Glutathione ameliorates liver markers, oxidative stress and inflammatory indices in rats with renal ischemia reperfusion injury. *J Renal Inj Prev*; 8(2): 91-97.
15. Boriskin, P., Gulenko, O., Devyatkin, A., Karimova, R., Leonov, V. and Pavlova, O. (2020). Correlation of the distribution of antioxidant enzyme concentrations in blood serum and heart tissue in rats. *BIO Web of Conferences* 17, 00234. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20201700234>

# A STATISTICAL REVIEW OF BLOOD DONATION FREQUENCY DURING THE PRE LOCKDOWN PERIOD, THE LOCKDOWN AND AFTER THE LOCKDOWN PERIOD IN THE TRANSFUSION INSTITUTE OF TETOVO, NORTH MACEDONIA

Ekrem Ismani<sup>1,4</sup>, Ilber Besimi<sup>3,4</sup>, Edona Ismani-Xhemaili<sup>1,4</sup>, Vegim Zhaku<sup>4,2</sup>, Luljet Ismaili Rexhepi<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Transfusion Skopje-Tetovo Regional Center

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Clinical Hospital of Tetovo

<sup>3</sup>Department of Surgery, Clinical Hospital of Tetovo

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, University of Tetovo

\*Corresponding Author: e-mail: ekrem.ismani@unite.edu.mk

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 263-266

## ABSTRACT

Blood donation has remained a challenge in developing countries, like North Macedonia. We decided to analyze the statistical data from the blood transfusion institute in Tetovo during the pre lockdown period (2015-2020), during the lockdown (2020-2021) and post lockdown period (2022) and see how the lockdown affected the blood donations in this region. There were used data from in-service and out-of-service blood donation diaries, derived from the service of the institute of transfusion medicine in Tetovo, as well as questionnaires that provides a reliable anamnesis for the recruitment of blood donors. Part of this study were 15935 blood donors. Data were collected from January 1st, 2015 to December 31st, 2022. The frequency of the results of the data derived from the research that was calculated with Microsoft Excel version 2019. From the obtained results the recent study shows an increased wave of donors starting in times of the pandemic with Covid-19 in contrary to the pre-lockdown years 2015-2019. However the results show an unchanged percentage of the female blood donors, which was lower than the one of male donors. In conclusion there is need to adopt innovative ideas, as well as to employ advocacy and novel campaigns to increase the trend towards blood donation in Tetovo, North Macedonia.

Keywords: Transfusion, blood donation, pandemic, management.

## INTRODUCTION

Blood transfusion is the process of receiving blood to an individ from another individ (donor). It is an extremely safe procedure that can save millions of lives worldwide. Some of the main indications for blood transfusion are anemia, thalassemia, cancer, and trauma [1].

The World Health Organization (WHO) has always emphasized that the blood transfusion organization should be part of the healthcare system and independently

monitor the blood donation process [2]. According to a WHO report, annually, approximately 112.5 million blood donations are conducted worldwide [3], which indicates the importance of monitoring blood donation systems.

North Macedonia, is a landlocked country in Southeast Europe. It shares land borders with Kosovo[e] to the northwest, Serbia to the north, Bulgaria to the east, Greece to the south, and Albania to the west. It constitutes approximately the northern third of the larger geographical region of Macedonia. Skopje, the capital

and largest city, is home to a quarter of the country's 1.83 million people.[4]

Societies require prosocial actions by individuals—especially during a crisis. Indeed, individuals are willing to help during disasters, for example, after the 2004 tsunami [5] or September 11, 2001 [6]. Prosocial engagement may even exceed need during disasters in the short term [7], especially as many new donors register [8]. However, a pandemic like COVID-19 is crucially different to other crises. First, contrary to other crises, it has the potential to affect every individual. While in the event of a disaster individuals are likely to feel privileged compared to affected victims, their sense of personal moral obligation to help others might decrease when they themselves are affected by the crisis. But in the results we obtained, we can see an increased wave of blood donations during Covid-19.

## AIM

Based on the fact that blood donation has remained a challenge in developing countries, like North Macedonia. We decided to analyze the statistical data from the blood transfusion institute in Tetovo during the pre lockdown period (2015-2020), during the lockdown (2020-2021) and post lockdown period (2022) and see how the lockdown affected the blood donations in this region.

## MATERIAL AND METHODS

There were used data from in-service and out-of-service blood donation diaries, derived from the service of the institute of transfusion medicine in Tetovo, as well as questionnaires that provides a reliable anamnesis for the recruitment of blood donors. Part of this study were 15935 blood donors. Data were collected from January 1st, 2015 to December 31st, 2022. The frequency of the results of the data derived from the research was calculated with Microsoft Excel version 2019.

## RESULTS

From the summarized data there was a total of 1947 donors in year 2015, 1650 in year 2016, 1542 in year 2017, 1926 in year 2018, 1780 in year 2019, 2228 in year 2020, 2448 in year 2021, 2414 in year 2022.

It is worth noting that unlike Zambia where the University Teaching Hospitals (UTH) houses the Lusaka Provincial Blood Transfusion Centre (LBTC). The LBTC collects

blood in two main ways: through mobile outreach (in schools, colleges, and universities) and at the fixed site (walk-in donors and family members of in-patients). Before the COVID-19, the centre collected approximately 90% of blood from mobile outreach and 10% from the fixed site. First-quarter of 2020 [mean = 2172, SD = 768; Range: 264-4080] compared to the 2019 [mean = 3446, SD = 703; Range: 1700-5192], even though this decrease is not statistically significant ( $p = 0.50$ ). The target for the first quarter of 2019 was 11,250 units of blood, but 10,338 (91.9%) was collected. In the 2020 first quarter, the target was 18,750, and only 6,516 units (34.7%) was collected, way below the target. Interestingly, it occurred around February and March when people knew of COVID-19 as shown in Figure 11.

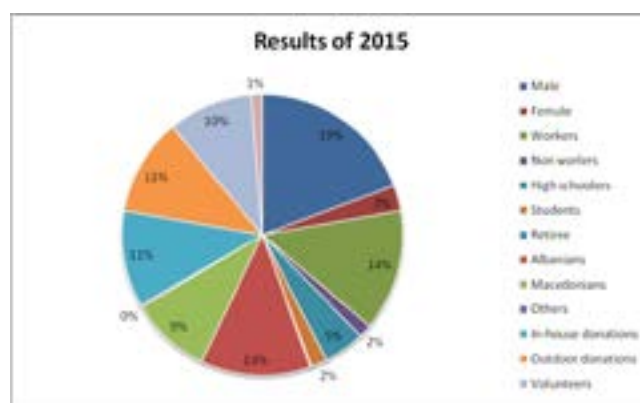


Fig.1.Results of 2015

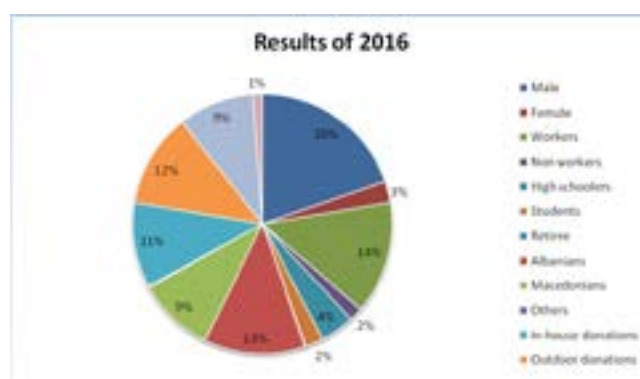


Fig.2.Results of 2016

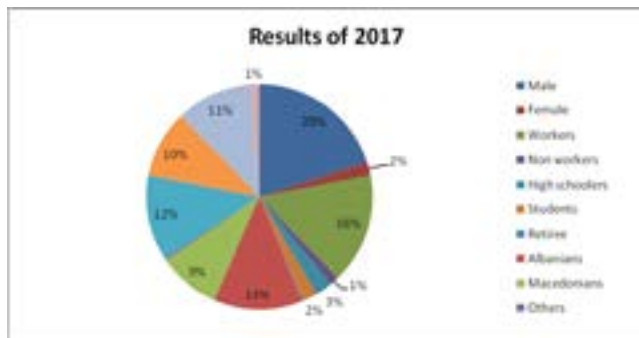


Fig.3.Results of 2017

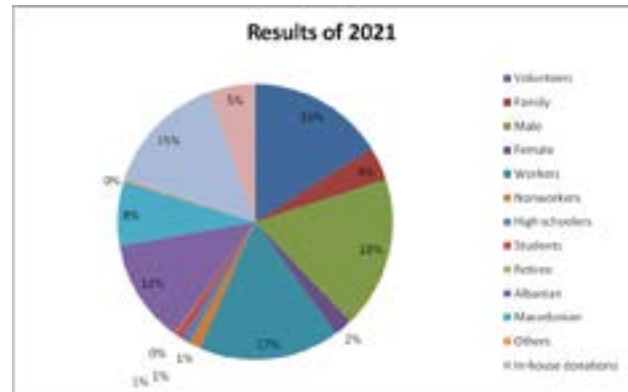


Fig.7.Results of 2021

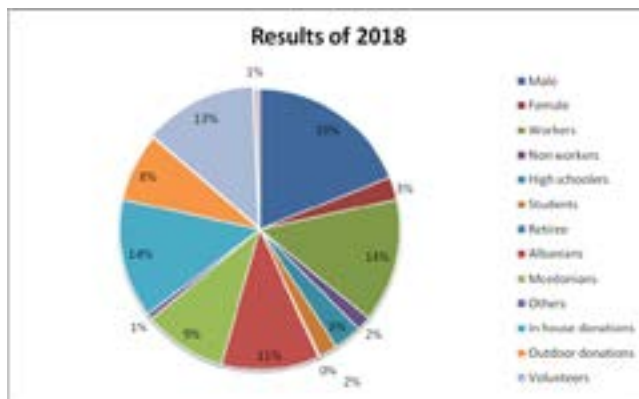


Fig.4.Results of 2018

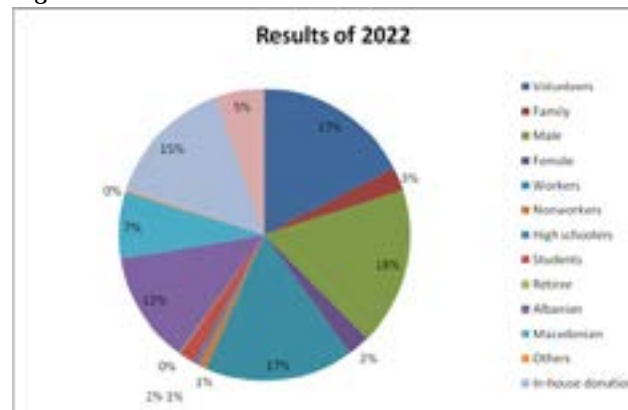


Fig.8.Results of 2022

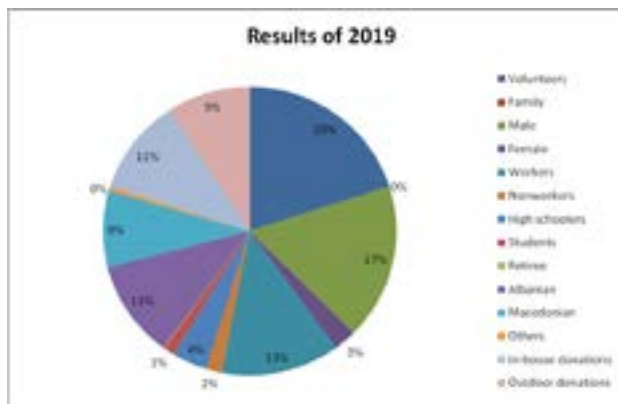


Fig.5.Results of 2019

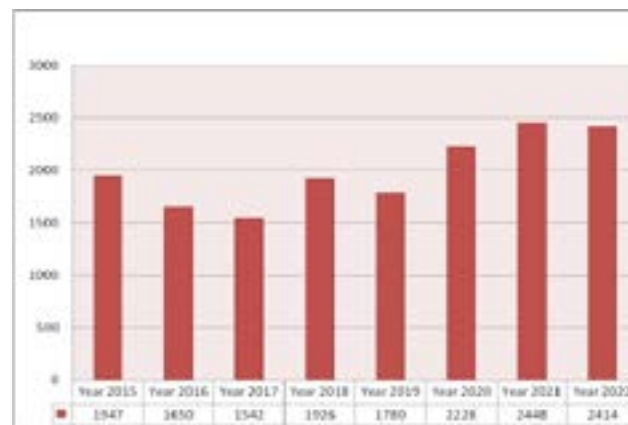


Fig.9.Results from 2015-2022

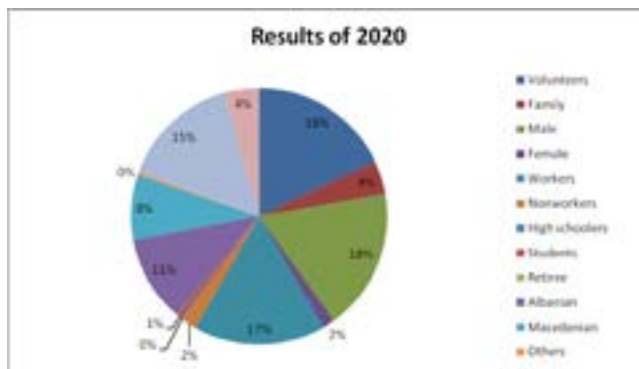


Fig.6.Results of 2020



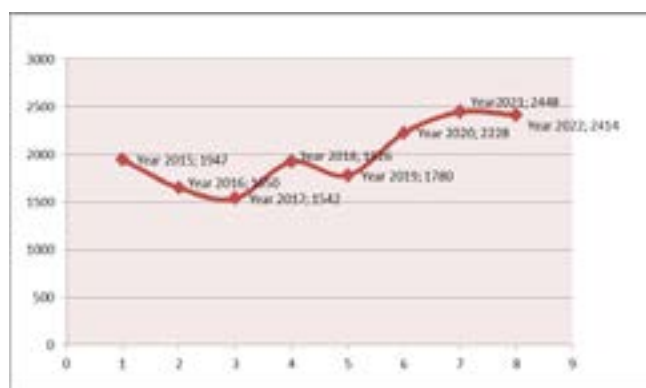


Fig.10.Results from 2015-2022

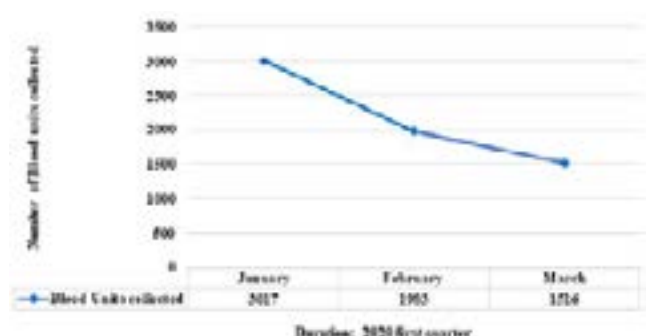


Fig.11.2019-2020 Blood donations in Zambia during the first quarter of 2020 from of the pandemic.

## CONCLUSION

From the obtained results the recent study shows an increased wave of donors starting in times of the pandemic with Covid-19 in contrary to the pre-lockdown years 2015-2019. However the results show an unchanged percentage of the female blood donors. In conclusion there is need to adopt innovative ideas, as well as to employ advocacy and novel campaigns to increase the trend towards blood donation in Tetovo, North Macedonia.

## REFERENCES

1. Cheraghali A. Overview of blood transfusion system of Iran: 2002-2011. *Iran J Public Health*. 2012;41:89-93.
2. Gharehbaghian A. Introduction of a program for voluntary blood donations in Iran (blood transfusion status in Iran). *ISBT Sci Ser*. 2012;7:183-187.
3. Rigas AS, Pedersen OB, Erikstrup C, Hjalgrim H, Ullum H. Blood donation and iron deficiency. *ISBT Sci Ser*. 2017;12:142-147.
4. "Basic Facts". North Macedonia, Ministry of Foreign Affairs. Archived from the original on 16 November 2008.
5. Feeny S, Clarke M. What determines Australia's re-

sponse to emergencies and natural disasters? *Aust Econ Rev*. 2007;40(1): 24-36.

6. Dariotis J, MacPherson J, Bianco C. America's blood centers and the gift relationship. *Transfusion*. 2001;41(10): 1181-1184. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41101181.
7. Hess JR, Thomas MJG. Blood use in war and disaster: Lessons from the past century. *Transfusion*. 2003;43(11):1622-1633. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00576.
8. Spekman MLC, Ramondt S, Quee FA, Prinsze FJ, Huis in't Veld EMJ, van den Hurk K, et al. New blood donors in times of crisis: Increased donation willingness, particularly among people at high risk for attracting SARS-CoV-2. *Transfusion*. 2021;61(6): 1822-1829. doi: 10.1111/trf.16334.
9. Kasanga Maisa, Mudenda Steward, Gondwe Theodore, Chileshe Misheck, Solochi Benjamin and Wu Jian. "Impact of COVID-19 on blood donation and transfusion services at Lusaka provincial blood transfusion centre Zambia" *Pan Afr Med J*. 2020; 35(Suppl 2): 74.



# CANCER STEM CELL RELATED MARKER CD44 IN LOW GRADE ENDOMETRIAL CANCER

Marija Joksimovic<sup>1</sup>, Nikola Jankulovski<sup>2</sup>, Gordana Petrusavska<sup>3</sup>, Igor Aluloski<sup>1</sup>, Mile Tanturovski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University clinic of Gynecology and Obstetrics, Skopje,

<sup>2</sup>University clinic of abdominal surgery, Skopje,

<sup>3</sup>Institute of Pathology, Skopje

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 267-273

## ABSTRACT

**Background:** Endometrial cancer (EC) is the most prevalent gynecological malignancy, traditionally classified into type 1 (estrogen-dependent, low-grade) and type 2 (high-grade, aggressive). While histological parameters serve as prognostic indicators, their reproducibility is limited, prompting interest in genetic and molecular classifications. CD44, a transmembrane glycoprotein involved in cell adhesion and migration, has been identified as a potential marker for cancer stem cells (CSCs) in various malignancies, including EC. **Objective:** This study aims to evaluate the immunohistochemical expression of cluster of differentiation (CD44) in low-grade endometrial cancer and its correlation with clinicopathological characteristics. **Methods:** A prospective study involving 40 patients with low-grade EC diagnosed and treated at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje was conducted. Immunohistochemical analysis assessed CD44 expression in paraffin-embedded samples from curettage material. Tumors were staged according to FIGO classification, and various clinicopathological parameters were recorded. **Results:** High CD44 expression was observed in 15% of cases. The cohort's mean age was 61.5 years, with an average BMI of 32.59 kg/m<sup>2</sup>. High CD44 expression significantly correlated with lower endometrial thickness ( $p=0.036$ ). No significant associations were found between CD44 expression and key prognostic factors such as disease stage, lymphovascular invasion, or myometrial invasion, although all cases with high CD44 expression were in stage I disease. **Conclusion:** Most patients with low-grade endometrial cancer exhibited low CD44 expression, suggesting its role in tumor biology and treatment strategies. Further research is needed to elucidate CD44's significance in endometrial cancer progression and its potential as a prognostic marker.

**Key words:** endometrial, cancer, CD44

## INTRODUCTION

The most prevalent type of gynecological cancer is endometrial cancer (EC). Bokhman (1983) distinguished between two clinicopathologic types of EC based on the disease's prognosis, pathologic characteristics, and endocrine and metabolic influences. These ECs are type 1, which make up roughly 70% of all ECs and

are the focus of our study. They have a lower grade, primarily endometrioid histology, and are estrogen dependent. Compared to type 2 ECs, they have less myometrial invasion (5 year survival >85%). A variety of high-grade tumors with clinically aggressive histologies (serous, clear cell) make up type 2 ECs. The prognosis for these patients is worse. Despite being linked to the prognosis of endometrial cancers, histological type and

other clinicopathological parameters (FIGO stage and histological grade) have a comparatively low reproducibility 3-5, which results in imprecise findings in clinical trials and consequently, insufficient or excessive treatment of C patients. Over the past ten years, there has been an increase in the number of studies examining prognostic factors like histopathological type, histological grade, lymphovascular involvement and disease stage. Research on genetic carcinogenesis, such as molecular changes intended to offer a new prognostic classification, is focused on genetic carcinogenesis due to the low reproducibility of the above mentioned prognostic factors. In cases of advanced disease, the necessity of adjuvant therapy becomes more apparent. However, a number of pathologic features in patients with early-stage disease establish whether a patient requires adjuvant therapy and is at low, intermediate, or high risk of recurrence. Majority of this factors are poorly reproducible. The new molecular classification offers a new reclassification according to prognostic groups, and hence de-escalation, i.e. escalation of therapy, and also opens new horizons for targeted therapy.<sup>6</sup> In addition to the so-called classical oncology therapy in an adjuvant or neoadjuvant setting, which includes radiotherapy and chemotherapy, new drugs have also been developed among which are the immune checkpoint inhibitors, namely pembrolizumab, approved by the FDA for use in mismatch repair deficient (MMRd)/ microsatellite instable (MSI-high), while the same in combination with an angiogenesis inhibitor (Lenvatinib) is indicated in the group of endometrial cancers that are microsatellite stable (MSS)/mismatch repair proficient (MMRp). But because tumor resistance has grown, researchers are still looking for novel treatment strategies that could greatly enhance the prognosis of patients with advanced or recurrent endometrial cancer (EC).<sup>7</sup> The theory for cancer stem cell (CSC) is one of the most intriguing strategies for overcoming drug resistance. The idea of clonal evolution, which posits that neoplasms arise through the repeated spread of pre-existing somatic mutations, has historically dominated oncology research.<sup>8</sup> The evidence for clonal heterogeneity of tumors leading to drug resistance is challenged by this idea.<sup>9</sup> The CSC theory (cancer stem cell theory), which states that tumors are composed of cells in different stages of maturation, including CSCs, is supported by a growing body of scientific data. The entire population of cellular neoplasms, including their heterogeneity, treatment resistance and invasiveness, is caused by CSCs, which are stem-like cells that have

developed an oncogenic mutation and the ability to self-renew and differentiate.<sup>10</sup>

The presence of CSCs has been confirmed in several different types of tumors including breast tumors, colorectal malignancies, prostate, central nervous system cancers, melanomas and sarcomas. During the last decades, attempts have been made to create several therapeutic strategies targeting CSCs. These include positive examples of targeted therapies for acute leukemia, sonidegib in basal cell carcinomas and imatinib targeting a signaling pathway that drives growth in gastrointestinal stromal tumors (GIST).<sup>10</sup> Different molecules have been studied as markers of origin (cancer stem cells) in endometrial cancer. Among them, cluster of differentiation 44 (CD44) represents transmembrane proteins, an adhesion molecule, which is involved in the processes of invasion and metastasis and is proposed as a marker for CSC in EC.<sup>11,12</sup>

The aim of the research is to determine the degree of immunohistochemical expression of CD44 in low-grade endometrial cancer and to examine the relationship with the clinicopathological characteristics of the disease and of the patients.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

The study was designed as a prospective, prognostic, cohort, interventional study. It included 40 patients with low-grade endometrial cancer diagnosed and operated on at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Skopje in collaboration with the Institute of Pathology, Skopje, in 2023. The patients were informed and signed an informed consent to enter the study. After obtaining the histopathological diagnosis, the CD44 expression was determined immunohistochemically (IHC) on the endometrial curettage material. All patients underwent hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and sentinel pelvic lymph node biopsy. Exclusion criteria were high-grade endometrial cancer, presumed II-IV stage disease preoperatively or high ASA score. After the surgical treatment, the tumors were histopathologically analyzed at the Institute of Pathology, Skopje and staged according to the FIGO classification (FIGO 2018). Clinicopathological variables (age, body mass index (BMI), endometrial thickness assessed by ultrasound, menopausal status, parity, presence of arterial hypertension, diabetes, FIGO stage, lymphovascular and

myometrial invasion) were obtained from the medical history and pathology report.

#### Immunohistochemical analysis

Microscopic diagnosis of low-grade endometrial adenocarcinoma was made on paraffin sections from delivered curettage material. After 24 hours of fixation, the samples were processed in an automatic tissue processor, and then from the same prepared in paraffin molds. 4-5 micron sections were prepared on an automatic rotary microtome and stained with basic histological staining Hemalun&Eosin. Immunohistochemical analysis was performed on the same material to determine CD44 expression. Monoclonal antibody CD44 (Phagocytic Glycoprotein-1) clone DF1485 (Agilent Technologies, CA, USA) was used for detection of expression at a dilution of 1:50.

#### Immunohistochemical scoring

The immunohistochemistry score (IHS) was calculated for each case individually. The percentage of positively stained epithelial cells was scored as 0-0%, 1 (1-10%), 2 (11-25%), 3 (26-50%), 4(>50%). The expression intensity was categorized into 3 groups: 1 (weak), 2 (moderate), 3 (strongly positive). We obtained the final score by multiplying the two scores, after which we made a dichotomous division of cases with low (for those with a score <10) and high score (score >10).

## RESULTS

Immunohistochemical analysis for cluster of differentiation 44 (CD44), showed a high level of CD44 expression obtained by scoring in 6 cases (15%), while a low score was found in 34 (85%).

The results showed that the mean age of the study patients was 61.5 years (minimum 45 - maximum 82). Among them, the average body mass index (BMI) was 32.59 kg/m<sup>2</sup> ± 6.9 kg/m<sup>2</sup> (19-53). Thirty-three (82.5%) of the patients were postmenopausal, while 7 patients were in the reproductive period and perimenopause (17.5%). Positive anamnestic information about abnormal vaginal bleeding was given by 36 (90%) of the respondents. A positive family history of gynecological, colorectal and breast cancer was obtained in 25% of the patients (10 patients). Parity analysis showed that most of the patients had ≤2 children (70%), while 30% (12 respondents) had >2 children. Thirty-one patients (77.5%) had arterial hypertension, including one with cerebrovascular event

(2.5%) and one patient with aortic aneurysm (2.5%). 16 patients (40% of the respondents) had diabetes mellitus.

The initial diagnostic ultrasound evaluation of endometrial thickness showed that the average thickness measured in millimeters (mm) was 15.72±6.7(min 6- max 36). The stratification of the endometrial thickness by groups, in the group ≤ 20 mm and the group > 20 mm, allocated 31 patients (77.5%) and 9 (22.5 %), respectively.

The distribution by stages showed the following results: 18 (45%), 13 (32.5%), 3 (7.5%), 6 (15%) were in IA, IB, II and IIIC stage respectively. Regarding the grade, 19 (47.5%) belonged to grade 1, while 21 patients (52.5%) had grade 2 endometrial cancer. The histopathological analysis of myometrial invasion showed that myometrial invasion below 50% was recorded in 18 patients (45%), while 32 patients (55%) had myometrial invasion above 50%. Lymphovascular invasion was determined in 15 patients (37.5%). Twenty-five patients had no lymphovascular invasion (62.5%).

Patients with high CD44 expression were not significantly younger on average than patients with low expression (59.5 ± 4.2 vs 61.4 ± 9.5, p=0.63), had a non-significantly higher average BMI (35.33 ± 3.6 vs 32.09 ± 7.3 kg/m<sup>2</sup>, p=0.3) and had a significantly lower average thickness of the endometrium (10.50 ± 2.1 vs 16.65 ± 6.8 mm, p=0.036). These patients had often grade 2 endometrial cancer (66.67% vs 50%, p=0.66), more than 2 children born (50% vs 26.47%, p=0.34), were non-significantly more hypertensive than patients with low CD44 expression ( 83.33% vs 70.59%, p=0.45%), insignificantly less often had bleeding (83.33% vs 91.18%, p=0.49), insignificantly less often were diabetics (16.67% vs 44.12%, p=0.064). The prevalence of myometrial invasion >50% and lymphovascular invasion was similar in the high and low CD44score groups (50% vs 55.88%,p=0.1; and, 33.33% vs 38.24%,p=1.0 respectively). The stage at which the disease was diagnosed did not differ significantly depending on the expression of CD44 (p=0.1), although in the higher stages of the disease (stage II and III) no cases with high expression were registered.

We present a table summarizing the distribution of results based on CD44 expression levels, including frequencies and levels of significance:

Table 1. This table summarizes the key findings from the study, allowing for a clear comparison between low and high CD44 expression groups across various clinical parameters.

Variable		CD 44 expression			p-level
		low	high		
Age (years)	mean $\pm$ SD		61.4 $\pm$ 9.5	59.5 $\pm$ 4.2	p=0.63
	min- max		45 – 82	54 – 64	
Grade	1	19	17 (50.0)	2 (33.33)	p=0.66
	2	21	17 (50.0)	4 (66.67)	
Myometrial invasion	MI < 50%	18	15 (44.12)	3 (50)	p=1.0
	MI > 50%	22	19 (55.88)	3 (50)	
Lymphovascular invasion	yes	15	13 (38.24)	2 (33.33)	p=1.0
Stage	I A	18	15 (44.12)	3 (50)	p=0.1
	I B	13	11 (32.35)	3 (50)	
	II	3	3 (8.82)	0	
	III C1	6	5 (14.71)	0	
BMI(kg/m2)	mean $\pm$ SD		32.09 $\pm$ 7.3	35.33 $\pm$ 3.6	p=0.3
	min- max		19 – 53	30 – 40	
Endometrial thickness (mm)	mean $\pm$ SD		16.65 $\pm$ 6.8	10.50 $\pm$ 2.1	*p=0.036
	min- max		6 – 36	8 – 14	
Endometrium	$\leq$ 20	31	25 (73.53)	6 (100)	p=0.31
	> 21	9	9 (26.47)	0	
Parity	$\leq$ 2	28	25 (73.53)	3 (50)	p=0.34
	> 2	12	9 (26.47)	3 (50)	
Postmenopausal status	yes	33	28 (82.35)	5 (83.33)	p=1.0
Uterine bleeding	yes	36	31 (91.18)	5 (83.33)	p=0.49
Arterial hypertension	yes	29	24 (70.59)	5 (83.33)	p=0.45
	no	9	8 (23.53)	1 (16.67)	
	CVI	1	1 (2.94)	0	
	aneurism	1	1 (2.94)	0	
Diabetes melitus	yes	16	15 (44.12)	1 (16.67)	p=0.064
	no	23	18 (52.94)	5 (83.33)	
	missing	1	1 (2.94)	0	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); t(Student t-test)

\*sig p<0.05,

Notes:

- Frequencies are represented as counts (n) and percentages (%).

- p-values indicate the statistical significance of differences between low and high CD44 expression groups.

Mean values are shown with standard deviation ( $\pm$ ) where applicable.

## DISCUSSION

Endometrial cancer (EC) has emerged as a significant health concern, being the most common gynecological malignancy globally. The classification of EC into type 1 and type 2 provides a framework for understanding its biology and guiding treatment strategies. Type 1 EC, which is predominantly estrogen-dependent and characterized

by low-grade histological features, is the focus of this study. The role of different markers, particularly CD44, in the prognosis and treatment of low-grade EC is gaining traction, yet it remains inadequately explored.

CD44 is a cell surface glycoprotein that serves as a receptor for hyaluronic acid and is implicated in various cellular processes, including adhesion, migration, and

signaling. Its involvement in cancer stem cell (CSC) dynamics is particularly noteworthy, as CSCs are believed to contribute to tumor heterogeneity, recurrence, and resistance to therapy. Previous studies have identified CD44 as a potential marker for CSCs in numerous cancers, including colorectal and breast cancers. In the context of EC, CD44's role remains ambiguous, with conflicting reports regarding its expression and correlation with clinical outcomes. Several studies have suggested that CD44 may have a role in EC carcinogenesis. However the results are conflicting. Most studies reveal increased CD44 expression, although the patterns differ, often yielding contradicting results.

The CD44 gene promoter is activated by the K-ras oncogene product, which alters CD44 mRNA splicing.<sup>13,14</sup> Although an activating mutation in codons 12 or 13 of the K-ras proto-oncogene is not present in normal endometrium, it has been identified in 10–40% of endometrial carcinomas and 6–15% of atypical hyperplasia. According to these results, CD44 has an impact on early-stage EC oncogenesis, particularly in endometrial carcinomas that have undergone significant differentiation (well differentiated EC). We can therefore conclude that the CSC-related protein CD44 may play a role in the carcinogenesis of early-stage endometrial cancers and that its overexpression may help detect endometrial cancers early. According to published research, increased CD44 expression may be a poor prognostic indicator for EC (associated with deeper myometrial invasion, lymphovascular invasion, advanced stage and higher grade).<sup>15</sup> Other reports found no association between CD44 and disease stage, myometrial invasion, or LVSI.<sup>16</sup> In the Stokes study,<sup>17</sup> the absence of myometrial invasion was found to correlate significantly with CD44v6 expression. This could be a signal for malignancies with myometrial involvement, making it easier to qualify for lymphadenectomy before surgery. In contrast, Leblanc et al.<sup>18</sup> discovered that as the depth of myometrial invasion increased, CD44 expression also increased. Varied methodologies and limited patient groups could aid to these inconsistent results. According to our research, only 15% of low-grade endometrial cancer cases had high CD44 expression. This implies that there is low CD44 expression in most of these tumors, which could indicate a reduced number of cancer stem-like cells. To understand the potential prognostic value of CD44, an understanding of the relationship between its expression and tumor characteristics is required. According to previous research, advanced

disease features such as deeper myometrial invasion and lymphovascular involvement may be associated with high CD44 expression. However, our results did not demonstrate significant associations between CD44 expression and these key prognostic factors. Our analyzes showed that all cases of high expression were registered among patients with stage I disease. Although not significant, which may be due to the small sample, we did not register a case with high expression in the higher stages of the disease. This may indicate the hypothesized theory that CD44 expression declines with increasing tumor aggressiveness and invasion and metastasis processes, although the non-significance may be due to the small case series as mentioned above.

The predominance of low CD44 expression in our cohort raises important questions about the underlying biology of low-grade endometrial cancer. It may suggest that these tumors are less reliant on the mechanisms associated with CSCs for growth and invasion. Instead, they might be driven by other pathways or factors that are not yet fully understood. This finding aligns with the observation that low-grade tumors generally have a more indolent course and a better prognosis compared to high-grade tumors. Furthermore, the significant correlation between high CD44 expression and lower endometrial thickness may indicate that in the early stages of tumor development, before myometrial and lymphovascular invasion occur, CD44 expression is downregulated as the tumor begins to invade the surrounding tissue. This could suggest a potential shift in the tumor's microenvironment, influencing how cancer cells interact with their surroundings. Understanding these dynamics is crucial for developing targeted therapies and intervention strategies that can effectively address the unique characteristics of low-grade EC. Similar results have been obtained in other published studies.<sup>19</sup>

Despite the potential of CD44 as a prognostic marker, our study highlights the challenges associated with its clinical utility. The lack of significant associations with other established prognostic factors—such as FIGO stage, lymphovascular invasion, and myometrial invasion—suggests that CD44 expression alone may not be sufficient to inform treatment decisions. Moreover, the heterogeneity observed in CD44 expression patterns across different studies further complicates its role in endometrial cancer prognosis.

These inconsistencies could be attributed to variations in methodologies, patient populations, and tumor biology.



Future research should aim to standardize protocols for assessing CD44 expression and explore its interactions with other molecular markers. Such comprehensive analyses could elucidate the pathways through which CD44 contributes to endometrial cancer progression and resistance.

## CONCLUSION

The findings of this study indicate that the majority of patients with low-grade endometrial cancer exhibit low CD44 expression, suggesting that CD44 may play a limited role in the tumor's aggressive behavior in this subtype. Despite the known involvement of CD44 in cancer stem cell dynamics and its implications for tumor invasiveness, our results did not show significant correlations between CD44 expression and key prognostic factors such as disease stage, lymphovascular invasion, or myometrial invasion.

However, the observed association between high CD44 expression and lower endometrial thickness could indicate a specific context in which CD44 might influence early-stage tumor behavior. Of particular importance is the observation that all cases with high expression of CD44 are in stage I of the disease. These results highlight the complexity of EC biology and the need for further research to better understand the mechanisms by which CD44 and other markers may impact prognosis and treatment decisions. Ultimately, a deeper investigation into the role of CD44 in endometrial cancer could pave the way for more tailored therapeutic approaches, particularly in distinguishing between different risk profiles and guiding treatment strategies for patients with early-stage disease.

Conflict of Interest: None declared

## REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249;
2. World Health Organization GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018, 2018;
3. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e268-78;
4. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(6):874-81;
5. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 2013;26(12):1594-604;
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza M.R., et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016;27:16-41.
8. Greaves M, Maley C.C. Clonal evolution in cancer. *Nature.* 2012;481:306-313.
9. Wang T, Shigdar S, Gantier M.P., Hou Y, Wang L, Li Y, Shamaileh H.A., Yin W, Zhou S.F., Zhao X., et al. Cancer stem cell targeted therapy: Progress amid controversies. *Oncotarget.* 2015;6:44191-206.
10. Ito T, Zimdahl B., Reya T. aSIRting control over cancer stem cells. *Cancer Cell.* 2012;21:140-142
11. Mirantes C., Espinosa I., Ferrer I., Dolcet X., Prat J., Matias-Guiu X. Epithelial-to-mesenchymal transition and stem cells in endometrial cancer. *Hum. Pathol.* 2013;44:1973-1981.
12. Park J.Y., Hong D. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2019;25:123-130
13. M. Hofmann, W. Rudy, U. Günthert, S.G. Zimmer, V. Zawadzki, M. Zoller, R.B. Lichtner, P. Herrlich, H. Ponta, A link between ras and metastatic behavior of tumor cells: ras induces CD44 promote reactivity and leads to low-level expression of metastasis specific variants of CD44 in CREF cells, *Cancer Res.* 53 (1993) 1516-1521.
14. M. Inoue, Current molecular aspects of the carcinogenesis of the uterine endometrium, *Int. J. Gastrointest. Cancer* 11 (2001) 339-348.
15. Riana GM, Pelupessy NU, Qadar S, Miskad U, Zainuddin AA, Madya F, Lukas E. Association of high expression of CD44 in clinicopathological factors of endometrial cancer. *Minerva Obstet Gynecol.* 2023 Mar 13

16. M. Wojciechowski, T. Krawczyk, J. Smigielski, A. Malinowski, CD44 expression in curettage and postoperative specimens of endometrial cancer, *Arch.Gynecol. Obstet.* 291 (2015) 383–390.
17. G.N. Stokes, J.B. Shelton Jr., C.M. Zahn, B.S. Kendall, Association of CD44 isoform immunohistochemical expression with myometrial and vascular invasion in endometrioid endometrial carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 84 (2002) 58–61.
18. M. Leblanc, C. Poncelet, D. Soriano, F. Walker-Combrouze, P. Madelenat, J.Y. Scoazec, E. Darai, Alteration of CD44 and cadherins expression: possible association with augmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma, *Virchows Arch.* 438 (2001) 78–85.
19. Gun BD, Bahadır B, Bektas S et al (2012) Clinicopathological significance of fascin and CD44v6 expression in endometrioid carcinoma. *Diagn Pathol* 7:80

# DO WE REALLY NEED TRIPLE PHASE COMPUTED TOMOGRAPHY TO DETECT AND FOLLOW-UP LIVER METASTASES OF GIT(GASTROINTESTINAL TRACT) ORIGIN?

Gabriela Dimova<sup>1,2</sup>, Marija Karakolevska Ilova<sup>1,3</sup>, Antonio Gligorievski<sup>1,4</sup>, Saso Ivanovski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences, University Goce Delcev, Stip, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Department of Radiology, Clinical Hospital Shtip, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup>Department of Oncology, Clinical Hospital Shtip, Republic of North Macedonia

<sup>4</sup>Department of Radiology, University Clinic for surgical diseases "Sv. Naum Ohridski", Skopje, Republic of North Macedonia

[gabrielladimmova@gmail.com](mailto:gabrielladimmova@gmail.com)

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 274-280

## ABSTRACT

**Background/Aim:** Gastrointestinal tract malignancies account for over 25% of all cancer incidence worldwide. Radiologic imaging's goal is to detect them in early stage. Multidetector CT is considered as the preferred imaging modality for colorectal cancer staging and follow-up, providing a global one-session staging method.

**Methods:** We conducted a prospective study at the Department of Radiology, Clinical Hospital in Shtip, Republic of North Macedonia from januar 2023 till december 2023, in which we included 43 patients aged between 30-80 years old with primary tumors originating from the gastrointestinal tract and synchronous metastases in the liver. During the study, two CT examinations were performed. The first examination was done at the beginning of the disease diagnosis, and the second one followed a year later. Both examinations were performed with post-contrast series, in arterial, venous and late phase.

**Results:** At the first CT scan, liver metastases from GIT origin in relation to the density of computed tomography in the venous phase all changes were shown as hypodense. At the second CT scan in the venous phase 33 changes were shown as hypodense.

**Conclusion:** On the first CT examination, we obtained a 100% representation of liver metastases in the venous phase, while on the second CT examination taking into account the seven deceased patients, the percentage decreased to 84.9%. When it comes to imaging the liver and extrahepatic illness (both abdominal and thoracic), MDCT offers a significant benefit of "one-stop-shopping." This guarantees that MDCT will keep playing a significant part in screening and staging.

**Key words:** gastrointestinal tumors liver metastases, computed tomography, portal phase

## INTRODUCTION

Gastrointestinal (GI) tract malignancies account for over 25% of all cancer incidence worldwide and over 35% of all cancer-related fatalities in 2018, with an expected 4.8 million new cases and 3.4 million deaths worldwide. [1] The primary GI tract malignancies are stomach (with

about 1.0 million new cases in 2018), liver (840,000 cases), esophageal (570,000 cases), pancreatic (460,000 cases), and colon (1.8 million cases). While these conditions have some common risk factors, their etiologies and descriptive epidemiologic profiles are largely different.

Globally, the number of new cases and deaths from GI

cancers are expected to increase by 58% and 73% to 5.5 million and 5.6 million, respectively, by 2040, based on changes in the world population's growth and age composition. [2] The magnitude of the impending burden emphasizes the need for clinical services planning for GI malignancies in the future as well as the importance of setting priorities and carrying out preventative measures that can avert a large number of future diagnosis and deaths.

Recent research indicates that modifiable risk factors, such as consumption of tobacco and alcohol, as well as infection, diet, and obesity, account for over half of all GI cancer cases. [3] Changes in the prevalence of these risk factors have been substantially attributed to the notable temporal differences in the incidence of the primary GI cancer types during the previous few decades. [4] With most diagnoses occurring at a late stage, the prognosis is typically poor. However, site-specific mortality trends mostly follow those of incidence, with the exception of colorectal cancer, where breakthroughs in early diagnosis and treatment have led to a generally positive prognosis.

About 25% of patients with colorectal cancer will have liver metastases at the time of initial presentation (also known as synchronous liver metastases), [5] and the presence or absence of liver metastases is the main factor influencing survival. The course of liver illness, rather than the initial colorectal cancer, defines the patient's overall prognosis, even in cases where the tumor is the only one in the liver. These patients' untreated survival is expressed in months. [5]

The liver has the unpleasant distinction of having two blood supplies—it is supplied by both the portal and the systemic circulations. Since the liver is the first capillary bed that metastasizing cells contact and the hepatic sinusoids are fenestrated, allowing tumor cells to establish themselves and develop, hepatic metastases from gastrointestinal tract malignancies are frequent. [6]

The lungs, distant lymph nodes, and peritoneum are the next most common sites of metastases, after the liver. [7] Based on population-based research, approximately 25% of patients initially show up with liver metastases, and 50% of patients eventually develop liver metastases over the course of their disease. [8] Compared to patients without liver metastases, who have a 5-year overall survival rate of 70%, this leads to a significantly lower life expectancy of 17%. [9] Chemotherapy regimens with or without targeted therapies are combined with curative-

intent treatments, primarily tumor ablation and surgical excision, in modern treatment techniques.

In general, colorectal carcinoma (CRC) (20%), stomach (20%), pancreas (20%), lung (10%), and the breast cancer (10%) are the primary causes of liver metastases. [10] Other less prevalent primary malignancies include neuroendocrine tumors (NETs), gastrointestinal stromal tumors (GISTs), and renal cell carcinomas [10].

There is a wide range of presentations. Liver metastases can appear as solitary or, less commonly, as confluent masses. They often appear as multifocal and distinct lesions. [11]

Since arterial blood flow normally supplies solid liver metastases, they can be categorized as either hypovascular or hypervascular. [12]

Hypovascular liver metastases are most commonly caused by stomach, lung, colon, and breast malignancies. [13] They usually show a target appearance or perilesional enhancement, and they are best seen during the PVP. [14] Small hypodense metastases may be hard to distinguish from a variety of benign liver lesions if the lesions don't have that appearance. When compared to metastases, benign low-attenuation lesions are typically smaller, more often have a defined borders, and have noticeably lower attenuation. Compared to benign low-attenuation lesions, target enhancement is considerably more common in metastases. [15]

Hypervascular metastases are mainly noticeable during the hepatic arterial phase (HAP) and tend to enhance earlier. Furthermore, they show varying levels of washout on delayed images. The most prevalent causes of hypervascular hepatic metastases include neuroendocrine tumors, renal cell carcinoma, melanoma, and thyroid carcinoma. Given that both hypervascular metastases and flash-filling hepatic hemangiomas (HHs) can exhibit fast enhancement during the HAP, it might be challenging to differentiate between the two. However, they do show very differently on PVP or delayed-phase imaging. [16]

For cancer patients, early identification of liver metastases is crucial. With the exception of tumor palliation (i.e., to relieve obstruction of the gastrointestinal tract), the existence of liver metastases typically implies the non-resectability of the main tumor for oncologic reasons. Chemotherapy is the recommended treatment for these patients. One of the few malignant tumors that need surgical resection when limited synchronous liver

metastases or metachronous metastases are present is colorectal cancer. Exact understanding of the number, size, and spatial distribution of metastases is necessary to establish their resectability.

Radiologic imaging's goal is to examine the liver in surgical candidates to determine whether or not they have liver metastases, and in other cases, to determine whether chemotherapy was successful. Despite being a common tool for evaluating the liver, sonography has many drawbacks. For instance, it requires a high level of operator skill and frequently produces results that are unclear for patients whose livers have been infiltrated with fat as a result of chemotherapy. Following that, a computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MR) examination is frequently recommended for these problematic instances. The use of CT in cancer patients to "screen" for liver, lung, and lymph node metastases in the body has significantly grown with the advent of multidetector CT (MDCT) imaging.

Computed tomography (MDCT) has become the primary imaging test for the staging and follow-up of most malignancies. Due to its exceptional coverage of the entire chest, abdomen, and pelvis, multidetector CT is considered as the preferred imaging modality for colorectal cancer staging and follow-up, providing a global one-session staging method.

## MATERIALS AND METHODS

In order to protect and spare patients from unnecessary ionization, we conducted a prospective study at the Department of Radiology, Clinical Hospital in Shtip, Republic of North Macedonia from januar 2023 till december 2023, in which we included 43 patients aged between 30-80 years old with primary tumors originating from the gastrointestinal tract and synchronous metastases in the liver.

During the study, two CT examinations were performed. The first examination was done at the beginning of the disease diagnosis, and the second one followed a year later. Both examinations were performed with post-contrast series, in arterial, venous and late phase.

## RESULTS

These are the results we came up with:

The gender structure of patients with cancer originating from the GIT consisted of 27 (65.85%) male patients and 14

(34.15%) female patients.

The patients were mostly aged 70-79 and 60-69 years - 16 (39.02%) and 16 (34.15%), respectively.

Table 1. Patient characteristics

variable	n (%)
gender	
male	27 (65.85)
female	14 (34.15)
age	
30 - 39	1 (2.44)
40 - 49	1 (2.44)
50 - 59	9 (21.95)
60 - 69	14 (34.15)
70 - 79	16 (39.02)

In the group of primary GIT tumors with metastases in the liver, the most common were: rectal cancer - 15 (36.58%) and colon cancer - 14 (34.15%), followed by 7 (17.07%) pancreatic cancers, 4 (9.76%) stomach cancers and 1(2.44%) of GIST.

Regarding the degree of differentiation, moderately differentiated carcinomas dominated - 25 (60.98%).

In addition to hepatic metastases, lung metastases were detected in 16 (39.02%) patients with primary GIT cancer, and bone metastases in 2 (4.88%).

7 patients died, ie the mortality rate in this group of 41 patients with metastatic liver disease and primary GIT cancer was 17.07%.

Table 2 Tumor characteristics

variable	n (%)
primary carcinoma	
colon	14 (34.15)
rectum	15 (36.58)
stomach	4 (9.76)
pancreas	7 (17.07)
GIST	1 (2.44)
Degree of differentiation	
Moderately differentiated	25 (60.98)
Poorly differentiated	16 (39.02)
Lung metastases	16 (39.02)
Bone metastases	2 (4.88)
deceased	7 (17.07)

At the first CT scan, changes in the liver originating from GIT cancer, in relation to the density of computed tomography in all three phases, had the following distribution: in the arterial phase 17 (41.46%) changes were shown by CT as hypodense, 15 (36.58%) as isodense, 6(14.63%) as annular and 3(7.32%) as hyperdense; in the venous phase all changes were shown as hypodense; and in the late phase 39(95.12%) were shown as hypodense



and 2(4.88%) as isodense (Figure 1,2)

Table 3 Liver metastases density - first CT scan

Primary GI tract carcinoma			
	Computed tomography 1		
	Arterial phase n (%)	Venous phase n (%)	Late phase n (%)
isodense	15 (36.58)		2 (4.88)
hypodense	17 (41.46)	41 (100)	39 (95.12)
hyperdense	3 (7.32)		
Ring shaped	6 (14.63)		

The Table 4 shows the CT finding of morphological changes in the liver in arterial, venous and late phase in patients with primary cancer of GIT, one year later.

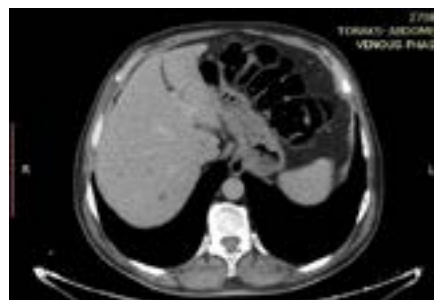
Table 4 - Liver metastases density - CT after one year

Primary GI tract carcinoma			
	Computed tomography 2		
	Arterial phase n (%)	Venous phase n (%)	Late phase n (%)
isodense	28 (68.29)		8 (19.51)
hypodense	4 (9.76)	33 (80.49)	26 (63.41)
hyperdense			
Ring shaped	2 (4.88)	1 (2.44)	
missing	7 (17.07)	7 (17.07)	7 (17.07)

At the second CT scan, one year later in the arterial phase 4(9,76%) changes were shown by CT as hypodense, 28 (68,29%) as isodense, 2(4,88%) and as annular and 3(7,32%); in the venous phase 33 (80,49%) changes were shown as hypodense and only one was ring shaped; and in the late phase 26 (63,41%) were shown as hypodense and 8(19,51%) as isodense.



A



B



C

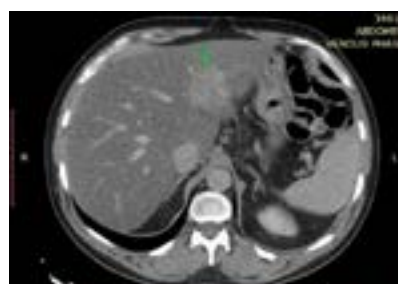
Figure 1

Comparing a multiphase CT scan of a patient with CRC:

(A) arterial phase - liver metastases are shown isodense with liver parenchyma,

(B) venous phase- the metastases are hypodense,

(C) late phase - liver metastases are shown hypodense



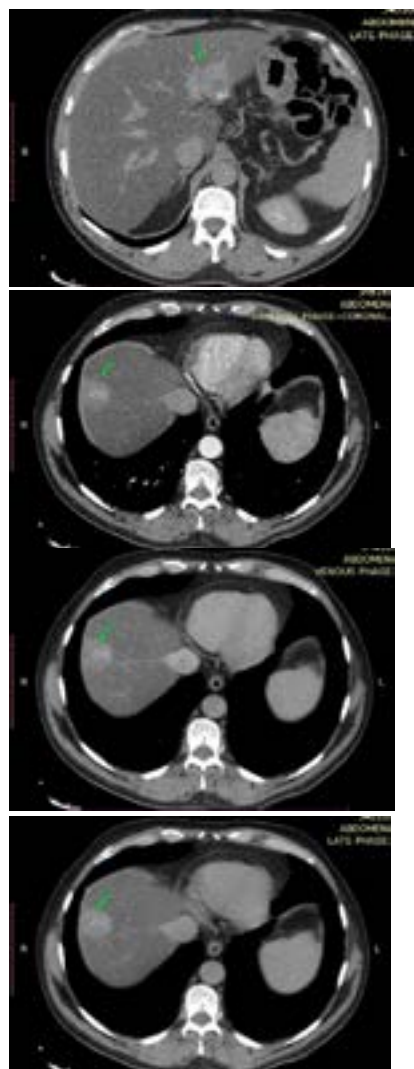


Figure 2

Multiphase CT scan of a 57-year-old patient with rectal carcinoma.

As it can be seen from the pictures, the metastases are shown hypodense in arterial, venous and late phase.

## DISCUSSION

The question of which imaging technique to apply still remains unresolved. The response most likely depends on operator experience, availability, and local equipment. Since MDCT scanning is well-established, many institutions frequently choose to use it as their first option for a "screening" liver check. While a shorter MDCT scan time allows for more precise multiphase scanning of the abdomen and chest and better lesion definition, it also

results in an increased radiation exposure.

The number of scans required for a CT scan of the liver has been a topic of continuous discussion. The ability to classify tiny lesions as solid or cystic is the main use of an unenhanced scan. On the other hand, 11% of patients with colorectal cancer first present with calcified liver metastases. [17] These lesions are substantially better seen on unenhanced scans. The identification of hypervascular metastases and the distinction between these lesions and haemangiomas are greatly aided by arterial-phase scans, particularly when the haemangioma is early and fully enhancing.

Most colorectal liver metastases are hypovascular, however a tiny percentage of cases may show increased lesion conspicuity on arterial-phase scans. [18] The most dependable method for identifying colorectal liver metastases according to Valls and Sanchez is portal-venous phase scans, which have a CT sensitivity of 85.1% [19]

From the studies available for search, we found several studies emphasizing the portal venous phase in the detection of hepatic metastases.

One of them is the study done at the University of Naples "Federico II", Italy by Mainenti et al. where a CT scan with only portal venous phase was performed on fifty-two consecutive patients who had a conventional colonoscopy-diagnosed colorectal adenocarcinoma or highly suspected colon cancer. Two radiologists independently evaluated the depth of tumor invasion into the colo-rectal wall (T), regional lymph node involvement (N), and extracolonic metastases (M). Together with positive and negative predictive values, sensitivity, specificity, and accuracy were evaluated where it was concluded that for patients with colo-rectal cancer, the single portal venous phase CE CTC scanning technique allows for an acceptable preoperative assessment of T, N, and M staging.

According to a study made by Wicherts in Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, The Netherlands in 2011 a total of 53 patients with liver metastases underwent CT scans in the hepatic artery, venous, and equilibrium phases between March 2003 and January 2007. Three different radiologists characterized the lesions that were found. Sensitivity rates for CLM were comparable between triphasic and hepatic venous phase CT ( $P>0.05$ ). The conclusion was that arterial and

equilibrium phase CT had no incremental value compared to hepatic venous phase MDCT in the detection of CLM.

According to another study, made by Valls et al. in University Hospital Barcelona, Spain, the most dependable method for identifying colorectal liver metastases is portal-venous phase scans, which have a helical CT sensitivity of 85.1%. [19]

During our research we came up with similar results. On the first CT examination, we obtained a 100% representation of liver metastases in the venous phase, while on the second CT examination taking into account the seven deceased patients, the percentage decreased to 84.9%.

## CONCLUSION

When it comes to imaging the liver and extrahepatic illness (both abdominal and thoracic), MDCT offers a significant benefit of “one-stop-shopping.” This guarantees that MDCT will keep playing a significant part in screening and staging.

Supported by other studies, in our institution we have also confirmed the need for monophasic scanning when it comes to the detection and follow-up of liver metastases originating from GIT.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018, <https://doi.org/10.1007/s00345-024-04949-8>
2. Freddie Bray BSc, MSc, PhD, Mathieu Laversanne MSc, Hyuna Sung PhD, Jacques Ferlay ME, Rebecca L. Siegel MPH, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Ahmedin Jemal DVM, PhD, <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, Diet, Nutrition, Physical activity, and Liver Cancer. Continuous Update Project Report, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, London, 2015 doi: 10.1093/jn/nxz268
4. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):36-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25467404; PMCID: PMC4314462
5. Donald C. McMillan, Colin S. McArdle, Epidemiology of colorectal liver metastases, *Surgical Oncology*, Volume 16, Issue 1, 2007, Pages 3-5, ISSN 0960-7404, <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2007.04.008>
6. Vauthey J-N, Audisio RA, Hoff PMG, Poston GJ. Liver metastases. Berlin: Springer; 2009, <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00261-6>
7. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S et al (2011) High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 29(8):1083-1090 <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6132>
8. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B (2017) The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol* 72(8):617-625. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.05.016>
9. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J (2018) Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 18(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>
10. Matos AP, Altun E, Ramalho M, Velloni F, AlObaidy M, Semelka RC. An overview of imaging techniques for liver metastases management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:1561-1576 doi: 10.1586/17474124.2015.1092873
11. Silva AC, Evans JM, McCullough AE, Jatoti MA, Vargas HE, Hara AK. MR imaging of hypervascular liver masses: a review of current techniques. *Radiographics.* 2009;29:385-402. doi: 10.1148/rg.292085123
12. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. *Eur J Radiol.* 2017;97:76-82, DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.10.016
13. Gore RM, Thakrar KH, Wenzke DR, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? *Cancer Imaging.* 2012;12:373-384, doi: 10.1102/1470-7330.2012.9028
14. Halligan S. Textbook of Gastrointestinal Radiology, 2nd edn, vols 1 and 2: Edited by R M Gore, M S Levine. UK: Harcourt Publishers Ltd, 2000, £265, illustrated, pp 2261. ISBN 072167836. *Gut.* 2002 Aug;51(2):298. PMCID: PMC1773325.
15. Jang HJ, Lim HK, Lee WJ, et al. Small hypoattenuat-

- ing lesions in the liver on single-phase helical CT in preoperative patients with gastric and colorectal cancer: prevalence, significance, and differentiating features. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:718-724. doi: 10.1097/00004728-200209000-00009, PMID:12439304
16. Kamaya A, Maturen KE, Tye GA, Liu YI. Hypervascular liver lesions. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2009;22:387-407, doi: 10.1053/j.sult.2009.06.001.
  17. Hale HL, Husband JE, Gossios K, Norman AR, Cunningham D. CT of calcified liver metastases in colorectal cancer. *Clin Radiol.* 1998;53:735-41, doi: 10.1016/s0009-9260(98)80315-2.
  18. Ch'en IY, Katz DS, Jeffrey RB, et al. Do arterial phase helical CT improve detection or characterization of colorectal liver metastases? *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:391-7, doi: 10.1097/00004728-199705000-00010.
  19. Valls C, Andia E, Sanchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology.* 2001;218:55-60, doi: 10.1148/radiology.218.1.r01dc1155.

# HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN THE CONTEXT OF THE EFFECTIVE INVASIVE AND NON-INVASIVE METHODS FOR DETECTING LUNG CANCER AND THEIR APPLICATION IN PHI CLINICAL HOSPITAL TETOVO

Ruzhdi Rexhepi<sup>1, 2</sup>, Selma Arifi<sup>3</sup>, Merita Rexhepi<sup>4</sup>, Dejan Dokic<sup>5</sup>, Tatjana Ruskovska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia

<sup>2</sup>Clinical Hospital Tetovo, North Macedonia

<sup>3</sup>Primary Healthcare Omega Medika, Tetovo, North Macedonia

<sup>4</sup>Medical High School Nikola Stejn, Tetovo, North Macedonia

<sup>5</sup>University Clinic for Pulmonology and Respiratory Allergology, Skopje, North Macedonia

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 281-286

## ABSTRACT

**Background:** Carcinoma is not a single disease but a set of related diseases that can occur almost anywhere in the body. Lung cancer is one of the most common diseases among people and one of the main causes of increasing mortality. Lung carcinoma is classified into two types based on histological characteristics: non-small cell lung carcinoma and small cell lung carcinoma. Lung cancer usually has no symptoms or signs in the early stages, but many patients eventually develop symptoms including persistent cough, hemoptysis, persistent dyspnea, chest pain, weight loss, fatigue. The treatment depends on the type of cancer that is diagnosed.

**Material and methods:** For our research, we collected data from the records of the treated and intervened patients as well as other existing documentation in the Department of Pulmonology and Respiratory Allergology at PHI Clinical Hospital Tetovo for a duration of 12 months from June 2022 to June 2023. In our research were included 133 patients with: dyspnea, chest pain, fatigue, hemoptysis and cough, history of past illnesses and other comorbid conditions. When processing the data from the selected sample, descriptive and comparative methods were used. Data processing was performed with the statistical software package SPSS.

**Results:** In our research, the highest percentage of patients had a positive finding during bronchoscopy, which confirms the high importance of this method for establishing an accurate diagnosis. The results presented in this paper show that the most commonly diagnosed cancer types were adenocarcinoma, planocellular carcinoma/squamous cell carcinoma, and non-small cell carcinoma. Our results also show that the majority of patients are diagnosed with adenocarcinoma, which is the most common type of non-small cell lung cancer. Differences in the prevalence of various types of lung cancer based on sex, smoking status, and residence in different regions of the country provide important insights into the factors influencing the spread of the disease.

**Conclusion:** Advanced diagnostic methods, such as bronchoscopy, computed tomography, cytological analysis, and histopathological analysis, represent indispensable tools in the diagnosis of lung cancer. The combined use of these methods helps in the accurate classification of the type of cancer and staging, which is crucial for choosing the most appropriate treatment.

**Key words:** invasive methods, non-invasive methods, lung cancer



## INTRODUCTION

Carcinoma is not a single disease but a set of related diseases that can occur almost anywhere in the body. Lung cancer is one of the most common diseases among people and one of the main causes of increasing mortality. The current diagnosis of lung carcinoma includes various types of imaging complemented by pathological assessment of biopsies, but these techniques still cannot detect the early development of lung cancer (Nooreldeen & Bach, 2021). Lung carcinoma is classified into two types based on histological characteristics:

Non-small cell lung carcinoma (NSCLC): approximately 85% of all lung cancers

Small cell lung carcinoma (SCLC): approximately 15% of all lung cancers

Non-small cell lung cancer is further divided histologically into adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell carcinoma. Treatment depends on the type of cancer that is found (National\_Cancer\_Institute, 2024).

Lung cancer usually has no symptoms or signs in the early stages, but many patients eventually develop symptoms including persistent cough, hemoptysis, persistent dyspnea, chest pain, weight loss, fatigue. About one-third of symptoms are caused by the primary tumor. In another third of cases, there are systemic symptoms such as anorexia, weight loss or weakness, and in another third of cases there are symptoms specific to a defined site of metastases (Thakur, Singh, & Choudhary, 2020).

The following examination program can be considered as a base for diagnosis of lung cancer:

History, clinical examination

Laboratory tests (erythrocyte sedimentation rate, blood count, tumor markers)

X-ray of the chest organs (in 2 projections)

Ultrasonography of the abdomen

Computed tomography of the chest organs (including the upper region of the abdomen and suprarenal glands)

Bronchoscopy

Cytological findings

Histopathological findings

In general, a justified indication for the use of ionizing radiation for diagnostics exists only if health benefits outweigh the radiation risk. Radiation-free procedures

with comparable health benefits, such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), must be considered when weighing options (National\_Cancer\_Institute, 2024).

Two-views X-ray is the most commonly used initial radiological procedure. It is often performed before or when lung cancer is suspected. Lung cancer generally presents directly or indirectly as a nodule, mass, atelectasis, mediastinal enlargement, or pleural effusion. Further diagnostics should be conducted both in case of positive findings or negative findings, as well as in disagreements in clinical findings.

Computed tomography (CT) generally should be performed as a contrast-enhanced examination of the chest and upper abdomen (adrenal glands and the liver), requiring a portal vein contrast phase for the liver. Obvious signs of infiltration and metastasis allow the diagnosis of a malignant process. Additionally, morphologic criteria, uptake of contrast medium, or evidence of growth on follow-up examinations provide clear evidence of a malignant tumor. Since CT gives precise information about the location of the lesions, it should always be performed before invasive measures, especially before bronchoscopy and mediastinoscopy so that it can be performed in a targeted and economical way.

The detection and staging of lung cancer requires the administration of intravenous contrast media, which also applies for examination as a part of M-stage. Dynamic MRI during continuous breathing also provides significantly better information about the presence of chest wall or mediastinal infiltration than CT during respiratory arrest.

Bronchoscopy is the most important method for confirming the diagnosis. In particular, it has an excellent diagnostic reliability for central tumors. For peripheral masses, a combination of different techniques should be used (needle, catheter, forceps). In this way, the diagnostic success rate can be increased by using a fluoroscopy device (Goeckenjan et al., 2010).

In patients with lung cancer, the differentiation between small cell lung carcinoma and non-small cell carcinoma is very important, because their therapy is fundamentally different. The distinction between small cell and non-small cell cancer is certain using sputum cytology, cytological evaluation of thoracic fine-needle aspirates, and bronchoscopically obtained material such as irrigation or brushing. Cytological examination of sputum is the least invasive method for detecting

lung cancer. Their diagnostic accuracy depends on the number of samples obtained, their processing and the location and size of the tumor. It is particularly suitable for central tumors and hemoptysis.

If there is a pleural effusion, as well as pleural or peripheral lung lesions, percutaneous needle aspiration can also be performed for morphological confirmation. Pleural processes can be dissected using ultrasound technology, but pleural lesions should be punctuated under CT guidance. Immunocytochemical studies can increase the accuracy and reliability of tumor type assignment. The main complication of percutaneous puncture procedures is pneumothorax, which must be expected in 10 to 30% of cases during puncture of pulmonary processes.

Based on the most recent data available, 209.500 new cases of lung cancer were reported in the United States in 2021, and 131.888 people died of lung cancer in 2022. Men had a higher incidence and mortality rate from lung cancer compared to women. From 2017 to 2021, nearly half of all lung cancers were diagnosed at an advanced stage, meaning the cancer has been spread from the lungs to distant parts of the body. More than a quarter of lung cancers are found in the localized stage (the cancer has not been spread beyond the lung) and less than a quarter in the regional stage (the cancer has been spread to nearby lymph nodes, tissues or organs) (United\_States\_Cancer\_Statistics, 2024; World\_Cancer\_Reasearch\_Fund, 2024).

In 2020, a quarter of million (230.700) people died from lung cancer in Europe, almost a fifth (19,8%) of all cancer deaths and 4,5% of all deaths (eurostat, 2024). In our country, lung cancer accounts for 13,1% of all deaths related to malignant diseases. Lung cancer is the leading cause of malignancy in men and the second leading cause in women (WHO\_International\_Agency\_for\_Research\_on\_Cancer, 2024).

Considering the relatively high prevalence of lung cancer, and the challenges we face for its timely and correct diagnosis, we conducted research on the application of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of this cancer in PHI Clinical Hospital Tetovo. In this paper we present the histopathological findings in the context of the effective invasive and non-invasive methods for detecting lung cancer and their application in PHI Clinical Hospital Tetovo.

## MATERIAL AND METHODS

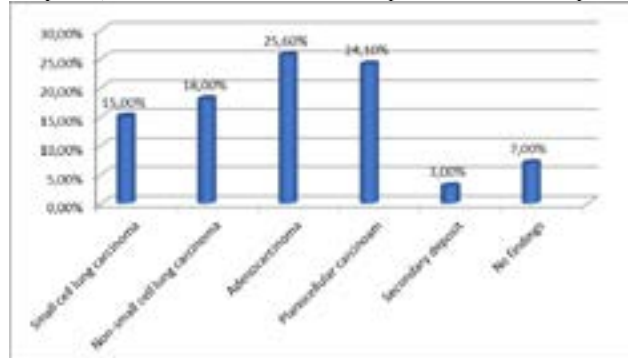
For this research, we collected data from the records of treated and intervened patients as well as other existing documentation in the Department of Pulmonology and Respiratory Allergology at PHI Clinical Hospital Tetovo for a duration of 12 months from June 2022 to June 2023. In this research were included 133 patients with: dyspnea, chest pain, fatigue, hemoptysis and cough, history of past illnesses and other comorbid conditions. The research was approved by Commission for Ethical Issues at PHI Clinical Hospital Tetovo on August 18, 2022 (No. 03-2147/5), after the request submitted by Mr. Dr. Ruzhdi Rexhepi, student of the third cycle of studies, Faculty of Medical Sciences Goce Delcev University, Stip. The following data were collected for the patients included in the research: age, sex, residence, smoking status, duration of smoking, number of cigarettes smoked per day, dyspnea, hemoptysis, ECG (frequency, axis), past diseases, days of hospitalization, chest X-ray, computed tomography of the lungs, laboratory tests, histological findings, cytological findings, results of bronchoscopy, localization of infiltrative shadow with imaging methods, lung ultrasonography findings, blood gas analyzes, type of treatment and completion of QLQL-LC-13 questionnaire. When processing the data from the selected sample, descriptive and comparative methods were used. Data processing was performed with the statistical software package SPSS.

## RESULTS

Demographic data for the patients included in this research as well as data from ultrasonography, computed tomography, cytological analysis, bronchoscopy, and pleural effusion, are presented in our previous publication (paper accepted for publication and currently in press in the Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery - AJTES). In brief, from the ultrasonography findings, 15,0% of patients had a change in the left lung, 11,3% a change in the right lung, 20,3% of patients were punctuated on the left side, 24,8% were punctuated on the right lung, and 1,5% on both sides. According to the computed tomography, only 15,0% of the subjects had no changes in the lung tissue. From the cytological analysis, 27,1% were classification group I, 10,5% were with classification group II, 14,3% of patients were in classification group III, 17,3% were in classification group IV and 16,5% of patients were in classification group V. 82,7% of all patients had a positive bronchoscopy result. 112 subjects, or 84,2% were

diagnosed with unilateral effusion, while only 1 subject or 0,8% had it bilaterally. In the remaining 20 subjects or 15% of the sample, this condition was not confirmed.

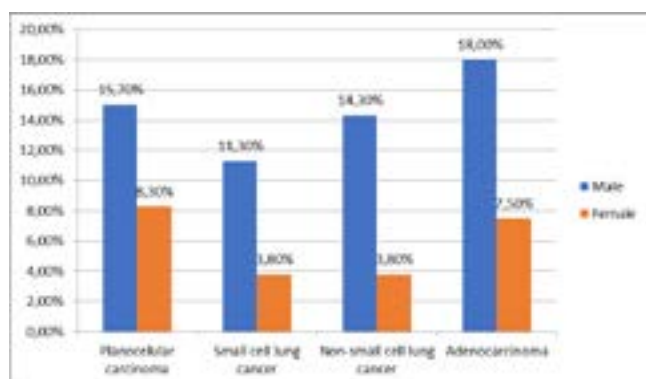
We also analyzed the histopathological findings of the biopsies, the results of which are presented in Graph 1.



Graph 1 – Results of histopathological findings

From the data presented in Graph 1, we conclude that the following diagnoses dominate in 90 subjects or 67,7% of our sample: adenocarcinoma is found in 34 subjects (25,6%), planocellular carcinoma/squamous cell carcinoma is found in 32 subjects (24,1%) and non-small cell carcinoma in 24 subjects (18,0%). The diagnosis of small cell carcinoma was established in 20 subjects (15,0%), while 4 subjects (3,0%) were diagnosed with a secondary deposit.

Next, we analyzed the sex distribution among the patients diagnosed with planocellular carcinoma/squamous cell carcinoma, small cell carcinoma, non-small cell carcinoma and adenocarcinoma. The results of this analysis are presented in Graph 2, where the percentages are calculated relative to the total number of patients included in the study (n=133). The results of this analysis clearly demonstrate the higher prevalence of males in all types of carcinomas.



Graph 2 – Sex distribution among the patients diagnosed with different types of lung cancer

We also analyzed the distribution of patients from both sexes, diagnosed with the four types of carcinomas (planocellular carcinoma/squamous cell carcinoma, small cell carcinoma, non-small cell carcinoma and adenocarcinoma) according to their residency, in rural or urban areas. The results of these analyzes are presented in Table 1 and Table 2, where the percentages are calculated relative to the total number of patients included in the study (n=133).

Table 1 – Histopathological findings in men, distributed according to the residency

	Rural/Male (%)	Urban/Male (%)
Planocellular carcinoma	9,8%	6,0%
Small cell carcinoma	8,3%	3,0%
Non-small cell carcinoma	9,0%	5,3%
Adenocarcinoma	11,3%	6,8%

Table 2 – Histopathological findings in women, distributed according to the residency

	Rural/Female (%)	Urban/Female (%)
Planocellular carcinoma	2,3%	6,0%
Small cell carcinoma	3,0%	0,8%
Non-small cell carcinoma	2,3%	1,5%
Adenocarcinoma	5,3%	2,3%

Finally, we analyzed the distribution of patients from both sexes, diagnosed with the four types of carcinomas, according to their smoking status. The results of these analyzes are presented in Table 3.

Table 3 – Histopathological findings in both sexes, distributed according to the smoking status

FINDINGS	Total	Male					Female				
		Smoker				Total	Non-smoker				Total
		YES	%	NO	%		YES	%	NO	%	
Planocellular carcinoma	32	20	62,5%	1	3,1%	21	9	28,1%	2	6,3%	11
Small cell carcinoma	20	14	70,0%	1	5,0%	15	5	25,0%	0	0,0%	5
Non-small cell carcinoma	24	18	75,0%	1	4,2%	19	3	12,5%	2	8,3%	5
Adenocarcinoma	34	21	61,8%	3	8,8%	24	4	11,8%	6	17,6%	10

From the Table 3, we find that of the total number of patients diagnosed with planocellular carcinoma/squamous cell carcinoma, 62,5% are male smokers, 3,1% are male non-smokers, 28,1% are female smokers, and 6,3% are female non-smokers. Among the patients with small cell carcinoma there are 70,0% male smokers, 5,0% male non-smokers, and 25,0% female smokers. There are no non-smokers among females with small cell carcinoma. Of the total number of patients diagnosed with non-small cell carcinoma, 75,0% are male smokers, 4,2% are male non-smokers, 12,5% are female smokers, and 8,3% are female non-smokers. Of the total number of adenocarcinoma patients, 61,8% are male smokers, 8,8% are male non-smokers, 11,8% are female smokers, and 17,6% are female non-smokers.

## DISCUSSION

Lung cancer is a serious health problem, not only worldwide, but also in our country. According to the statistical data, lung cancer accounts for 13,1% of all deaths related to malignant diseases in the Republic of North Macedonia (WHO\_International\_Agency\_for\_Research\_on\_Cancer, 2024) and is the leading cause of malignancy in men, but the numbers are disappointing in women as well. This disease is characterized by the high mortality rate, which is the result of the late diagnosis, because the disease is without convincing symptomatology in its early stage. In our research we investigate the application of invasive and non-invasive methods for the detection and management of lung cancer in PHI Clinical Hospital Tetovo, in order to get a better idea of the effectiveness of different diagnostic tools.

In our research, 133 patients were included in the analysis, considering various aspects such as age, symptoms, results of imaging methods and laboratory tests, as well as histological and cytological analyses. We found that the largest number of patients had symptoms such as cough, dyspnea and hemoptysis, which are common signs of lung cancer. These symptoms are often present

in the more advanced stage of the disease, indicating that many patients are not diagnosed in the early, potentially curable stages.

In terms of diagnostic methods, the use of radiography and computed tomography during our research proved to be effective tools for early detection of pathological changes in the lungs, although none of these methods are sufficient for definitively establishing the diagnosis without further invasive procedures (bronchoscopy, biopsy).

Bronchoscopy, as an invasive method, has shown a high degree of success for diagnosing cancers, especially for central tumors. Our previous results showed that 82,7% of patients have positive findings during bronchoscopy. This confirms the importance of this method as a key to confirming the presence of a tumor, especially in patients with central masses. Peripheral tumors, on the other hand, require a combination of techniques, such as fine needle aspiration and the use of fluoroscopy, to increase diagnostic accuracy.

Histopathological analysis of biopsies is the basis for classifying the type of cancer. From our results, the most commonly diagnosed cancer types were adenocarcinoma, planocellular carcinoma/squamous cell carcinoma, and non-small cell carcinoma. Identification of the histopathological type of the cancer plays a key role in choosing an adequate cytostatic, because different types respond differently to treatments.

From our results, it can be concluded that the largest number of patients in our study have adenocarcinoma, which is the most common type of non-small cell lung cancer. Differences in the prevalence of various types of lung cancer based on sex, smoking status, and residence in different regions of the country provide important insights into the factors influencing the spread of the disease.

Overall, our research confirms that the combined use of non-invasive and invasive methods is crucial for

an accurate and rapid diagnosis of lung cancer. Early detection of this disease is vital to improve the chances of recovery and successful treatment, and existing methods can be optimized to increase diagnostic accuracy and timely identification of the disease.

Conclusion: Advanced diagnostic methods, such as bronchoscopy, computed tomography, cytological analysis, and histopathological analysis, represent indispensable tools in the diagnosis of lung cancer. The combined use of these methods helps in the accurate classification of the type of cancer and staging, which is crucial for choosing the most appropriate treatment.

## REFERENCES

1. eurostat. (2024). Cancer statistics - specific cancers. Retrieved from [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer\\_statistics\\_-\\_specific\\_cancers#Lung\\_cancer](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics_-_specific_cancers#Lung_cancer)
2. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M., Griesinger, F., ... Worth, H. (2010). [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164. doi:10.1055/s-0029-1243837
3. National\_Cancer\_Institute. (2024). Understanding Cancer. Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding>
4. Nooreldeen, R., & Bach, H. (2021). Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*, 22(16). doi:10.3390/ijms22168661
5. Thakur, S. K., Singh, D. P., & Choudhary, J. (2020). Lung cancer identification: a review on detection and classification. *Cancer Metastasis Rev*, 39(3), 989-998. doi:10.1007/s10555-020-09901-x
6. United\_States\_Cancer\_Statistics. (2024). U.S. Cancer Statistics Lung Cancer Stat Bite. Retrieved from <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/lung-cancer-stat-bite.html>
7. WHO\_International\_Agency\_for\_Research\_on\_Cancer. (2024). Global Cancer Observatory; North Macedonia. Retrieved from <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/807-north-macedonia-fact-sheet.pdf>
8. World\_Cancer\_Reasearch\_Fund. (2024). Lung Cancer Statistics. Retrieved from <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/lung-cancer-statistics/>



# FIVE-MONTH STUDY OF THYROID PATHOLOGY IN A SINGLE CENTER

Lazo Jordanovski, Jovanka Jakimovska, Lidija Pavleska, Lidija Veterovska Miljkovic, Despina Miloshevska Evrushovska

PHI Specialized hospital for geriatric and palliative medicine 13 November Skopje, Republic of North Macedonia

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 287-290

## ABSTRACT

**Objective:** Republic of North Macedonia is an endemic area for problems with the function and morphology of the thyroid gland. Hypothyroidism and thyroid nodules are the most common thyroid pathology in endemic areas.

**Methods:** We performed a retrospective analysis over a five-month period (January-May 2024) of patients referred to our outpatient clinic for thyroid evaluation

**Results:** During this period, 256 examinations (ultrasound and thyroid status) were performed on patients who complained of symptoms that could be caused by the function and morphology of the thyroid gland. Patients were aged 15-84 years, 228 (89%) of them were women. disease was found in 223 (87.1%) patients of which 67 patients (30%) had a disorder in the function of the thyroid gland, 118 patients (52.9%) had a disorder in the morphology of the thyroid gland structure, and 37 patients (16.6%) on both. 82 patients (78.8%) had hypothyroidism, subclinical hypothyroidism was found in 18 patients (17.4%). Hyperthyroidism was diagnosed in only 4 (3.8%) patients. from the morphological changes of the thyroid gland, a single nodule was most often observed in 66 patients, a multinodous gland was observed in 60 patients, hypoechoic cyst were observed in 20 patients, and 9 patients had a hypoechoic gland.

**Conclusions:** In areas that we know are endemic for a disease of the thyroid gland, examinations must be done , in order to detect the disease early and the treatment to be timely.

**Key words:** Hypothyroidism, thyroid nodules, endemic

## BACKGROUND

Thyroid pathology can be divided into pathology of thyroid function and pathology of thyroid morphology. Disorders of the thyroid gland function can affect the entire metabolism in the human body. They can affect heart rate, mood, energy levels, bone health, pregnancy, and many other functions. Functional problems with the thyroid gland can result in less thyroid hormone production (hypothyroidism) or increased thyroid hormone production (hyperthyroidism). Pathology in the morphology of the thyroid gland is the nodules that appear in it. A thyroid nodule is an unusual growth of thyroid cells. Most of the time this growth is benign and causes no symptoms. In rare cases, thyroid nodules are malignant. Patology of thyroid gland is more frequent in

iodine-deficient countries. Iodine is a trace element that is an essential component of the hormones produced by the thyroid gland thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). A healthy adult body contains 15–20 mg of iodine, of which 70–80% is in the thyroid gland [1]. Iodine status is key determinant of thyroid disorders in adults [2]. Severe iodine deficiency causes goitre and hypothyroidism. North Macedonia is historically iodine deficient country, but due to the longstanding and effective preventive measures, it has been considered iodine replete since 2003 [3]. Despite the fact that the state is replete with iodine, newborns must be screened in order to detect congenital hypothyroidism (CH) which is common and preventable cause of intellectual disability. In a study that examined 377,508 live births for twenty years

period, primary CH was diagnosed in 226 with an overall prevalence of 6.0 per 10,000 [4]. The same study showed a difference in the ethnic prevalence as well as differences in the regional prevalence of the occurrence of CH. Taking ethnicity into account, the significantly highest primary CH prevalence of 11.3 per 10,000 live births was observed among Roma infants. There were also regional differences in the prevalence of primary CH. The highest primary prevalence of CH of 11.7 per 10,000 live births was observed in the Vardar region. The highest prevalence of permanent CH was observed in the Pelagonian region (6.6 per 10,000), where the largest percentage of the Roma population lives [4].

Due to the fact that until 2003 the Republic of North Macedonia was a country with an iodine deficiency [3], the examination of the function of the thyroid gland as well as its morphology is common among the population.

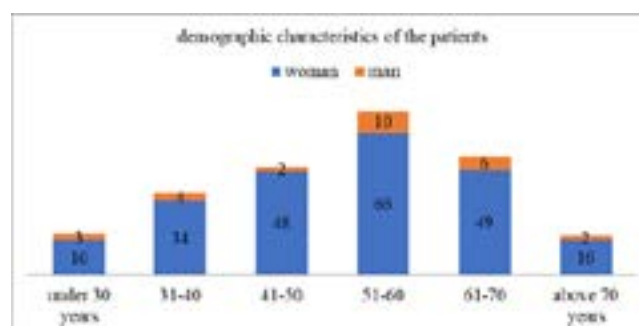
## METHODS & MATERIAL

We performed a retrospective analysis of patients who were referred in our ambulance in Specialized hospital for geriatric and palliative medicine 13 November in Skopje for evaluation due to suspicion of disturbance of the function or morphology of the thyroid gland. We covered five months period (from January to May 2024). The patients who were examined underwent an ultrasound examination and laboratory tests, i.e. examination of thyroid hormones.

## RESULTS AND DISCUSSION

In this five-month period, 256 examinations were performed on patients who complained of symptoms that could be caused by the function or morphology of the thyroid gland or had a positive family history of thyroid disease. Knowing that the thyroid gland participates in the metabolism of the whole human organism, the symptoms of the patients were various. Patients had: fatigue, weight gain or they have lost weight without trying, slow or fast heartbeat, trouble tolerating cold, constipation or diarrhoea, dry skin, thinning hair, hair loss, tremor etc. Patients also had more than one classic symptom of a disease caused by thyroid gland function or morphology. Patients were presented with: fatigue (202 patients or 78.9%), weight gain (183 patients or 71.5%), difficulty swallowing (162 patients or 63.3%), pain in the neck region (148 patients or 57.8%), lump in throat (132 patients or 51.6%) hair loss or thinning hair (124 patients

or 48.4%). Other symptoms listed previously were less frequent. Five patients were under the age of 21 (born after 2003 - the year from which we know that there is no more iodine deficiency in the country). Patients were of different age ranges, 19 patients were under 30 years old (including patients born after 2003), 38 patients were between 31-40 years, 50 patients were between 41-50 years, 76 patients were between 51-60 years, 55 patients were between 61-70 years and over 70 years were 18 patients. In terms of gender, 228 women (89%) and 28 (11%) men were examined.

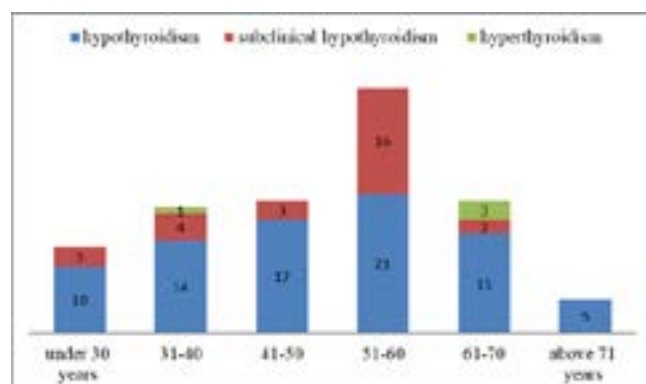


After the examinations, a disease in the function or morphology of the thyroid gland was diagnosed in 223 (87.1%) patients, of whom 67 patients (30%) had a functional disorder, 118 patients (52.9%) had a disorder in the morphology of the thyroid gland, and 37 patients (16.6%) had a disorder in both the function and the morphology of the thyroid gland.



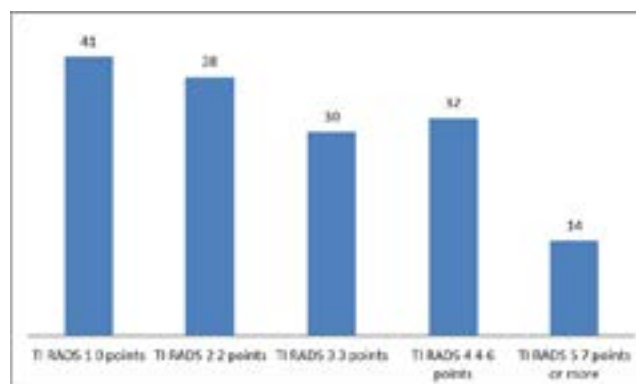
Hypothyroidism is a condition where the thyroid gland does not produce enough thyroid hormones. The level of thyroid stimulating hormone (TSH) in the blood is increased, and the level of thyroid hormones is decreased. Subclinical hypothyroidism is defined as an increase of thyroid stimulating hormone levels with normal levels of thyroid hormones [5]. Subclinical hypothyroidism requires an individualized therapeutic approach and long-term monitoring of patients [5]. Hyperthyroidism is a condition where the thyroid gland produces and secretes inappropriately high amounts of thyroid hormone. There are many different causes of hyperthyroidism, and the most common causes include Graves' disease (GD), toxic multinodular goitre and toxic adenoma [6]. From the results in our study if we consider the level of thyroid

hormones and thus the function of the thyroid gland, 82 patients (78.8%) had hypothyroidism; subclinical hypothyroidism was diagnosed in 18 patients (17.4%) and hyperthyroidism in 4 patients (3.8%).



Normal thyroid gland measures 4 to 4.8 cm in sagittal, 1 to 1.8 cm in transverse, and 0.8 to 1.6 cm in anteroposterior dimensions. This corresponds to a volume of 7 to 10 mL on ultrasonography calculations and 10-20 grams in weight [7]. Results in our study show that 55 patients had a normal-sized thyroid gland, 8 patients had an enlarged thyroid gland, 33 patients had a thyroid gland that resembled autoimmune thyroiditis according to ultrasound characteristics and 8 patients had a reduced volume of thyroid gland. Changes in the morphology of the thyroid gland are versatile. In our study 155 patients had changes in morphology, from a complete hypoechoic gland to a gland with a large number of nodules in it. Nodules are typically found on physical examination or incidentally when other imaging studies are performed [8]. The risk of thyroid nodules is higher with increasing age, female gender, iron deficiency, and history of thyroid radiation [9]. 9 patients had a completely hypoechoic gland without nodules, 20 patients had hypoechoic cysts, a single nodule was seen ultrasonographically in 66 patients, and 60 patients had multinodular glands. We made decision which patient to be referred for FNAB according to the TI-RADS classification of the visualized thyroid nodule. Since 2009, thyroid imaging reporting and data systems (TI-RADS) have been playing an increasing role in the field of thyroid nodules (TN) imaging. Their common aims are to provide sonologists of varied medical specialties and clinicians with an ultrasound (US) based malignancy risk stratification score and to guide decision making of fine-needle aspiration (FNA) [10]. In TI RADS classification, Composition, Echogenicity, Shape, Margin, Echogenic Foci of the thyroid nodule is evaluated and if the sum is above 7, the thyroid nodule is suspiciously

malignant and a biopsy is recommended [11]. In our study 46 patients had a sum of more than 4 which would mean that thyroid nodules are moderately or highly suspicious for malignancy. Therefore, a FNA was performed and a malignant process was diagnosed in 4 patients, while in the rest of the patients the changes were benign.



## CONCLUSIONS

In areas known to be endemic for thyroid disease, testing should be done at the first appearance of symptoms of the disease. Thyroid gland diseases are treatable if detected early. FNAB should be performed on nodules that have malignant features, even though we know that thyroid malignancies are rare.

## REFERENCES

1. Zimmerman M.B. Present Knowledge in Nutrition. Volume 1 Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2020. Iodine and the Iodine Deficiency Disorders
2. Zimmermann, M.B., Boelaert, K. 2015. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3(4) : 286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6. Epub 2015 Jan 13.
3. Majstorov, V., Miladinova, D., Kuzmanovska, S. et al. Schoolchildren thyroid volume in North Macedonia: data from a national survey in an iodine-sufficient country. *J Endocrinol Invest* 43, 1073-1079 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01189-6>
4. Anastasovska V, Pesevska M, Zdravetska N, Zafirova B, Jovcevska JM, Kocova M. Prevalence of congenital hypothyroidism in North Macedonia: data from a newborn screening program conducted for twenty years. *Turk J Pediatr* 2023; 65: 227-234. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2022.594>
5. Macedo Silva S, Carvalho A, Lopes-Pereira M, Fernandes V. Hipotireoidismo Subclínico no Idoso [Subclinical Hy-

- pothyroidism on the Elderly]. *Acta Med Port.* 2018 Dec 28;31(12):766-773. Portuguese. doi: 10.20344/amp.10991. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30684374.
6. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg.* 2020 Feb;9(1):124-135. doi: 10.21037/gs.2019.11.01. PMID: 32206604; PMCID: PMC7082267.
7. Can AS, Rehman A. Goiter. 2023 Aug 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32965832.
8. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):229-38, vii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.002. PMID: 20510711; PMCID: PMC2879398.
9. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019. PMID: 19041821.
10. Russ G, Trimboli P, Buffet C. The New Era of TIRADSs to Stratify the Risk of Malignancy of Thyroid Nodules: Strengths, Weaknesses and Pitfalls. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 26;13(17):4316. doi: 10.3390/cancers13174316. PMID: 34503125; PMCID: PMC8430750.
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.

# ИМУНОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИ СО РАЗЛИЧНА КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА НА COVID-19 ВО КОРЕЛАЦИЈА СО SARS COV-2 ВАКЦИНАЦИИ И КОМОРБИДИТЕТИ

Александра Татабитовска<sup>1</sup>, Теодора Брњарчевска Блажевски<sup>2</sup>, Владимир Јоксимовиќ<sup>3</sup>, Александар Петличковски<sup>2</sup>, Ненад Јоксимовиќ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за Пулмологија и алергологија- Скопје

<sup>2</sup>Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј – Скопје

<sup>3</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за Дигестивна хирургија – Скопје

<sup>4</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за Гастроентерохепатологија- Скопје

Corresponding Author

Ass. D-r Tatabitovska Aleksandra

PHI University clinic of Pulmonology and allergy- Skopje

e-mail atatabitovska@yahoo.com

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 291-296

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Пандемијата на COVID-19 го смени животот на целата планета, однесе голем број на животи, многу луѓе останаа со трајни секвели. Во научната мисла перзистира енигмата за разноликоста во текот на болеста. Од особена важност е разбирањето на одбрамбените одговори од страна на имунолошкиот систем против инфекцијата со SARS-CoV-2, особено Т-лимфоцитните клетки кои го модулираат специфичниот имунолошки одговор, вклучувајќи го целуларниот и хуморалниот дел. **Цели:** Да се одредат клиничките и патолошките карактеристики кај пациентите кои прележале тежок и лесен COVID 19, да се одредат разликите во хуморалниот имунолошки одговор кај различните групи пациентите и да се корелираат со вакциналниот статус на пациентите за SARS CoV- 2.

**Материјал и методи:** Проспективна кохортна студија во времетраење од 3 месеци реализирана на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија и Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицински факултет – Скопје. Во студијата беа вклучени 50 пациенти со наполнети 18 години и постари, со прележан COVID 19 кои се поделени во две групи: лесна клиничка манифестација, или асимптоматски пациенти кои имале позитивен PCR за SARS-CoV-2 и пациенти со тешка клиничка манифестација и хоспитализација. Анализирани се параметрите од медицинската историја на болните, биохемиски анализи, параметри за хуморален имунолошки одговор, податок за вакцинација против SARS-CoV-2.

**Заклучок:** Тежината на клиничката слика корелира правопрпорционално со бројот на коморбидитетите, а обратнопрпорционално со вакциналниот статус. Не се најде корелација со пушачкиот статус и тежината на клиничката слика. Пациентите со тежок COVID-19 имаа незначително повисок титар на IgG антители. Студијата покажа дека 98% од сите испитаници имаа позитивни неутрализирачки антители за SARS-CoV-2, со изразито висок титар над референтните вредности.

**Клучни зборови:** COVID 19, SARS-CoV-2, хуморален имунитет, вакцинација



## ВОБЕД

Корона вирусната болест 2019 (COVID 19) беше прогласена за глобална пандемија во март 2020 година од Светската здравствена организација (1). Повеќето видови на корона вируси кои ги инфицираат луѓето, предизвикуваат блага респираторна болест, сепак, предизвикувачот на COVID 19, вирусот SARS-CoV-2, кај одредени индивидуи предизвика сериозна болест, често со фатални последици (2). И покрај тоа што првично беше опишано како респираторно заболување, со текот на времето беше забележано дека и други органи и системи може да бидат афектирани со COVID 19, како што се кардиоваскуларниот систем, централниот нервен систем, бубрезите, црниот дроб, тироидната жлезда и др. (3-5). Во научната мисла перзистира енигмата за разноликоста во текот на болеста.

Од особена важност е разбирањето на одбрамбените одговори од страна на имунолошкиот систем против инфекцијата SARS-CoV-2. Во имунолошкиот одговор се вклучени про- и антиинфламаторните клетки на имунолошкиот систем, особено Т-лимфоцитните клетки кои го модулираат специфичниот имунолошки одговор, вклучувајќи го целуларниот и хуморалниот дел, активноста на природните клетки убијци, антивирусното дејство на интерферонот и пролиферацијата на Т и Б лимфоцити. (6,7) Кај хумана инфекција, одговорот на антителата генерално се смета дека обезбедува заштита од почетна инфекција, а индукцијата на вирусно-специфични неутрализирачки антитела во дишните патишта се смета за најверојатен предиктор за идната заштита по природна инфекција или вакцинација (8). Одговорите на антителата се високо ефективни во клиничката заштита, а нивната анализа е олеснета со релативно лесно откривање и проценка. Имунолошкиот одговор на организмот изложен на инфекција со SARS-CoV-2 е тема од значаен научен и стручен интерес.

## ЦЕЛИ

1. Да се одредат клиничките и патолошки карактеристики кај пациентите кои прележале COVID 19 со тешка клиничка манифестација, која барала хоспитализација.
2. Да се одредат клиничките и патолошки карактеристики кај пациентите кои прележале COVID 19 со лесна клиничка манифестација, или

асимптоматски пациенти кои имале позитивен PCR за SARS-CoV-2.

3. Да се одредат разликите во имунолошкиот одговор кај пациентите со тешка форма на COVID 19 и тие со лесна или асимптоматска клиничка манифестација со одредување на хуморалниот имунитет.

4. Да се корелираат клиничките, патолошките и хуморалните имунолошки карактеристики со вакциналниот статус на пациентите за SARS CoV- 2 вирусот.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е реализирана на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија и Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицински факултет – Скопје. Истата претставува проспективна кохортна студија во времетраење од 3 месеци. Во студијата се вклучени 50 пациенти со наполнети 18 години и постари, со прележан COVID 19, прегледани и/или лекувани во ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија – Скопје. Сите пациенти имаа своеволно и своерачно потпишана информирана согласност за учество во студијата.

Пациентите се поделени во групи според следниве критериуми:

Група А: Пациенти кои прележале COVID 19 со лесна клиничка манифестација, или асимптоматски пациенти кои имале позитивен PCR за SARS-CoV-2.

Група Б: Пациенти кои прележале COVID 19 со тешка клиничка манифестација, која барала хоспитализација.

Критериуми за исклучување во истражувањето се: пациенти со малигни заболувања (актуелни или во минатото), психијатриски болни, затвореници, бремени жени, индивидуи под 18 години, пациенти кои што не се правно способни да дадат информирана согласност.

Анализирани се параметрите од медицинската историја на болните, податок за вакцинација против SARS-CoV-2, биохемиски анализи, параметри за хуморален имунолошки одговор на SARS-CoV-2.

Варијабли кои се следат:

1. Демографски карактеристики: Пол, возраст, пушачки статус,
2. Податок за прележан COVID 19, време и тежина на

болеста,

3. Коморбидитети,
4. Податок за примена вакцина против COVID 19, време, број на дози и тип на вакцина.
5. Податоци за хуморален имунолошки одговор на SARS-CoV-2.

Кај секој пациент е земена крв за стандардни биохемиски и имунолошки анализи за одредување на хуморален имунитет (IgG за SARS CoV-2) со користење на автоматска хемилуминисцентна аналитички метода (CLIA).

Инструмент за прибирање на податоците претставува специјално дизајнирана база на податоци, изготвена според потребите на студијата, со цел да се задоволат потребите за прибирање на доволни податоци за верификација на поставените работни претпоставки.

## СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

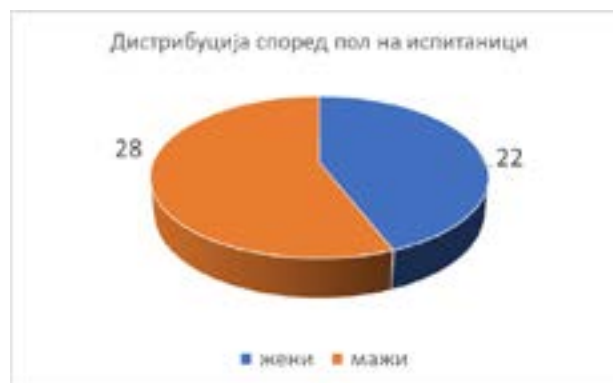
Споредуваните групи најнапред се анализираа секоја пооделно (ДЕСКРИПТИВНА ФАЗА), а потоа одделни групи се компарираат меѓу себе (АНАЛИТИЧКА ФАЗА).

Статистичката анализа е направена со специјализиран софтвер за статистички операции именуван IBM SPSS Statistics, верзија 2022.

Беа употребени дескриптивни аналитички статистички методи, пропорции, проценти, медијана, стандардна девијација и грешка.

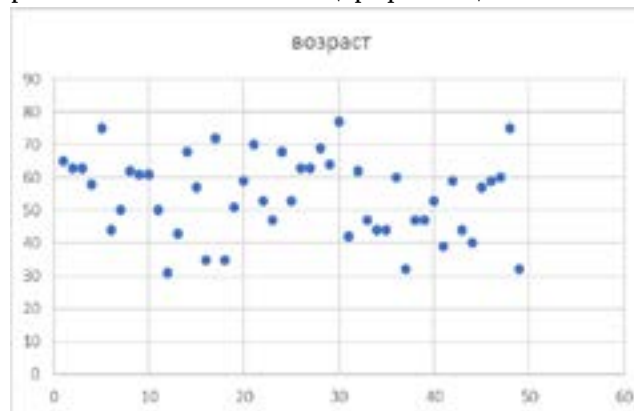
## РЕЗУЛТАТИ

Во досегашниот тек на студијата своеволно се вклучени 50 пациенти, кои ги исполнија сите вклучувачки и ниту еден од исклучувачките критериуми, на кои детално им беше објаснета студијата, нивните права и обврски и кои своеволно го потпишаа формуларот за информирање и согласност. Од вклучените 50 пациенти, поголемиот број, 28 се мажи (56%), додека бројот на вклучените жени е 22 (44%) (Графикон 1).



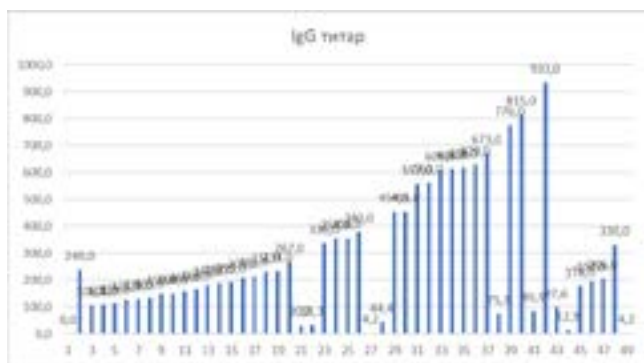
Графикон 1. Дистрибуција според пол на вклучените испитаници

Пациентите се на возраст од 31 до 77 години, со средна вредност на возраста од 54,55 години. Според средната возраст популацијата потпаѓа во групата на работоспособно население (Графикон 2).



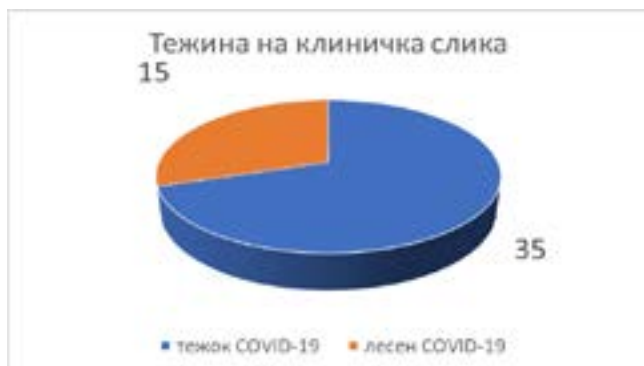
Графикон 2. Дистрибуција според возраст на вклучените испитаници

Според титарот на IgG антителата (AU/mL), позитивна вредност  $>2$ , изработени според CLIA хемилуминисцентна метоа, антитела немаше само кај 1 пациент, додека кај останатите 49 пациенти дистрибуцијата се движеше од 4,17 до 933 AU/mL, со средна вредност на антитела од 280 AU/mL (Графикон 3).



Графикон 3. Титар на антитела кај испитаниците

Според тежината на клиничката слика, повеќе пациенти беа со тешка клиничка слика со хоспитализација 35 пациенти (70%), додека со лесна клиничка слика беа 15 пациенти (30%) (Графикон 4).



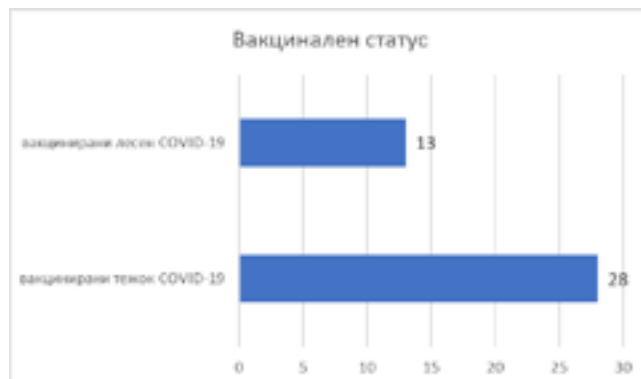
Графикон 4. Тежина на клиничка слика

Според тежината на клиничката слика, пациентите со тежок COVID-19 имаа повисок титар на IgG антителата, просечно 302,6 AU/mL, додека пациентите со лесен COVID-19 имаа понизок просечен титар на IgG антителата, од 228,9 AU/mL (Графикон 5).



Графикон 5. Просечен титар на IgG според клиничка слика

Од вкупно 50 пациенти 41 пациент (82%) беа вакцинирани, од кои пациентите со лесна клиничка слика на COVID-19 беа со поголем вакцинален опфат, 13 од 15 пациенти (86,7%), додека 28 од 35 пациентите со тешка клиничка слика на болеста беа вакцинирани (80%) (Графикон 6).



Графикон 6. Вакцинален статус според тежина на клиничка слика

Помал број од пациентите 20 (40%) беа пушачи, додека 30 пациенти (60%) беа непушачи. Пациентите со лесна клиничка слика на COVID-19 беа во поголем број пушачи, 9 од 15 пациенти (60%), непушачи беа 6 од 15 пациенти (40%), додека 11 од 35 пациентите со тешка клиничка слика на болеста, беа пушачи (31,43%), кај пациентите со тешка клиничка слика на болеста 24 од 35, беа непушачи (68,57%) (Графикон 7).



Графикон 7. Пушачки статус и поделба според тежина на клиничка слика

Од сите вклучени пациенти 13 од 50 немаа ниту еден коморбидитет (26%), додека 37 пациенти (74%) имаа 1 или повеќе коморбидитети. Пациентите со лесна клиничка слика, кај 7 (46,67%) немаше коморбидитет, 6 пациенти (40%) имаа 1 коморбидитет и 2 (13,33%) имаа 2 или повеќе коморбидитети. Пациентите со тешка клиничка слика, 6 (17,14%) немаа коморбидитет,



Графикон 8. Коморбидитети во корелација со тежина на клиничка слика

## ДИСКУСИЈА

И покрај тоа што веќе се поминати 4 години од првиот познат случај на COVID-19, во Кина во ноември 2019, додека во нашата земја прв пријавен случај на 26 февруари 2020, болеста сеуште е присутна во секојдневната клиничка пракса. Епидемиолошките предвидувања се дека болеста ќе остане помеѓу нас како предоминантно сезонски инфект, со релативно глобално помал ризик од тешка клиничка слика, но со индивидуално варијабилан ризик, особено кај лицата кои што се имунокомпромитирани по разни основи (9, 10).

Вирусот со текот на времето мутираше, но хуманиот имунолошки систем, вклучително хуморалниот и клеточниот имунитет, овозможија посоодветен одбрамбен одговор, па тешките клинички слики од минатото кои се должеа на несоодветен имун одговор, вклучително цитокински бури, екстравазија на течност, интерстициелни пневмонии и ARDS (6, 11, 12), се веќе реткост.

Изненадени сме од податокот, дека речиси сите испитаници имаат исклучително висок титар на IgG неутрализирачки антитела, што се должи на имун одговор кон болеста, кон вакцинацијата, но веројатно и на бројни реинфекти со SARS CoV 2, кои што биле со полесна и/или асимптоматска клиничка манифестација, а предизвикале booster имунолошка реакција.

Според добиените резултати, а и според достапните клинички студии, постои силна врска со коморбидитетите и тежината на клиничката слика, додека пациентите што се вакцинирани, во поголем обем имале лесна клиничка слика (11, 13, 14). Нашите

податоци се совпаѓаат со податоците од светската литература и се потврдува врската помеѓу нивоата на неутрализирачки IgG антитела по прележана тешка инфекција, но и нивната протективната улога при лесни форми на болеста. Во студијата на Simard и сор. како и бројни други студии се поддржува важноста од промовирање на вакцинацијата кај сите поединци, а особено кај оние со претходно постоечки медицински состојби, за да се намалат тешките компликации, дури и за време на бранот Омикрон (15).

## ЗАКЛУЧОК

Тежината на клиничката слика корелира правопрпорционално со бројот на коморбидитетите, а обратнопрпорционално со вакциналниот статус. Не се најде корелација со пушачкиот статус и тежината на клиничката слика, иако првичните хипотези за можна нагорна регулација на ACE-2 рецепторите во белодробниот паренхим, како рецептор за S-протеинот кај SARS-CoV-2 и влезна врата на вирусот, укажуваа за хипотетички зголемен ризик од тежок COVID-19 кај пушачите. Пациентите со тежок COVID-19 имаа незначително повисок титар на IgG антитела. Студијата покажа дека 98% од сите пациенти имаа позитивни неутрализирачки антитела за SARS-CoV-2, со изразито висок титар над референтните вредности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO COVID-19 dashboard.
2. Lingappan K, Karmouty-Quintana H, Davies J, Akkanti B, Harting MT. Understanding the age divide in COVID-19: Why are children overwhelmingly spared? *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020;319(1):L39-L44. doi: 10.1152/ajplung.00183.2020.
2. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nature Communications*. 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
3. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, Barron E, Bakhai C, Khunti K, Wareham NJ, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: A population-based cohort study. *The Lancet Diabetes and*

- Endocrinology. 2020;8(10):823–833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
4. Rosenthal, N., Z. Cao, J. Gundrum, J. Sianis, and S. Safo. 2020. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Network Open* 3(12): e2029058.
5. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*. 2020;23(5):1416–1424. doi: 10.1080/13685538.2020.1774748.
6. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucosky MS, Lange SJ, Gundlapalli AV, Boehmer TK, Blanck HM. Body Mass Index and Risk for COVID-19-related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death - United States, March-December 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70(10):355–361. doi: 10.15585/mmwr.mm7010e4.
7. Hammoudeh SM, Hammoudeh AM, Bhamidimarri PM, Al Safar H, Mahboub B, Künstner A, et al. Systems immunology analysis reveals the contribution of pulmonary and extrapulmonary tissues to the immunopathogenesis of severe COVID-19 patients. *Front Immunol* (2021) 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.595150
8. Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 23, 186–193 (2022)
9. Keywan Mortezaee 1, Jamal Majidpoor: Cellular immune states in SARS-CoV-2-induced disease, *Front Immunol*. 2022 Nov 23;13:1016304. doi:10.3389/fimmu.2022.1016304. eCollection 2022.
10. Zhang Z, He Q, Zhao W, Li Y, Yang J, Hu Z, et al. A heterologous V-01 or variant-matched bivalent V-01D-351 booster following primary series of inactivated vaccine enhances the neutralizing capacity against SARS-CoV-2 delta and omicron strains. *J Clin Med* (2022) 11(14):4164. doi: 10.3390/jcm11144164,
11. Russell, C.D., Lone, N.I. & Baillie, J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19 *Nat Med* 29, 334–343 (2023).
12. Wang Y, Zheng J, Islam MS, Yang Y, Hu Y, Chen X. The role of CD4+ FoxP3+ regulatory T cells in the immunopathogenesis of COVID-19: implications for treatment. *Int J Biol Sci* (2021) 17(6):1507. doi: 10.7150/ijbs.59534
13. Earle, K. A. et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* 39, 4423–4428 (2021).
14. Khoury, D. S. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 27, 1205–1211 (2021).
15. Simard M, Boiteau V, Fortin É, et al. Impact of chronic comorbidities on hospitalization, intensive care unit admission and death among adult vaccinated and unvaccinated COVID-19 confirmed cases during the Omicron wave. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 2023;13.



# СЕРУМСКИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ВИТАМИН Д КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ НА ЦРЕВАТА

Авди Муртезани<sup>1</sup>, Ацо Костовски<sup>1</sup>, Соња Бојациева<sup>1</sup>, Елена Симоновска<sup>1</sup>, Арјета Рауфи<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје, Оддел за гастроентерологија и хепатологија

<sup>2</sup>Клиничка болница, Одделение за детски болести, Тетово

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 297-302

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Кроновата болест (КБ) и улцеративниот колитис (УК) се хронични, повторувачки инфламаторни пореметувања на гастроинтестиналниот тракт групирани како инфламаторна болест на цревата (ИБЦ). Витаминот Д има имуномодулаторно дејство и игра значајна улога во одржувањето на интегритетот на гастроинтестиналната бариера и цревната микробиота. Овие механизми се важни во спречувањето на развојот на ИБЦ и во подобрувањето на симптомите на болеста.

**Цел:** Да се евалуираат и споредат серумските концентрации на 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) помеѓу деца и адолесценти со КБ, УК и контролна група на здрави испитаници.

**Материјали и методи:** Во студијата се анализирани вкупно 15 деца и адолесценти со ИБЦ од кои 13 со КБ и 3 со УК и контролна група (КГ) од 15 здрави испитаници. Студијата е изведена во период од октомври 2020 година до март 2021 година на Универзитетска клиника за детски болести во Скопје, Оддел за гастроентерохепатологија. Серумските концентрации на 25(OH)D кај испитаниците се одредени со имунолошки анализатор Access 2 Beckman Coulter со метод на CLIA (Chemiluminescence immunoassay).

**Резултати:** Споредбата на групата со ИБЦ и КГ во однос на срумската концентрација на витамин Д, покажа дека во групата со инфламаторна болест на црева беа измерени пониски вредности. Просечната концентрација на витамин Д во групата со ИБЦ изнесуваше  $16.6 \pm 7.8$ , додека во КГ изнесуваше  $28.7 \pm 10.3$ ; разликата од 12.1 статистички се потврди како сигнификантна, за  $p=0.0011$ .

**Заклучок:** Резултатите од презентираната студија укажуваат на сигнификантно пониски серумски концентрации на 25(OH)D кај деца и адолесценти со ИБЦ во однос на контролната група. Пациентите со ИБЦ треба да се мониторираат за дефициенција на витамин Д.

**Клучни зборови:** инфламаторна болест на цревата, кронова болест, улцеративен колитис, витамин Д

## ВОВЕД

Кроновата болест (КБ) и улцеративниот колитис (УК) се хронични, повторувачки инфламаторни пореметувања на гастроинтестиналниот тракт групирани како инфламаторна болест на цревата (ИБЦ). КБ може да го зафати целиот гастроинтестинален тракт, од уста до анус, со најчеста зафатеност на завршниот дел на тенкото црево. Инфламацијата вообичаено е трансмурална и дисконтинуирана. УК претставува континуирана мукозна инфламација локализиран

само во колон. Болеста се карактеризира со периоди на ремисија и релапс [1,2].

Етиологијата на ИБЦ не е комплетно позната, се верува дека е предизвикана од несоодветна активација на мукозниот имун систем кај генетска предиспонирана индивидуа [3,4]. Досега познатите генетски варијации, сепак, не можат во целост да ги објаснат географските разлики во инциденцата на ИБЦ, потенцирајќи ги факторите од околина како важни во патофизиологијата на болеста. Покрај другите

фактори од околината во патофизиологијата на ИБЦ се смета дека игра улога недостатокот на витамин Д [3,5].

Епидемиолошките податоци сугерираат зголемена инциденца на ИБЦ во земјите каде експозиција на сонце е помалку ефективна за синтеза на витамин Д [3,6]. Последните откритија ја подржуваат улогата на витамин Д во патогенезата, клиничкиот тек, и потенцијалниот третман на автоимуните болести како што се мултипла склероза, системски еритематозен лупус, како и ИБЦ [3,7-9].

Витаминот Д има имуномодулаторно дејство и игра значајна улога во одржувањето на интегритетот на гастроинтестиналната бариера и цревната микробиота. Овие механизми се важни во спречувањето на развојот на ИБЦ и во подобрувањето на симптомите на болеста. Истотака, витаминот Д влијае во активноста на системскиот и мукозниот имун систем, генерално со своите регулаторни и анти-инфламаторни својства. [3,10,11].

25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) е метаболит на витамин Д во човечкото тело и е индикативен за вкупното ниво на витамин Д. Мерењето на серумската концентрација на 25(OH)D е вообичаен тест што се изведува за да се утврди статусот на витамин Д и да се покаже дефициенција или суфициенција на витамин Д. Лабораториите генерално ги рапортираат нивоата на 25(OH)D во ng/mL. [12-13]. Нормални вредности на серумски концентрации на витамин Д се тие над 30 ng/mL, инсуфициентни или намалени од 20-30 ng/mL и дефициентни или ниски вредности под 20 ng/mL [14].

Целта на ова истражување е да се евалуираат и споредат серумските концентрации на 25(OH)D помеѓу деца и адолесценти со КБ, УК и контролна група на здрави испитаници.

## МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во студијата се анализирани вкупно 15 деца и адолесценти со ИБЦ од кои 13 со КБ и 3 со УК и контролна група (КГ) од 15 здрави испитаници. Студијата е изведена во период од октомври 2020 година до март 2021 година на Универзитетска клиника за детски болести во Скопје, Оддел за гастроентерохепатологија. Серумските концентрации на 25(OH)D кај испитаниците се одредени со имунолошки анализатор Access 2 Beckman Coulter со метод на CLIA (Chemiluminiscence immunoassay). Нормални вредности на серумски

концентрации на витамин Д беа земени тие над 30 ng/mL, инсуфициентни или намалени од 20-30 ng/mL и дефициентни или ниски вредности под 20 ng/mL.

Статистичка анализа на податоци: Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичките програми Statistica for Windows 7,0 и SPSS 23,0. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

За компарирање на анализираниите групи, во однос на полот, возраста, серумските концентрации на витамин Д, беа користени непараметарски (Pearson Chi square test, Fischer exact test), и параметарски тестови за независни примероци (Student t-test).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Половата структура на испитаниците кои партиципираа во истражувањето ја сочинуваа 13 (43.3%) машки и 17 (56.7%) женски испитаници. Испитаници од женски пол беа почесто застапени и во групата со инфламаторна болест на црева и во контролната група – 9 (60%) и 8 (53.3%), соодветно. Статистичка несигнификантна беше разликата во дистрибуција на машки и женски испитаници, меѓу испитуваната и контролна група ( $p = 0.71$ ).

ИБЦ групата и КГ беа хомогени во однос на возраста на испитаниците, просечната возраст на испитаниците од двете групи беше  $15.4 \pm 1.9$  години. Податоците се прикажани во табела 1.

Табела 1. Пол и возраст на децата и адолесцентите со ИБЦ и КГ

варијабла	групи			p-level
	n	ИБЦ n (%)	КГ n (%)	
пол				
машки	13	6 (40)	7 (46.67)	X2=0.135
женски	17	9 (60)	8 (53.33)	p=0.71 ns
возраст				
mean ± SD		15.4 ± 1.9	15.4 ± 1.9	
min - max		13 - 18	13 - 18	

ИБЦ-инфламаторна болест на црева  $X^2$ (Pearson

Chi-square);  $p > 0.05$

КГ - здрави испитаници

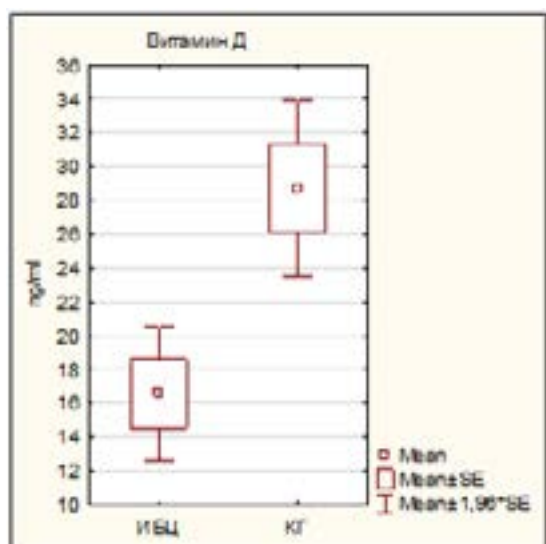
Споредбата на групата со ИБЦ и КГ во однос на срумската концентрација на витамин Д, покажа дека во групата со инфламаторна болест на црева беа измерени пониски вредности. Просечната концентрација на витамин Д во групата со ИБЦ изнесуваше  $16.6 \pm 7.8$ , додека во КГ изнесуваше  $28.7 \pm 10.3$ ; разликата од 12.1 статистички се потврди како сигнификантна, за  $p = 0.0011$ . Податоците се прикажани во табела 2 и графикон 1.

Табела 2. Серумски концентрации на витамин Д кај деца и адолесценти со ИБЦ и КГ

групи	дескриптивна статистика витамин Д (ng/ml)		p-level
	mean $\pm$ SD	min - max	
ИБЦ	$16.6 \pm 7.8$	5.4 - 34.1	$t = 3.64$
КГ	$28.7 \pm 10.3$	12.5 - 47.7	$p = 0.0011^{**}$

ИБЦ-инфламаторна болест на црева (Student t-test);  $^{**}p < 0.01$  sig

КГ - здрави испитаници



Графикон 1. Серумски концентрации на витамин Д кај деца и адолесценти со ИБЦ и КГ

Нормални вредности на витамин Д беа регистрирани само кај 2(13.3%) испитаници со ИБЦ, и кај 7(46.7%) здрави испитаници. Инсуфициентни вредности имаа 5(33.3%) испитаници, сите од КГ, додека дефициентни беа вредностите на витамин Д кај 13(86.7%) испитаници со ИБЦ и 3(20%) здрави испитаници. За  $p = 0.00056$  се потврди статистички сигнификантна разлика во дистрибуција на нормални, инсуфициентни

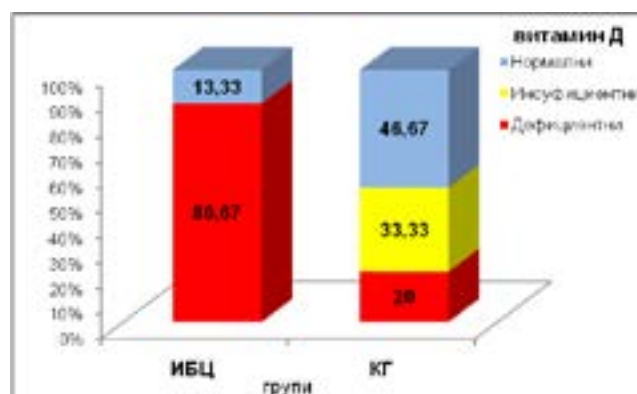
и дефициентни вредности на витамин Д меѓу испитаниците од групата со инфламаторна болест на црева и контролната група испитаници. Податоците се прикажани во табела 3 и графикон 2.

Табела 3. Број (%) на случаи со ИБЦ и КГ со нормални, инсуфициентни или дефициентни серумски концентрации на витамин Д

витамин Д	групи			p-level
	n	ИБЦ n (%)	КГ n (%)	
Нормални вредности	9	2 (13.33)	7 (46.67)	Fisher exact $p = 0.00056^{***}$
Инсуфициентни вредности	5	0	5 (33.33)	
Дефициентни вредности	16	13 (86.67)	3 (20)	

ИБЦ-инфламаторна болест на црева  $^{***}p < 0.0001$ sig

КГ - здрави испитаници



Графикон 2. Број (%) на случаи со ИБЦ и КГ со нормални, инсуфициентни или дефициентни серумски концентрации на витамин Д

Во групата пациенти со инфламаторна болест на црева, 3 имаа улцерозен колит, сите од машки пол, а кај 12 пациенти беше поставена дијагноза на кронова болест, од кои 9(75%) беа од женски пол. Согласно резултатите од статистичката анализа, испитаниците со улцерозен колит имаат сигнификантно различна половова структура споредено со испитаниците со кронова болест ( $p = 0.044$ ), а несигнификантно различна споредено со здравите испитаници ( $p = 0.15$ ). Несигнификантна беше разликата во половата дистрибуција и меѓу групите со кронова болест и контролната група ( $p = 0.23$ ).

Пациентите со улцерозен колит беа на 16-годишна возраст, додека пациентите со кронова болест и здравите испитаници беа на просечна возраст од 15.2

$\pm 2.1$  и  $15.4 \pm 1.9$  години, соодветно ( $p=0.85$ ). Податоците се прикажани во табела 4.

Табела 4. Полова и возрасна дистрибуција помеѓу децата и адолесцентите со УК, КБ и КГ

варијабла	групи				p-level
	n	УК n (%)	КБ n (%)	КГ n (%)	
пол					
машки	13	3 (100)	3 (25)	7 (46.67)	УК vs КБ 1p=0.044* УК vs КГ 1p=0.15 КБ vs КГ 1p=0.23
женски	17	0	9 (75)	8 (53.33)	
возраст					
mean ± SD		16.0 ± 0	15.2 ± 2.1	15.4 ± 1.9	t=0.19 p=0.85 ns
min – max		16	13 – 18	13 – 18	

УК-улцерозен колит  $1p$ (Fisher exact test)  
t(Student t-test)

КБ-кροнова болест

КГ-здрави испитаници

Просечните серумски концентрации на витамин Д беа највисоки во групата здрави испитаници ( $28.73 \pm 10.3$ ), следено од групата со кροнова болест ( $18.54 \pm 7.4$ ) и групата со улцерозен колит ( $8.77 \pm 3.3$ ). Повисоките просечни вредности на витамин Д во КГ споредено со групата со кροнова болест и статистички се потврдија како сигнификантни, за  $p=0.008$ . Податоците се прикажани во табела 5 и графикон 3.

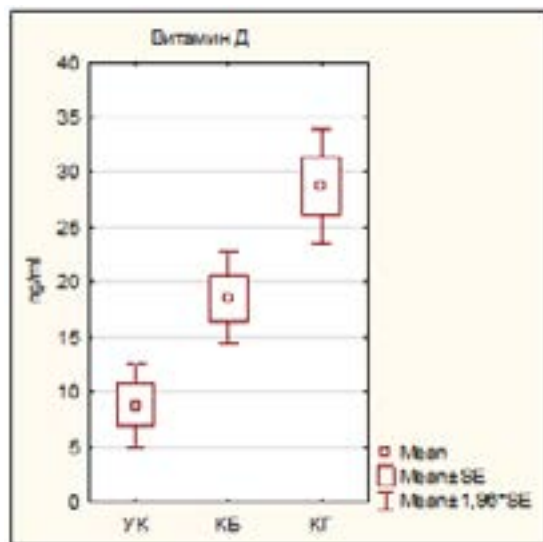
Табела 5. Просечни серумски концентрации кај децата и адолесценти со УК, КБ и КГ

групи	дескриптивна статистика (витамин Д)		p-level
	mean $\pm$ SD	min - max	
УК	$8.77 \pm 3.3$	5.36 - 12.04	КБ vs КГ t=2.9 p=0.008**
КБ	$18.54 \pm 7.4$	10.66 - 34.1	
КГ	$28.73 \pm 10.3$	12.53 - 47.68	

УК-улцерозен колит t(Student t-test),  
\*\*p<0.01

КБ-кροнова болест

КГ-здрави испитаници



Графикон 3. Просечни серумски концентрации кај децата и адолесценти со УК, КБ и КГ

Кај сите 3 пациенти со улцерозен колит беа измерени дефициентни вредности на витамин Д. И во групата со кροнова болест мнозинството на пациенти имаа дефициентни концентрации на витамин Д - 10 (83.3%). Кај здравите испитаници, витаминот Д најчесто беше во границите на референтните - 7(46.7%). Податоците се прикажани во табела 6 и графикон 4.

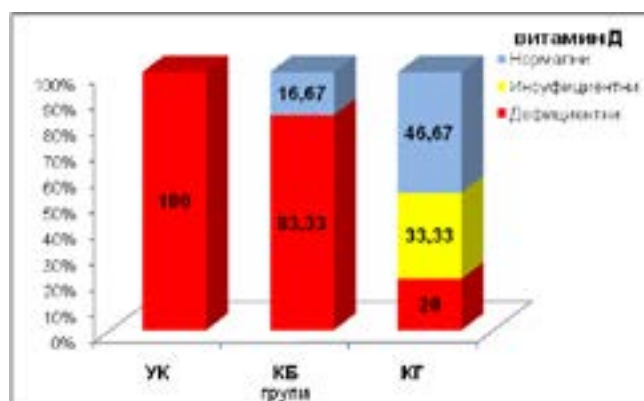
Табела 6. Број (%) на деца и адолесценти со УК, КБ и КГ со нормални, инсуфициентни или дефициентни серумски концентрации на витамин Д

витамин Д	групи			
	n	УК n (%)	КБ n (%)	КГ n (%)
Нормални вредности	9	0	2 (16.67)	7 (46.67)
Инсуфициентни вредности	5	0	0	5 (33.33)
Дефициентни вредности	16	3 (100)	10 (83.33)	3 (20)

УК-улцерозен колит

КБ-кροнова болест

КГ-здрави испитаници



Графикон 4. Број (%) на деца и адолесценти со УК, КБ и КГ со нормални, инсуфициентни или дефициентни серумски концентрации на витамин Д

## ДИСКУСИЈА

Резултатите од нашата студија укажуваат дека пациентите со КБ и УК имаат пониски просечни серумски концентрации на витамин Д споредено со контролната група. Статистички сигнификантна беше разлика во дистрибуција на нормални, инсуфициентни и дефициентни вредности на витамин Д меѓу испитаниците од групата со ИБЦ и контролната група испитаници. Во литературата постојат спротивни ставови за врската помеѓу витамин Д дефициенција и ИБЦ. Нашата студија идентификуваше дефициенција на витамин Д кај 86.7% од децата и адолесцентите со инфламаторна болест на цревата. Нашите испитаници имаа пониски серумски концентрации на витамин Д од тоа што досега е рапортирано [15-17].

За УК, Ulitsky и сор. [18] објавиле дека витамин Д дефициенција не е поврзана со УК, но во друга студија [19] е објавено дека постои корелација. Во нашата студија кај сите 3 пациенти со улцерозен колит беа измерени дефициентни вредности на витамин Д.

Во однос на КБ, Kabbani и сор. [20] објавиле дека дефициенција на витамин Д е асоцирана со КБ, но кај студијата на Grunbaum [21] не е најдена асоцијација. Во нашата студија кај групата со кронова болест мнозинството на пациенти имаа дефициентни концентрации на витамин Д - 83.3%.

Резултатите од нашата студија укажуваат дека серумските концентрации на витамин Д се силно асоцирани со ИБЦ. Пациентите со ИБЦ треба да се мониторираат за дефициенција на витамин Д.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mudambi K, Bass D. Vitamin D: a brief overview of its importance and role in inflammatory bowel disease. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2018;3:31-1.
2. Nobile S, Tenace M, Pappa H. The Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointestinal Disorders*. 2019;1(1):231-40.
3. Strisciuglio C, S. Cenni, Giugliano FP, Miele E, Cirillo G, Martinelli M, et al. The Role of Inflammation on Vitamin D Levels in a Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. 2018;67(4):501-6.
4. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12:S3-9.
5. Lim WC, Hanauer SB, Li YC. Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005;2(7):308-15.
6. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(1):1-20.
7. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5.
8. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2006;5(2):114-7.
9. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;39(2):125-36.
10. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2014;239(11):1524-30.
11. Etten E van, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;97(1-2):93-101.
12. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Dec 1;80(6):1706S1709S.
13. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of



- systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348(apr01 2):g2035-5.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
  15. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, et al. Vitamin D Status in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2006;118(5):1950-61.
  16. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;114(5):902-11.
  17. Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L. Longitudinal assessment of growth, mineral metabolism, and bone mass in pediatric Crohn's disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1993;17(4):401-6.
  18. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2011;35(3):308-16.
  19. Stio M, Retico L, Annese V, Bonanomi AG. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016;51(10):1193-9.
  20. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, et al. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(5):712-9.
  21. Grunbaum A, Holcroft C, Heilpern D, Gladman S, Burstein B, Menard M, et al. Dynamics of vitamin D in patients with mild or inactive inflammatory bowel disease and their families. *Nutrition Journal*. 2013;12(1):145.

# КАРИЕС НА РАНО ДЕТСТВО- ПАНДЕМСКО ЗАБОЛУВАЊЕ КАЈ ДЕЦАТА ОД ПРЕДШКОЛСКА ВОЗРАСТ

Олга Кокочева-Ивановска<sup>1</sup>, Весна Амбаркова<sup>1</sup>, Ефка Жабокова-Билбилова<sup>1</sup>, Анета Лазарова<sup>2</sup>, Катерина Сибиновска<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника за Детска и Превентивна стоматологија/ Стоматолошки факултет ,Универзитет “Св. Кирил и Методиј“ –Скопје, Република Северна Македонија

<sup>2</sup>Здравствен Дом-Скопје, Република Северна Македонија

<sup>3</sup>ПЗУ ДИ-АН, Дентал Студио-Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 303-308

## АПСТРАКТ

Кариозна лезија може да се јави многу рано кај млечните заби, понекогаш веднаш по нивната ерупција во најраното детство (1-2.5 год). Во овој случај станува збор за посебен вид на кариес кој ги атакира само млечните заби. Кај нас најчесто е познат како циркуларен кариес, а во најновата светска терминологија како Кариес на раното детство (КРД). Изработени се многу епидемиолошки, клинички студии, лабораториски испитувања и сл. во целиот свет, се со цел да се превенира неговата појава и да се намали неговата висока застапеност (преваленција).

### Почетна иницијална лезија кај кариесот во рано детство

Во почетокот на настанувањето на кариесот на рано детство (1), се појавуваат бели дамки најпрво на горните максиларни инцизиви. Тоа се почетни, иницијални лезии. Често пати има и неправилен начин на исхрана на малото дете, со подолго задржување на течни засладени содржини во усната празнина, со ферментабилни разградувачки шеќери во нив во тек на ноќта, кога Ph на пунктата паѓа на нула.(2)

На слика 2.1. се прикажани реверзибилни промени (бели петна, macula alba) на горните инцизиви и канин во цервикалниот дел на забот.(3) Во стадиумот на иницијална лезија, бело петно (1,3) или macula alba кај кариес на рано детство, со отстранувањето на кариес

причинителот (денталниот плак) од една страна, и превземање максимални превентивни мерки од друга страна, се создаваат услови за преовладување на реминерализационите процеси.

Меѓутоа, ако доминираат (преовладаат) деминерализациони процесин (1, ќе дојде до пукане на површниот слој на емајлот (1).Тогаш иницијалната лезија проградира во кавитет, најпрво во ниво на емајлот, а потоа напредува и во ширина. Колку ќе биде успешна реминерализацијата зависи од кои фактори ќе преовладуваат, протективните или патогените(1,3). земајќи го фактот дека кариесот е мултикаузално заболување.(4)



На слика 1.1. се прикажани реверзибилни промени (бели петна, macula alba) на горните инцизиви и канин во цервикалниот (вратен) дел на забот.(3)

### Дефиниција за кариес на рано детство

Постојат повеќе дефиниции за циркуларен кариес - кариесот на рано детство (КРД). Според Американската дентална асоцијација (5) на конференцијата одржана во 2019 година, кариесот на рано детство претставува присуство на една или повеќе кариозни (кавитирани или некавитирани) лезии, екстахирани или санирани забни површини во примарната дентиција кај претшколски деца на возраст од раѓање до 71-от месец. Кај деца помлади од 3 години, секој знак на кариес на мазна површина е индикативен за сериозен кариес на раното детство (S-ECC).(6)

Според Бангкокшка декларација (7) на Меѓународната асоцијација за детска стоматологија 2019 год., кариесот во раното детство (ЕСС) е дефиниран како присуство на една или повеќе кариозни површини (лезии без или со кавитет), површини што недостасуваат или се реставрирани (поради кариес) на кој било млечен заб на дете под шест годишна возраст.

Кариесот на рано детство е најчеста незаразна превентабилна болест кај децата ширум светот, со глобална застапеност од пандемиски размери.9 и во развиените и во земјите кои се во развој, со застапеност од 1-12% па се до 70% , соодветно.(6, 8)

Кариесот на рано детство за прв пат бил забележан од Jakobі во 1862 година, како рампантен кариес присутен кај инфантилите. Подоцна различни автори го именувале со различни називаи. Денес го среќаваме како Baby bottle caries” или “Baby bottle syndrome” (Кариес или синдром предизвикан од исхрана со шише). Во најновата светска литература се користи терминот “Кариес на раното детство”(Early childhood caries). (9,10).

Примарната локализација на кариес на рано детство е вестибуларно во гингивалната (цервикална) третина на горните млечни инцизиви каде протокот на слюнка е побавен отколку орално и кога детето спие овие заби остануваат ненаквасени во слюнка. Намалена е и вкупната количина на слюнка за време на сонот, а доенчето во првите месеци од животот, најголем дел од денот спие (10,11). Со тек на време ако заболувањето прогрдира, се шири и локализира и на моларите, а особено ретко ги зафаќа млечните заби во долниот интерканинен простор, поради богатата саливација во оваа орална регија и одбранбениот пуферски капацитет на слюнката.

### Дијагностицирање на кариес на рано детство

Најпрво професионално ги отстрануваме меките наслаги, потоа со пестер интензивно ги сушиме вестибуларните површини на пред е максиларните млечни инцизиви, на кои прво се јавуваат белите дамки. Незначителната промена во транспарентноста на емајлот во вид на бело петно, без присутна кавитација, со инспекција ја дијагностициравме како почетна иницијална лезија(macula alba или бела дамка). Со инспекција и сондирање, промените во вид на почетен кавитет ги дијагностициравме како кариозни лезии. (5,8,10,11)

### Клиничка слика на кариес на рано детство

Се јавува рано, веднаш по ерупцијата на првите млечни заби од 1-1.5 година, а веќе формирани кавитети се гледаат кај деца под 5 годишна возраст (1).

Класификација на клиничката слика на циркуларниот кариес - кариесот на рано детство (КРД), даваат Veerkamp and Weerheijm (12), базирана според степенот на развој на денталното заболување, дали се присутни само иницијални лезии или има и веќе формирани кавитети. Почнува во првата година од животот (од 10 месеци и завршува на 48 месеци). Има 4 стадиуми: 1. Почетен-иницијален, 2. Површен кавитет во емајл (суперфицијална форма) и болки на студено (при четкање на забите), 3. Среден стадиум со кавитетот во дентинот и нболки при жвакање со понатамошна можна експонираност на пулпата и спонтани ноќни болки, и 4. Терминален, трауматски со зафатена пулпа со болки и понатамошни компликации, се до комплетни деструкции на коронката со патолошки фрактури.



Слика 1.1.1 Иницијални (почетни) лезии, реверзибилни промени (бели петна, *macula alba*) на горните инцизиви во цервикалниот дел на забот



Слика 1.2 Површен кавитет во емајл со чувствителност на студено. Спојување на повеќе ситни кавитети на вестибуларната страна на забот



Слика 1.3 Длабоки кавитетиво дентин со спонтани болки при жвакање и навечер



Слика1.4. Термален (трауматичен) стадиум на КРД (сл.А и сл.Б)

Лево-во двете вилицы десно- во горна вилица

Диференцијална дијагноза на циркуларниот со класичниот кариес кај млечните заби, се разликува од кариесот кај забите на постарите деца и возрасните по брзиот развој, атипична локализација, различните фактори на ризик и контрола (11,13,14).

#### Општи и локални фактори за појава на кариес на рано детство

Ова дентално заболување кое се јавува како проблем од светски размери и е интерес за многу клинички, епидемиолошки студии и лабораториски испитувања, како да се делува, да се превенира и редуцира.(15). Денес точно се знае дека општите (ендогени) фактори можат да создадат само одредена предиспозиција на која понатаму се надоврзуваат локалните етиолошки фактори.(13,16). Пресуден момент за појава на кариес на рано детство, според Moss (16) е квантитетот и квалитетот на саливата со која се испираат максиларните инцизиви, како и правилната исхрана на децата (14,15). Кариогените микроорганизми, *Streptococcus mutans* и *Streptococcus Sobrinus* (18) се населуваат во усната шуплина со никнењето на млечните заби. Се колонизираат во денталниот плак кој го прекрива цервикалниот(враатен) дел на забот. Лошите навики во исхраната на детето и лошата орална хигиена, овозможуваат долготрајно делување на киселите продукти, кои ги продуцираат овие бактерии со разградба на јагленохидратите од исхраната. Киселите продукти во контакт со вратниот дел на млечниот заб, кој е послабо минерализиран и поподложен на деминерализација, со истовремен пад на pH, се предиспозиција за создавање на овој вид на кариес. Ако мајката на детето ја има оваа бактерија *Streptococcus mutans* во денталниот плак во голема концентрација (17,18), како резултат на несанирано забало или недоволна орална хигиена, може да има и вертикална трансмисија на оваа кариогена бактерија



од мајката на детето(14,17).Исто така и Laktobacili-те партиципираат во настанување на Кариес на рано детство (КРД)-ЕСС (13).

Во 2017 година Накан Colak (19) и соработниците во својот ревијален труд, ја даваат поврзаноста помеѓу доењето и ЕСС (КРД), како комплекс од биолошки варијабилности: вертикална трансмија на streptococcus mutans, емајлова хипоплазија, конзумирање на засладени содржини од шише и чести меѓуброци. Поврзаност наоѓаат и со социјалните варијабилности како што се едукација на родителите и фамилијарниот социо-економски статус, кои влијаат на оралното здравје кај децата.

Во студијата на RN Remedies (20) од 2023 година (ЕСС): Причини и превентивни методи (Early Childhood Caries: Causes and Prevention Methods), спроведена во Стоматолошка и Ортодонтска детска болница во Лос Анџелес, дава совет за грижа на оралното здравје уште во доенечкиот период, да не се дозволи детето да заспи со шише исполнето со млеко, сок или други засладени течности, кои ако се задржат со часови во оралната празнина, може да доведат до развој на кариес во раното детство КРД (ЕСС). Затоа како најчест ризик фактор за појава на КРД (употреба на шише со цуцла во исхраната на малото дете, во пролонгиран временски период).

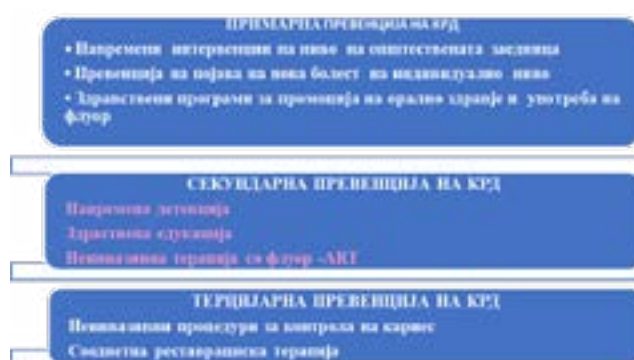
Според Anil Sukumaran (21) во студијата во: “Кариес во раното детство:Преваленција, Ризик фактори и Превенција” 2017 година, ова заболување има мултифакторијална етиологија.. Како и кај повеќето незаразни болести, етиологијата и превенцијата на ЕСС се силно детерминирани од социо-бихевиорални, економски, еколошки и општествени фактори, познати како социјални детерминанти на здравјето(14).

Според СЗО и Tinanoff со соработниците (22), етиолошките фактори за појава на кариес на рано детство, може да се групираат во три групи: лични(однесување на детето), фамилијарни (животен стил на семејството-мајката) и општествени норми. 2, 4,5.

Поделба на етиолошките фактори за настанување на КРД



Превенција на кариес на рано детство\



Препораки во склоп на примарна превенција (23,24,25,26)

- Навремена посета на стоматолог, веднаш по никнењето на првите млечни заби
- Едукација на мајките (родителите/старателите) за правилен начин на исхрана на детето и воопшто во семејството.
- Одржување на орална хигиена од најрана возраст со појавата на првите млечни заби во усната празнина
- Одстранување на причинителот, т.е. лошите навики: пролонгирана исхрана со шише исполнето со засладени течности богати со ферментабилни j.x., најчесто пред заспивање и во текот на ноќта, употреба на цуцла лажливка, задржување на течната храна подолго во устата, чести слатки меѓуброци.
- Совети за правилно и навремено започнување со орална хигиена веднаш по ерупцијата на првиот млечен заб.
- Едукација за правилна техника на четкање на забите како битен фактор за здрави млечни заби и здрав и правилен развој на детскиот организам.



- Совети за соодветна употреба на флуоридни препарати со кариес превентивно дејство, зависно од претходно индивидуалното проценување на кариес ризик кај детето. (23)

Инвестирањето во примарната и секундарната превенција во рамките на општеството, е една од

главните препораки на Светската Здравствена Организација (СЗО).(22)

Anil S. и сор.(21) во 2017 година ги даваат следните ефективни мерки на превенција на кариес на рано детство, прикажани во следниот шематскиот приказ:

Фигура. 7.3. Шематскиот приказ за ефективни мерки на превенција на КРД(21)

домашна нега	професионално	општествена заедница
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ навики во секојдневна исхрана</li> <li>■ четкање заби два пати дневно со флуорирана забна паста</li> <li>■ употреба на флуоридни суплементи за домашна употреба</li> <li>■ редукција на трансмисија на бактерии од мајка на дете</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ рана детекција на заболувањето во почетен стадиум(иницијална лезија)</li> <li>■ совети за правилна исхрана и орална хигиена</li> <li>■ локална флуоризација</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ здравствена едукација</li> <li>■ флуоризација на вода за пиење</li> <li>■ развој на општеството</li> </ul>

#### Референци

- Pitts, N, Baez, R, Diaz-Guallory, C, et al. Early Childhood Caries: IAPD, 2019
- 2.. Lingstrom P, van Ruyven FO, van Houte J, Kent R. The pH of dental plaque in its relation to early enamel caries and dental plaque flora in humans. J Dent Res (2000) 79(2):770-1177/00220345000790021101 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- OPEN ACCESS PEER-REVIEWED CHAPTER - ONLINE FIRST
- White Spot Lesions and Remineralization, Monisha Khatri, Shreya Kishore, S. Nagarathinam, Suvetha Siva and Vanita Barai, Submitted: October 13th, 2021Reviewed: October 24th, 2021Published: November 30th, 2021
- Deveci C, Çınar C, Tirali RE. Management of white spot lesions. In: Akarslan Z, editor. Dental Caries: Diagnosis, Prevention and Management. London: IntechOpen; 2018. 5.American Academy of Pediatric Dentistry Policy on Early Childhood Caries (ECC): classifications, consequences, and preventive strategies. Reference manual. Pediatr Dent. 2015;37(6):50-52.
- Slabsinskiene E, Milciuviene S, Narbutaite J, Vasiliauskienė I, Andruskeviciene V, Bendoraitiene EA, et al. Severe early childhood caries and behavioral risk factors among 3-year-old children in Lithuania. Medicina (Kau-nas) (2010) 46(2):135-41. [PubMed] [Google Scholar]
- Bangkok Declaration. Int J Paediatr Dent. 2019;29:384-386. 29.
- Ending childhood dental caries: WHO implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0IGO. Congiu G, Campus G, Luglie PF. Early childhood caries (ECC) prevalence and background factors: a review. Oral Health Prev Dent (2014) 12(1):71-.10.3290/j.ohpd.a31216 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Congiu G, Campus G, Luglie PF. Early childhood caries (ECC) prevalence and background factors: a review. Oral Health Prev Dent (2014) 12(1):71-.10.3290/j.ohpd.a31216 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Кокочева-Ивановска О. Етио-патогенетски и превентивни аспекти на циркуларниот кариес кај млечните заби. Магистерска теза. Скопје, 2002.
- Edelstein BL. The early childhood caries pandemic and disparities problem. H BMC OralHealth (2006) 6(Suppl 1):S2.10.1186/1472-6831-6-s1-s2 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Veerkamp J. S. J., Weerheijm K.L.Nursing bottle caries: The importance of a development perspective. J Dent Child 1995; 62(6): 381-5
- Izhar D, Batra D, Miglani D. Diagnostic tools for early diagnosis of white spot lesions. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2021;8(2):680-695
- Кокочева -Ивановска О. Кариес на раната детска возраст:Следење на почетните стадиуми и можност за негова превенција. Докторска дисертација Скопје, 2011.

15. Pitts, N, Baez, R, Diaz-Guallory, C, et al. Early Childhood Caries: IAPD, 2019
16. Moss S. The relationship between diet, saliva and baby bottle tooth decay. *Int Dent J* 1996;46 (Supplement 1):399 – 402
17. Moynihan P, Tanner LM, Holmes RD, Hillier-Brown F, Mashayekhi A, Kelly SAM, et al. Systematic review of evidence pertaining to factors that modify risk of early childhood caries. *JDR Clin Trans Res*. 2019;4(3):202–16.
18. Klein MI, Florio FM, Pereira AC, Hofling JF, Goncalves RB. Longitudinal study of transmission, diversity, and stability of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* genotypes in Brazilian nursery children. *J Clin Microbiol* (2004) 42(10):4620–6.10.1128/jcm.42.10.4620-4626.2004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Hakan Colak, Coruh T. Dulgergi at. all. Early childhood caries update: A review of causes, diagnoses, and treatments. *I. Nat. Sci. Bio. Med*. 2013 Jan- Jun;41(1)29-38
20. Remedies Nicole F., Early Childhood Caries: Causes and preventive methods. Children's hospital- Los Angeles.
21. Anil S, Anand P.S. Early childhood caries: prevalence, risk factors and prevention. *Front. Pediatr*. 2017 jul 18;5:157
22. Norman Tinanoff at all. Early childhood caries update: epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management education, and policy: Global perspective. *Int J Pediatric Dent* 2019.
23. Vulovic M. Beloica D., Gajic M., Stefanovic R. Preventivna stomatologija, Beograd: 2002
24. Goldstein; Lockwood (2000). "Fluoride Varnishes: A Review of Their Clinical Use, Cariostatic Mechanism, Efficacy and Safety: A Review of Their Clinical Use, Cariostatic Mechanism, Efficacy and Safety". *The Journal of the American Dental Association*. 131 (5): 589–596.
25. Sampson V, Sampson A. Diagnosis and treatment options for anterior white spot lesions. *British Dental Journal*. 2020;229(6):348-352
26. Царчев М. Превентивна стоматологија. Скопје; 2006. Atanasov N., Markova N.

# ЕФИКАСНОСТА НА БРОЛУЦИЗУМАБ ВО ТРЕТМАНОТ НА ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

Ардита Ризваноли<sup>1</sup>, Весна Димовска-Јорданова<sup>2</sup>, Ирина Богданова<sup>2,3</sup>, Блерта Емини<sup>3</sup>, Мухамедин Рушити<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Општа Болница, Урошевац, Р. Косово

<sup>2</sup>Медицински Факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј – Скопје, Р. С. Македонија

<sup>3</sup>ЈЗУ Универзитетска Клиника за Очни болести Скопје

<sup>4</sup>Клиничка Болница – Тетово

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 309-315

## АБСТРАКТ

Дијабетес мелитус (ДМ) станува се поприсутен ширум светот, со околу 440 милиони луѓе кои страдаат од оваа болест до 2030 година. Според претходните извештаи, ДМ е примарна причина за слепило во САД на возраст меѓу 20 и 74 години. ДР влијае на околу 29% од дијабетичарите, додека дијабетскиот макуларен едем (ДМЕ) влијае на околу 3%. Со зголемената преваленца на ДМ, соодветната загриженост за компликациите на ДР исто така расте. Глобалната инциденца на ДР се предвидува да се зголеми од 126,6 милиони случаи во 2010 година на 191 милион случаи годишно до 2030 година. Може да се развие во која било фаза или сериозност на ДР и може значително да влијае на видот, што го прави сериозна компликација на ДМ. Бролуцизумаб, моноклонално антитело што се врзува за VEGF-A, беше одобрено во 2019 година од FDA и има уникатен фрагмент на антитела со еден синџир и мала молекуларна тежина, обезбедувајќи издржливост и потенцијални предности во однос на другите анти-VEGF агенси. Бролуцизумаб се администрира како интраокуларна инјекција, со препорачана доза од 6 mg на секои 4 недели во првите 3 месеци, проследено со секои 8-12 недели.

Целта на нашата студија беше да истражиме неколку databazi на податоци на различни студии за третман на дијабетичен макуларен едем со бролуцизумаб. Многу документирани студии го докажуваат позитивниот ефект на бролуцизумаб во третманот на дијабетичен макуларен едем.

## ВОВЕД

Дијабетичниот макуларен едем (ДМЕ) се манифестира како задебелување на мрежницата предизвикано од акумулација на интратетинална течност, првенствено во внатрешниот и надворешниот плексиформен слој. Се верува дека е резултат на хиперпропустливост на васкулатурата на мрежницата. ДМЕ може да биде присутна со кое било ниво на дијабетична ретинопатија.

Критериуми за ETDRS за клинички значаен макуларен едем (CSME):

Задебелување на мрежницата во центарот на макулата.

Задебелување на мрежницата и/или соседни тврди ексудати на или во рамките на 500  $\mu$  од центарот на макулата. Површина на задебелување на мрежницата поголема или еднаква на една површина на дискот, чиј кој било дел е во дијаметар од 1 диск од центарот на макулата.

Преваленца и инциденца на ДМЕ

Во САД: СЗО (Светска здравствена организација) проценува 15 милиони ДМЕ половина недијагностицирани и 50% од 8 милиони без неа на очите, 25-30% ризик од губење на видот од CSME. Меѓународната, СЗО проценува повеќе од 150 милиони пациенти со дијабетес ширум светот.

Сепак, апсолутната преваленца на DME може да се зголемува поради вкупната зголемена преваленца на дијабетес во индустријализираните нации. Се очекува дека инциденцата на DME ќе се намали бидејќи одличната метаболна контрола се повеќе се прифаќа како терапевтска цел од страна на пациентите и здравствените работници. (2) (3)

#### Патологија и патофизиологија на DME

Нормалната ретинална циркулација е единствена: капиларите на мрежницата се незабранети и капиларните ендотелијални клетки имаат тесни споеви; нормалните капилари не испуштаат течност, крв. Не постои лимфен систем во мрежницата, така што во присуство на патологија на мрежницата, течноста што истекува може да се акумулира и да предизвика едем или оток. Ретината реагира на исхемија со стимулирање на факторите на раст за да се создадат нови крвни садови (наречена неоваскуларизација).

DME е резултат на микроваскуларни промени кај дијабетес што доведува до некомпетентност на садовите, едем. Хипоксичната состојба го стимулира VEGF предизвикувајќи поголем едем.

Така, се случуваат 2 клучни промени:

- Пермеабилност на садот
  - Оштетениот ендотелен сид станува попорозен
  - Од садот истекува течност, липиди, еритроцити
  - Акумулацијата на течноста резултира со едем (макуларен едем ако се наоѓа во централниот регион на мрежницата) и затворање на садовите.
  - Намалена е понудата на кислород и хранливи материи
- Се појавува нов кревок раст (секундарна на исхемија)

#### Клинички асоцијации и фактори на ризик

Макуларниот едем е силно позитивно поврзан со сериозноста на дијабетичната ретинопатија. Гликемиската контрола е убедливо идентификуван фактор на ризик за прогресија на ретинопатија, како и за DME. Времетраењето на дијабетесот е во силна корелација со преваленцата и инциденцата на макуларен едем, прогресија на ретинопатија и други дијабетични компликации. Дијагнозата на дијабетес кај субјекти од тип 2 повремено се јавува некаде откако се манифестира субклиничкиот дијабетес, што дава мал дел од пациентите кои може да се појават со макуларен едем во моментот на дијагнозата, или

дури имаат намален вид од макуларен едем при презентираниот знак. Спротивно на тоа, кај лицата со дијабетес тип 1 е многу мала веројатноста да доживеат напредна ретинопатија и макуларен едем пред 5 години. Клинички асоцијации со дијабетичен макуларен едем Тежина: времетраење на дијабетес - зголемен ризик од дијабетична ретинопатија

- Гликемиска контрола – Испитувањето за контрола и компликации на дијабетес (DCCT) јасно покажа дека построгата контрола на шеќерот во крвта е поврзана со намалена инциденца на дијабетична ретинопатија (гликолизан хемоглобин (HbA1c) треба да биде помал од 7%)
- Нефропатија – протеинуријата е добар маркер за развој на дијабетична ретинопатија; така, пациентите со дијабетичар со нефропатија треба да се набљудуваат повнимателно
- Хипертензија – зголемен ризик од ретинопатија (дијабетична ретинопатија со наредена хипертензивна ретинопатија)
- Дислипидемија – нормализирање на нивото на липидите го намалува истекувањето на ретина и таложување на ексудат
- Бременост – дијабетичната ретинопатија може брзо да напредува кај бремени жени, особено кај оние со претходно постоечка дијабетична ретинопатија
- Интраокуларна хирургија
- Увеитис
- Панретиална фотокоагулација (2)(3)

Клиничка презентација на дијабетичен макуларен едем

Пациентите со DME имаат низа визуелни симптоми во зависност од степенот до кој е зафатена фовеата и хроничноста на едемот. Ако центарот за макула не е вклучен, пациентите ретко се симптоматски; само неколку многу набљудувани поединци може да забележат релативни парацентрални скотомии кои одговараат на фокален едем и тврди ексудати. Некои пациенти со централна макуларна зафатеност имаат одлична острина и немаат визуелни поплаки, веројатно поради само неодамнешното зафаќање на центарот. Со текот на времето, пациентите доживуваат постепено прогресивно губење на видот во текот на недели до месец. Пациентите може да се жалат на губење на видот на бојата, слаб ноќен вид и миенење на

видот при силна сончева светлина со слаба адаптација на темно светло.

Метаморфопсијата не е невообичаена. Често, пациентите со вклучен центар DME забележуваат флукутација на видот од ден на ден, па дури и во текот на еден ден. Во некои случаи, пациентот може да ги поврзе таквите промени со задржување на течности, хипер или хипогликемија или амбиентално осветлување. (4) (5).

Активната супстанција на Beovu, бролуцизумаб, е мало парче моноклонално антителио. Моноклонално антителио е вид на протеин кој е дизајниран да препознава и да се прикачи на одредена цел (наречена антиген) која се наоѓа во одредени клетки во телото.

Бролуцизумаб е дизајниран да се закачи и блокира супстанција наречена васкуларен ендотелен фактор на раст A (VEGF-A). VEGF-A е протеин вклучен во формирањето и функцијата на крвните садови. Зголемените нивоа на овој протеин се поврзани со развојот на влажни AMD и DME. Со блокирање на VEGF-A, бролуцизумаб го намалува растот на крвните садови и го контролира истекувањето и отокот.

Бролуцизумаб е хуманизиран фрагмент со еден синџир на моноклонално антителио (scFv) што го блокира VEGF-A (6) ScFv се автономни агенси со целосно зачуван врзувачки капацитет за нивната цел без да бидат зависни од тешка молекуларна потпорна структура.

Променливите домени на синџирот на моноклоналното антителио (mAb), врзани со флексибилен поврзувач, ја сочинуваат молекулата на бролуцизумаб. Поради нивната мала молекуларна големина и недостатокот на Fc регионот, scFvs се корисни за фармаколошки третман. (7) За разлика од IgG со целосна големина, овие сврзувачки агенси имаат подобра пенетрација во ткивото и последователно, поголем локален ефект со подолго траење и помалку несакани системски настани.(8)(9).

## ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Постојат многу студии кои ја докажуваат ефикасноста на бролуцизумаб (Beovu) врз третманот на дијабетичен макуларен едем. Затоа, целта на нашата работа е да истражуваме и да обезбедиме соодветна литература и студии за оваа ефикасност.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Како материјал и метод, користевме неколку бази на податоци кои овозможиле објавување на поврзани студии за ефикасноста на Beovu во DME.

## ДИСКУСИЈА

Испитувањата KESTREL и KITE обезбедуваат спроведени споредби помеѓу бролуцизумаб 6 mg Q12W/Q8W и афлиберцепт 2 mg Q8W. Сепак, со голем број анти-VEGF терапии препорачани како третман од прва линија во ДМО, други споредби со бролуцизумаб се исто така од интерес и затоа целта на оваа NMA беше да обезбеди индиректни споредби за голем број дози и режими од интерес во земјата поставувања надвор од САД. НМА спореди голем број визуелни и анатомски исходи низ третманите, подобрувања во кои би имале значајно влијание за пациентите. BCVA е мерка за најдобрата корекција на видот што може да се постигне со употреба на очила или контактни леќи и е од витално значење за квалитетот на животот на пациентот (HRQoL); или просечната промена од 1 ред (т.е. 5 букви) во BCVA е поврзана со клинички значајни промени во прашалникот за визуелно функционирање 25 (VFQ-25) (10).

Ние, исто така, го споредивме резултатот DRSS; Се покажа дека пациентите кои имаат стабилен DRSS резултат или кои доживуваат подобрување на DRSS имаат поголеми просечни промени во BCVA [47]. Дебелината на мрежницата е уште една карактеристика Diabetes Ther (2023) 14:1193-1216 1209 што се користи за да се оцени активноста на болеста, прогресијата и одговорот на третманот. Составувањето течност предизвикува дифузно задебелување на макулата, што може да резултира со сериозно нарушен централен вид (11). Имајќи предвид дека присуството на течност е клучен критериум за одредување интервали на инјектирање, намалувањето на течноста проценето според дебелината на централното подполе/ретиња и нема губење на видот може да укаже на намалена активност на болеста и продолжена издржливост (12,13,14,15) дозите и режимите за третман на анти-VEGF земени во оваа NMA, придобивките од ефикасноста беа слични за бролуцизумаб во споредба со афлиберцепт 2 mg и беа или слични или омилени бролуцизумаб во споредба со ранибизумаб 0,5 mg, додека демонстрираа поволен профил на корист/ризик. Во оваа NMA, бролуцизумаб имаше слична промена на ефектот од основната линија во дебелината на централното



подполе (CSFT) во споредба со афлиберцепт 2 mg Q4W и Q8W во 1 и 2 година. Овој заклучок се разликуваше од поединецот глава до глава испитувачки податоци достапни од KITE, во кој бролуцизумаб покажа супериорна промена од основната линија во CSFT наспроти афлиберцепт, поради вклучувањето на податоците и од KESTREL (16). Сепак, NMA во индикацијата pAMD покажа значително поголемо намалување на просечната дебелина на мрежницата со бролуцизумаб во споредба со компараторите (17). Студиите за докази во реалниот свет би можеле да обезбедат дополнителни докази за придобивките од анатомските исходи за пациентите кои примаат бролуцизумаб за ДМО во клиничката пракса.

Ова е прва анализа која ја проценува ефикасноста и безбедноста на бролуцизумаб 6 mg за третман на пациенти со оштетен вид поради ДМО користејќи фокусирана мрежа базирана на најрелевантните достапни компаратори во земјите кои не се во САД (афлиберцепт 2 mg, ранибизумаб 0,5 mg). Студиите вклучени во NMA беа идентификувани врз основа на SLR за да се идентификуваат сите релевантни испитувања од интерес и студиите главно се сметаа за висок или среден квалитет, со само еден оценет како низок квалитет (Re-Des [44]) според скалата JADAD. Забелешка, кај KITE, постоеше мала нерамнотежа во основните карактеристики помеѓу испитуваните групи, во средната почетна линија на BCVA во испитуваното око и пропорцијата на пациенти кои презентираа букви B65 ETDRS на почетокот (18). Сепак, малку неурамнотежени основни карактеристики не се невообичаени во главните студии, и иако средната основна вредност на BCVA во испитуваното око беше 2,3 букви повисока во групата на бролуцизумаб (66,0 букви) наспроти групата на афлиберцепт (63,7 букви), оваа разлика генерално не се смета за клинички значајна, ниту евидентирано со неколку клинички испитувања кои користат 3,5 до 5 букви како маргина за да покажат значајна разлика помеѓу лековите (19,20,21). Понатаму, процентот на пациенти кои претходно чувствувале букви B65 на почетокот бил помал во групата со бролуцизумаб (36,3%) наспроти групата со афлиберцепт (50,3%) (18), и затоа вклучувањето на податоците за KITE за бролуцизумаб во NMA претставува конзервативен приод; генерално, колку е поголема основната линија BCVA, толку е помал бројот на добиени букви поради ефектот на таванот (22). Исто така, имаше ограничени достапни информации за бројот на пациенти кои примале

претходен третман низ студиите. За оние студии кои известуваат за статус на претходен третман, беше забележана висока варијабилност, во која пациентите низ студиите беа третирани на различни терапии. Само една студија опфати 100% наивна популација на третман (23). Оваа анализа обезбедува синтеза на достапни докази за неколку резултати од ефикасноста и безбедноста во моментот на успешно поднесување на проценката на здравствената технологија до NICE (24), и е репрезент на различните терапевтски режими што се користат во клиничката пракса. Додека испитувањата во фаза 3, KESTREL и KITE обезбедија докази од глава до глава наспроти афлиберцепт, постои отсуство на податоци од пробната фаза 3 од глава до глава за бролуцизумаб наспроти ранибизумаб. Оваа студија дава индиректни споредби за третман помеѓу бролуцизумаб и ранибизумаб во различни режими на третман. Презентираните NMA ја следеа генерализираната рамка за линеарно моделирање препорачана од NICE DSU. Доказите за RCT беа систематски идентификувани за вклучување во NMA, со квалитетот на доказите главно висок со низок ризик од пристрасност. Комбинирањето на сите релевантни докази за RCT заедно во една анализа на NMA овозможи да се пресметаат нови проценки на релативниот ефект кога третманите не се споредуваат во студиите од глава до глава и овозможија директни и индиректни докази да придонесат за проценките. Наодите од овој NMA се слични на резултатите од NMA споредувајќи го бролуцизумаб 6 mg Q12W/Q8W со лиценцирани анти-VEGF терапии, вклучувајќи режими на афлиберцепт 2 mg и ранибизумаб 0,5 mg, за третман на пациенти со pAMD (17). Во оваа алтернативна индикација, бролуцизумаб, исто така, покажа споредливи добивки во BCVA, стапки на прекин и намалување на дебелината на мрежницата во споредба со овие споредувачи на 1- и 2-годишен третман. Наодите од сегашната NMA се ограничени од малиот број на студии кои информираат за некои врски со третманите, дури и во најдобриот случај кога сите студии во мрежата го пријавиле датумот на исходот. Најретките податоци ја формираа споредбата со јазолот ранибизумаб од 0,5 mg Q4W, кој беше информиран само од една студија, а анализите беа базирани на податоци на збирно ниво, а не на индивидуални податоци за пациентот. Дополнително, испитувањата KESTREL и KITE имаа малку поинаков дизајн на студијата, каде што пациентите кои примаа бролуцизумаб во KITE имаа опција да го продолжат интервалот на лекување за 4 недели (т.е. Q8W до Q12W,

или Q12W до Q16W) доколку се забележи стабилност на болеста на недела 72 (25). Фреквенцијата на инјектирање беше дополнителен исход од интерес; сепак, не беше можно да се генерираат робусни проценки со користење на оваа кондензирана мрежа поради малиот број на студии кои известуваат за средна фреквенција на инјектирање или за 1-та или 2-та година, во комбинација со ретко известување за варијанса. Алтернативните методи за пресметување на фреквенцијата на инјектирање се пријавени од Sydnor et al. (26). Имено, во индикацијата nAMD, бролуцизумаб покажа супериорно намалување на дебелината на мрежницата и споредливи BCVA добивки и стапки на прекин наспроти сите лиценцирани анти-VEGF, додека имаа најниска годишна фреквенција на инјектирање (17). Во SLR на докази од реалниот свет за бролуцизумаб во nAMD, сите четири студии идентификуваа испитување на интервалот на инјектирање по префрлувањето на бролуцизумаб од други анти-VEGF забележани продолжување на интервалот на третман по прекинувачот (27). Друго ограничување е исклучувањето на други анатомски исходи од интерес во испитувањата KESTREL и KITE, како што е процентот на пациенти со субретинална течност (SRF) и/оринтратинална течност (IRF), бидејќи неколку испитувања во мрежата не го пријавиле овој исход. Ниту како прокси, промената од основната линија во дебелината на централната ретина е претстава за компаративната ефикасност на анти-VEGF терапии во анатомски исходи. По првичното лансирање, со бролуцизумаб 6 mg (27) беше идентификуван безбедносен сигнал по продажбата на AEs RV и/или RO што може да резултира со сериозно губење на видот. Во испитувањата HAWK и HARRIER, бролуцизумаб 6 mg беше поврзан со повисоки стапки на АЕ поврзани со IOI отколку афлиберцепт 2 mg (28). Факторите поврзани со зголемена инциденца на овие настани вклучуваат претходна IOI и/или RO во 12 месеци пред започнувањето на третманот со бролуцизумаб, женскиот пол и јапонската етничка припадност. Дополнително, бролуцизумаб не смее да се администрира во интервали почести од Q8W по почетната фаза на оптоварување поради зголемен ризик од АЕ поврзани со IOI. Овие настани беа следени во клиничките испитувања во фаза 3, KESTREL и KITE, во индикацијата за DMO. Во овие испитувања, бролуцизумаб 6 mg исто така беше поврзан со повисоки стапки на настани поврзани со IOI наспроти

афлиберцепт 2 mg. Стапките на овие настани во KESTREL и KITE се во согласност со оние во HAWK и HARRIER (nAMD фаза 3 испитувања), при што поголемиот дел од настаните се благи до умерени по сериозност и решени без никакви последици (28); не беа идентификувани нови безбедносни сигнали во индикацијата DMO, и покрај тоа што дијабетесот е васкуларна и проинфламаторна болест [31]. Треба да се напомене дека во една помала реална студија на пациенти со nAMD, историјата на дијабетес беше предложена како потенцијален фактор на ризик, но потребни се дополнителни истражувања во оваа област. Додека овие настани поврзани со IOI се јавуваат почесто во првите 6 месеци по започнувањето на третманот, тие исто така може да се случат поретко во подоцнежна фаза. Затоа, се препорачува едукација на пациентот и следење во текот на целиот третман. Брзиот и агресивен третман на воспаление игра клучна улога во ублажувањето и управувањето со влијанието на АЕ поврзани со IOI. Всушност, постмаркетиншкото известување за стапките на губење на видот поврзано со RV и/или RO покажаа тренд на опаѓање по првичниот пораст веднаш по идентификацијата на безбедносниот сигнал (29), кој може да биде поврзан со примената на овие Дијабетес Ther (2023) 14:1193–1216 1211 препораки засновани на докази. Ниту, пак, претходните студии вклучени во NMA не пријавија стапки на настани на IOI, RV или RO, не беше можно да се изврши основно здружување или опис на овие настани за повеќето испитувања вклучени во NMA, освен за KESTREL и KITES. Затоа, стапките на овие настани не се пријавени за оваа NMA. AESI исто така вклучуваше ендоталмиситис (31); сепак, поради хетерогеноста во известувањето за овие настани, NMA не беше изводлива.

## ЗАКЛУЧОК

Ова е прва студија која презентира фокусирана мрежа заснована на најрелевантните достапни споредувачи за бролуцизумаб во земји кои не се во САД за третман на пациенти со оштетен вид поради ДМО. Резултатите покажаа дека бролуцизумаб 6 mg Q12W/Q8W е споредлив или супериорен во однос на другите анти-VEGF режими за клучните визуелни и анатомски исходи вклучувајќи BCVA, сериозноста на дијабетичната ретинопатија и резултатите од дебелината на мрежницата, притоа одржувајќи поволен профил на корист-ризик.

## LITERATURA

1. Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Third edition, second volume. Canada: SAUNDERS ELSEVIER; 2008. pp. 1793–1996. [Google Scholar]
2. Pr Gabriel Coscas. Oedemes maculaires Aspects cliniques et therapeutiques. Spain: Springer Science & Business Media; 2011. Sep 15, pp. 110–196. [Google Scholar]
3. Oct & Retine dr. Marie Benedicte Rougier, Pr. Marie Noelle Delyfer, Pr. Jean Francois Korobelnik. Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Laboratoire Thea: 12 Rue Louise Bleriot, France; pp. 33–63. [Google Scholar]
4. Miron Yanoff. Ophthalmology. Fourth Edition. London: Elsevier; 2014. pp. 600–715. [Google Scholar]
5. Brad Bowling. Kanski "Clinical Ophthalmology: a systemic approach". Elsevier; 2015. pp. 615–668. [Google Scholar]
6. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080–1089. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.030 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Miller BR, Demarest SJ, Lugovskoy A, et al. Stability engineering of scFvs for the development of bispecific and multivalent antibodies. *Protein Eng Des Sel*. 2010;23(7):549–557. doi: 10.1093/protein/gzq028 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Yokota T, Milenic DE, Whitlow M, Schlom J. Rapid tumor penetration of a single-chain Fv and comparison with other immunoglobulin forms. *Cancer Res*. 1992;52(12):3402–3408. [PubMed] [Google Scholar]
9. Borrás L, Gunde T, Tietz J, et al. Generic approach for the generation of stable humanized single-chain Fv fragments from rabbit monoclonal antibodies. *J Biol Chem*. 2010;285(12):9054–9066. doi: 10.1074/jbc.M109.072876 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Liu YM, Liu CC, Campbell J, Li XY, Hashad Y, Kowalski JW. PSS29 Assessing the clinical meaningfulness of 1-line average change in visual acuity among patients with diabetic macular edema: evidence from health-related quality of life changes. Abstract presented at ISPOR Europe 2012. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)03789-8/fulltext#relatedArticles](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)03789-8/fulltext#relatedArticles). Accessed Nov 2022. 2012.
11. Chung YR, Kim YH, Ha SJ, et al. Role of inflammation in classification of diabetic macular edema by optical coherence tomography. *J Diabetes Res*. 2019;2019:8164250.
12. Roberts PK, Vogl WD, Gerendas BS, et al. Quantification of fluid resolution and visual acuity gain in patients with diabetic macular edema using deep learning: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(9):945–53.
13. Ehlers JP, Uchida A, Hu M, et al. Higher-order assessment of OCT in diabetic macular edema from the VISTA study: ellipsoid zone dynamics and the retinal fluid index. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(12):1056–66.
14. Midena E, Gillies M, Katz TA, Metz C, Lu C, Ogura Y. Impact of baseline central retinal thickness on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3640135.
15. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomical outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1395–401
16. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:157–72
17. Finger RP, Dennis N, Freitas R, et al. Comparative efficacy of brolucizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(8):3425–48.
18. Brown D, Wolf S, Garweg JG, et al. Brolucizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KESTREL & KITE studies. Poster presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), May 1–7, 2021. 2021.
19. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258–67.
20. Catt Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897–908.
21. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84

22. Sen S, Ramasamy K, Sivaprasad S. Indicators of visual prognosis in diabetic macular oedema. *J Pers Med*. 2021;11(6):449
23. Chatzirallis A, Theodossiadis P, Droutsas K, Koutsandrea C, Ladas I, Moschos MM. Ranibizumab versus aflibercept for diabetic macular edema: 18-month results of a comparative, prospective, randomized study and multivariate analysis of visual outcome predictors. *Cutan Ocul Toxicol*. 2020;39(4):317–22
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA820: Brolucizumab for treating diabetes macular oedema. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta820>. Accessed 20 Dec 2022. 2022.
25. Wykoff CC, Garweg JG, Regillo C, et al. brolucizumab for treatment of diabetic macular edema (DME): 100-week results from the KESTREL and KITE studies. Abstract presented at ARVO Annual Meeting 2022. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022;63(7).
26. Sydnor S, Ibrahim M, Singh I, et al. EE405 A UK Cost-minimization analysis of brolucizumab versus aflibercept in diabetic macular edema (DMO). *Value Health*. 2022;25(12). <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.651>.
27. Bauman CR, Sorensen TL, Karcher H, et al. Efficacy and safety of brolucizumab in age-related macular degeneration: a systematic review of real-world studies. *Acta Ophthalmol*. 2023;101(2):123–39.
28. Mones J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolucizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2021;128(7):1050–9.
29. Igwe F, Lodha A, Ravindran A. Trends in the cumulative post-marketing reporting rates of retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion and associated vision loss with brolucizumab. *Ophthalmol Ther*. 2023;12(1):593–8
30. Holz FG, Iida T, Maruko I, Sadda SR. A consensus on risk mitigation for brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration: patient selection, evaluation, and treatment. *Retina*. 2022;42(9): 1629–37.
31. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(1):11–23

# ТРАБЕКУЛЕКТОМИЈАТА КАКО ЗЛАТЕН СТАНДАРД ВО ХИРУРШКИОТ ТРЕТМАН НА ГЛАУКОМОТ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

Ирина Богданова<sup>1,2</sup>, Мухамедин Рушити<sup>1,3</sup>, Стефан Пандилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за очни болести- Скопје

<sup>2</sup>Универзитет Св. Кирил и Методиј- Скопје

<sup>3</sup>ЈЗУ Клиничка болница -Тетово

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 316-319

## АБСТРАКТ

Глаукомот е сложена невропатска болест која води до иреверзибилни промени кои директно го оштетуваат видот. Во светот има над 65 милиони луѓе дијагностицирани со различни видови на глауком. Двете главни поделби на глауком се примарен глауком, кој може да биде со отворен и затворен агол, и секундарен глауком предизвикан од други состојби. Друг тип на глауком неодамна откриен е оној со нормален притисок или нормотензивен глауком. Третманот на глауком може да биде преку капки и таблети, кој вклучува конзервативен третман, ласерски третмани и хируршки третмани каде трабекулектомијата останува златен третман. Во нашата студија истражувавме од неколку бази на податоци како што се Pub Med, Google Scholar и PMC free article, кои содржат различни студии кои ја докажуваат супериорноста на трабекулектомијата во однос на другите хируршки третмани, докажувајќи го квалитативното и долгорочното намалување на интраокуларниот притисок. Трабекулектомијата е исто така поуспешна во споредба со комбинираните методи како што се минимално инвазивна хирургија на глауком со факоемулзификација, употреба на различни уреди за дренажа на очната водичка, длабока склеротомија, трансклерална или ендоскопска циклофотокоагулација.

Клучни зборови: глауком, интраокуларен притисок, трабекулектомија.

## ВОВЕД

Глаукомот е невропатска очна болест која предизвикува прогресивно и морфолошко оштетување на папила на оптичкиот нерв во местото каде што му дозволува на окото да транспортира визуелни информации до мозокот и периферно оштетување на мрежницата што се манифестираат како скотомии во видното поле. Вообичаено, глаукомот нема симптоми во раните фази, но доколку глаукомот се открие навреме и се третира со адекватен третман, прогресијата на болеста може да се забави или спречи. Глаукомот по катарактата е втора водечка причина за слепило во светот со проценета преваленца од 3-4% кај возрасната група од 40 години и постари. Оваа проценка води до 76,0

милиони луѓе опфатени од глауком во 20204 година. До 2040 година се очекува дополнително зголемување на 111,8 милиони луѓе (1-7).

Повеќето од промените на глаукомот се предизвикани од зголемување на интраокуларниот притисок кога очната водичка не е во состојба да тече правилно или има зголемување на нејзиното производство при што го оштетува оптичкиот нерв. Нормалниот очен притисок е од 10,2 mmHg до 21 mmHg (1,6).

Видови на глауком:

1. Примарниот глауком со отворен агол е доживотна состојба која сочинува најмалку 90% од сите случаи на глауком. Се развива бавно и понекогаш без



забележливо губење на видот долги години.(3,4)

2. Глауком со затворен агол, оваа форма се јавува кога иридокорнеалниот агол е многу тесен или затворен во целост и се намалува дренажата на очната водичка. Главните симптоми на глауком со затворен агол се; заматен вид, болка, главоболка, гадење итн.

3. Нормотензивниот глауком, познат и како глауком со ниска тензија а форма на глауком во која се јавува оштетување на оптичкиот нерв иако очниот притисок не е висок. Постои и форма на секундарен глауком кој е предизвикан од сосема друга болест како што се воспаленија, инфекции, разни физички трауми и разни операции на очите.

Трабекулектомијата (ТЕТ) првпат беше опишана од Кернс пред повеќе од 50 години и е златен стандард за хируршки третман на глаукомот (12,13). Трабекулектомијата е стандардна операција на глауком која го намалува притисокот на окоото кога конзервативните третмани или ласерската интервенција не успеале доволно да го намалат очниот притисок. Трабекулектомијата е многу деликатна операција и е успешна во околу 60-80 проценти од случаите во контролирање на очниот притисок во период од над пет години (11,12,13,14). Трабекулектомијата вклучува создавање на фистула која ги поврзува предната комора (камера anteriор) и субконјунктивалниот простор. Ова обезбедува алтернативен метод за филтрирање на очната водичка кога природната трабекуларна патека за одлив е блокирана или помалку функционална. Целта е да се создаде вистинска количина на проток без да се предизвика префилтрација. Успехот на оваа техника се потпира на континуираната проодност на фистулата и континуираната способност на филтерскиот меур(блеб) создаден од конјунктивата да апсорбира очна водичка. Може да се изведува под локална или општа анестезија. Индикации за трабекулектомија се: ненамалување на интраокуларниот притисок со капки или со конзервативен третман, многу висок интраокуларен притисок, контраиндикации за ласерски третмани итн. (15,16,17)

Контраиндикации за изведување трабекулектомија се системски заболувања кои не дозволуваат хируршка интервенција, разни инфекции на конјунктивата и очните капаци, лоша прогноза за враќање на видот како што е атрофија на оптичкиот нерв и сл.(15,16).

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Како материјал и метод, користени се неколку студии од различни бази на податоци Pub Med, Google Scholar, PMC free article и QxMD MEDLINE Link и материјали од медицина базирана на докази, што докажува дека трабекулектомијата сè уште останува златен стандард и најчест избор во хируршкиот третман на глауком со различни индикации во споредба со други конвекциони третмани како што е минимално инвазивна хирургија на глауком и употреба на различни уреди за каналопластика.

## ДИСКУСИЈА

Глаукомот е причина број 1 за иреверзибилно губење на видот во светот, вклучувајќи над 65 милиони луѓе во светот. Хируршкиот третман на глауком следи по неуспехот на другите конзервативни третмани и изборот на пациенти кои треба да се подложат на оваа интервенција мора да се направи со голема прецизност бидејќи неуспехот или неуспехот да се намали интраокуларниот притисок може да биде во висок процент.

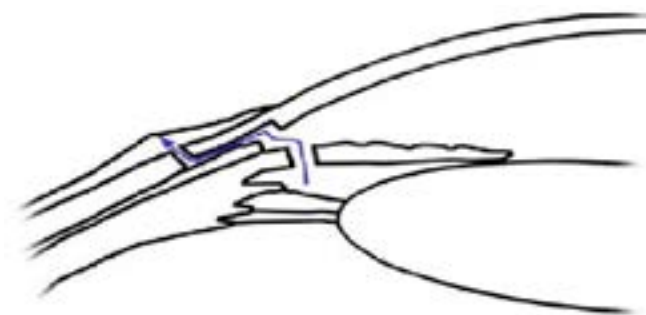
Според многу студии објавени во American Journal of Ophthalmology, многу офталмолози во светот сè уште ја сметаат трабекулектомијата како златен стандард во хируршкиот третман на глаукомот. Во последната деценија, постои активна преокупација за спроведување на алтернативни методи за замена на трабекулектомија. Неодамнешните литературни извештаи ги намалија стапките на трабекулектомија првенствено ако минимално инвазивната операција на глауком (МИГС) се третира истовремено со факоемулзификација. Сепак, MIGS процедурите главно се применливи во раните до умерени фази на глауком, додека во напредните фази филтрирањето на операцијата обезбедува поголемо намалување на интраокуларниот притисок, неопходно за да се спречи прогресијата на оштетувањата од глаукомот (14,17). Во овие околности, трабекулектомијата сè уште нуди одлични способности за намалување на ИОП додека има споредливо намалување или помал ризик од сериозни компликации од другите хируршки интервенции (на пр. валвули како примарен избор). По примарната трабекулектомија извршена кај различни типови на глауком, бројни студии пријавиле различни долгорочни стапки на успех (помеѓу 48 – 98%), во зависност од дефиницијата и пресметките од времето до неуспехот, но помалку студии пријавиле исходи по

трабекулектوميја само во напредни глауком (16,17)

Студијата спроведена на Универзитетот во Лајпциг во Германија во 2019 година, во која се споредува ефикасноста на трабекулектوميјата и имплантот за гел XEN, кој е дел од минимално инвазивната хирургија на глауком, исто така убедливо ја демонстрира со над 24% предноста на трабекулектوميјата во намалувањето на интраокуларниот притисок 12 и 24 месеци по операцијата.(2)



Сл.1 Трабекулектوميја во чекори



Сл.2 Крериање на фистула и блеб за време на трабекулектوميја (19)

#### Компликации

Компликациите на трабекулектوميјата може да се класифицираат на интраоперативна, рани постоперативни и доцни постоперативни.

Интраоперативните компликации вклучуваат следново: руптура на конјунктивалниот материја, субконјунктивална хеморагија, кинење или дехисценција на раната, предвремено влегување во предната комора, повреда на леката, хифема, неперфорирана склеростома, губење на стаклестото тело, интраоперативна хориоидална ефузија/ супрахориоидална хеморагија, инеперфорација директомија, имперфорација sis/иридодијализа, синдромот на интраоперативна погрешна насока на водата.

Раните постоперативни компликации го вклучуваат следново: истекување или дехисценција на раната, рано истекување на блебот, рана инсуфициенција на блебот, инкапсулиран блеб, хипотонија, хороидален излив/супрахориоидална хеморагија, плитка или рамна предна комора, хипер/хипо филтрација, инфекција,

блокада на зеницата, токсичност на рожницата или цилијарното тело поради антифибротичниот агенс.

Доцните постоперативни компликации го вклучуваат следново: блебитис и ендоталмитис поврзан со блебот, доцна инсуфициенција на блебот, хипотонија и формирање или прогресија на катаракта.(20,21)

#### ЗАКЛУЧОК

Раното дијагностицирање на глауком сè уште останува голем предизвик дури и за најразвиените здравствени системи бидејќи тоа е тип на болест која не дава видливи знаци, па затоа систематските проверки се клучни за рано откривање на оваа болест. Соодветниот третман би овозможил да се забави или стопира прогресијата на болеста и да се намалат последиците кои доаѓаат од глаукомот. Покрај конзервативните третмани, кои секогаш се прв и најлесен избор, хируршкиот третман со трабекулектوميја значително го подобрува квалитетот на животот кај овие пациенти со глауком.

Хируршкиот третман на глауком вклучува многу методи кои генерално имаат за цел да формираат проток на очна водичка и што доведува до намалување на интраокуларниот притисок. Двете хируршки интервенции кои денес се користат почесто се трабекулектوميја и минимално инвазивна хирургија на глауком. Трабекулектوميјата во споредба со другите хируршки третмани на глауком дава подобри резултати и во процентот на намалување на интраокуларниот притисок и во неговото времетраење, одржувајќи оптимален притисок најмалку 5 до 10 години по хируршката интервенција.

#### РЕФЕРЕНЦИ

1. <https://glaucoma.org/wp-content/uploads/2021/09/ug-booklet-09-14-22a.pdf>
2. Theilig, T., Rehak, M., Busch, C. et al. Comparing the efficacy of trabeculectomy and XEN gel microstent implantation for the treatment of primary open-angle glaucoma: a retrospective monocentric comparative cohort study. *Sci Rep* 10, 19337 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76551-y>
3. Quigley, H. A. & Broman, A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 90, 262–267 (2006).
4. Thylefors, B., Negrel, A. D., Pararajasegaram, R. & Dadzie,

- K. Y. Global data on blindness. *Bull. World Health Organ.* 73, 115–121 (1995).
5. Pascolini, D. & Mariotti, S. P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br. J. Ophthalmol.* 96, 614–618 (2012).
  6. Tham, Y. C. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121, 2081–2090 (2014).
  7. Wang, W., He, M., Li, Z. & Huang, W. Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide. *Acta Ophthalmol.* 97, e349–e355 (2019).
  8. Levkovitch-Verbin, H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Prog. Brain Res.* 220, 37–57 (2015).
  9. Tektas, O. Y. & Lutjen-Drecoll, E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp. Eye Res.* 88, 769–775 (2009).
  10. Schmidl, D., Schmetterer, L., Garhofer, G. & Popa-Cherecheanu, A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 31, 63–77 (2015).
  11. Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L. & Hussein, M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.* 120, 1268–1279 (2002).
  12. Stefan, C. et al. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom. J. Ophthalmol.* 59, 194–201 (2015).
  13. Thederan, L., Grehn, F. & Klink, T. Comparison of canaloplasty with trabeculectomy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 231, 256–261 (2014).
  14. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183142.
  15. Bhartiya S, Dhingra D, Shaarawy T. Revisiting results of conventional surgery: trabeculectomy, glaucoma drainage devices, and deep sclerectomy in the era of MIGS. *J Curr Glaucoma Pract.* 2019;13(2):45–49.
  16. Vinod K, Gedde SJ, Feuer WJ, et al. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American glaucoma society. *J Glaucoma.* 2017;26(8):687–693.
  17. Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-casa JM, Diaz-Valle D, Morales-Fernandez L, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Glaukos iStent inject(R) trabecular microbypass implantation associated with cataract surgery in patients with coexisting cataract and open-angle glaucoma or ocular hypertension: a long-term study. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1056573.
  18. Francis BA, Berke SJ, Dustin L, Noecker R. Endoscopic cyclophotocoagulation combined with phacoemulsification versus phacoemulsification alone in medically controlled glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(8):1313–1321.
  19. <https://emedicine.medscape.com/article/1844332-overview?form=fpf>
  20. Parrish RK 2nd, Schiffman JC, Feuer WJ, Heuer DK; Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Prognosis and risk factors for early postoperative wound leaks after trabeculectomy with and without 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol.* 2001. 132:633–40.
  21. Wells AP, Cordeiro ME, Bunce C, Khaw PT. Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology.* 2003. 110:2192–7.

# РЕДОК СЛУЧАЈ НА ЛЕЈОМИОМ СО БИЗАРЕН НУКЛЕУС - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Тофилоска Валентина<sup>1</sup>, Алексиоска Папастиев Ирена<sup>1</sup>, Димитров Горан<sup>1</sup>, Георгиевска Јадранка<sup>1</sup>, Дабески Драге<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство Скопје, РНМ

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 320-323

## АПСТРАКТ

Фиброидите потекнуваат од мазни мускулни клетки на матката (миометриум) чиј раст првенствено зависи од нивото на циркулирачкиот естроген. Една студија од почетокот на 2003 година на Baird et al. покажа дека инциденцата на фиброиди кај жените до 50-годишна возраст била 70% за белите жени и достигнала над 80% црните жени<sup>1</sup>. Фиброидите може да се манифестираат како асимптоматски случаен наод на снимање или симптоматски. Вообичаени симптоми вклучуваат абнормално крварење на матката, карлична болка и болки во грбот. Утерусните фиброиди обично се гледаат на три локации: субсерозни (надвор од матката), интрамурални (внатре во миометриумот) и субмукозни (во внатрешноста на матката). Според Де Ла Круз и сор., лејомиомите сочинуваат 39% од сите хистеректомии годишно<sup>2</sup>. Според Cardozo et al., во 2013 година, проценетиот трошок за САД поради миомот на матката беше помеѓу 5,9 и 34,4 милијарди долари годишно<sup>3</sup>. Очекувањата се дека оваа бројка ќе продолжи да расте во наредните години.

## ВОВЕД

Миоми на матката можат да бидат асимптоматски се дијагностицираат со клинички преглед но и со симптоми како што се менструални абнормалности (на пр. продолжено, неправилно, тешко крварење на матката), што може да доведе до анемија со дефицит на железо. Во една анкета на повеќе од 21 000 жени од 8 различни земји, вклучително и 2500 од Канада, овие

симптоми имаа негативно влијание врз сексуалниот живот (43%), перформанси на работа (28%), врска и семејство(27%)<sup>4</sup>. Врз основа на морфолошки критериуми, USMT(uterine smooth muscle tumors) се поделени во 5 групи во системот за класификација на тумори на Светската здравствена организација (СЗО) за 2020 година (Табела 1).

Uterine Leiomyoma (Benign Lesions)	STUMP (Uncertain Malignant Potential)	LMS (Malignant Lesions)	Intravenous Leiomyomatosis	Metastasizing Leiomyoma
LBN	Spindle STUMP	Spindle leiomyosarcoma	None	None
Usual-type leiomyoma	Myxoid STUMP	Myxoid leiomyosarcoma		
Cellular leiomyoma	Epithelioid STUMP	Epithelioid leiomyosarcoma		
FH-LM				
Mitotically active leiomyoma				
Hydropic leiomyoma				
Apoplectic leiomyoma				
Lipoleiomyoma				
Other rare variants				

До 2014г.г. СЗО година ја усвои терминологијата „лејомиом со бизарни јадра“ и ја класифицираше како варијанта на лејомиоми. LBN може да покаже фокална или дифузна нуклеарна атипичност, со или без зголемена митоза (во просек 1-2 митози/10 HPF, иако може да биде до 7-8 митози/10 HPF фокално, но не повеќе од 10 митози/HPF). LBN се манифестира со повремени повторувања и ретка малигна трансформација.

## ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ

Најчесто се дијагностицираат на рутински гинеколошки преглед, кој може да биде помогнат со дигиторектален преглед и палпација на абдомен. Најчесто користени методи за детекција се :ултразвучен преглед при детекција на помали тумори како и РТГ при детекција на калцифицирани миоми; Хистероскопија се користи за докажување и отстранување на субмукозни миоми ; и.в урографија кај големи миоми кои вршат компресија на мочните канали како и магнетна резонанца.

## ТЕРАПИЈА

Најчесто користени се аналози на ГнРХ кои го

намалуваат волуменот на миомот до 60%, uterine artery embolization, focused ultrasound surgery (звучните бранови со висока фреквенција и висока енергија се користат за таргетирање и уништување на миомот на матката. Постапката се изведува додека пациентката е во скенер за магнетна резонанца).

## ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка на 41 година во репродуктивен период со 2 раѓања и 1 абортус и со неправилни крварења. На Клиниката за гинекологија и акушерство Скопје се јавува со симптоми на продолжено менструално крварење и крварење помеѓу два циклуса во последните 6 месеци. Претходно била прегледана кај нејзиниот матичен гинеколог и бил констатиран миом на матката во раст. Пациентката беше прегледана а потоа и хоспитализирана на нашата Клиника.

Лабораторија- Анализата на крвта не покажа знаци на анемија, леукоцити  $9,56(4,00-10,00 \times 10^9/L)$ , еритроцити  $5,07(4,00-6,00 \times 10^{12}/L)$ , хемоглобин  $151(120,0-180,0 \text{ g/L})$ ,  $4,00-180,0 \text{ g/L}$   $0,350-0,550 \text{ L/L}$ , Тромбоцити  $374(150,0-450,0 \times 10^9/L)$ . Уроанализа без абнормални наоди.



Туморски маркери во нормални граници, ПАП брис без цитолошки абнормалности. Факторите на хемостаза и D димерите беа во нормален опсег.

Прв УЗ наод: ултрасонографската евалуација покажа присуство на тумор формација која беше лоцирана интралигаментарно со димензии 54,2x37,6 mm . Антеропостериорен дијаметар (APd) на матката 44,2 mm ендометриум 3,9 mm , Десен јајник со нормална морфологија и димензии 29,6x15,1 mm ,лев овариум со морфологија со димензии 23,9 x 15,1 mm(фиг.1)



Figure 1. US of the uterus presenting with the abnormal mass of the first ob&gyn check up

После 2 месеци беше направен повторен УЗ преглед – се прикажа присуство на тумор формација која беше со поголеми димензии и лоцирана интралигаментарно со димензии 68.5x48 mm . Антеропостериорен дијаметар (APd) на матката 41,5 mm ендометриум 4 ,7 mm , десен јајник со нормална морфологија и димензии 32x22 mm , лев овариум со димензии 23,9 x 15,1 mm(фиг.2).



Figure 2. US of the uterus presenting with the abnormal mass of the followed ob&gyn check up two months after the initial examination

Беше дадена индикација за оперативен третман и беше предвидено пациентката да биде оперирана во најбрз можен рок. Интраоперативно е откриен интралигаментарен миом со димензии од околу 5 см. Масата беше отстранета. Постоперативниот период без никакви компликации. Пуштена на домашно лекување на 4-ти ден и беше закажана за контролен преглед по еден месец. Хистопатолошкиот наод во прилог на јасно ограничена мезенхимална неоплазма сочинета од сноповидно и вртложно аранжирани мазни мускулни клетки со мононуклеарни и мултинуклеарни бизарни клетки со крупни, хиперхромни јадра. Идентификувана 1 митоза на 10 видни полиња. Не се идентификувани туморски некрози. Маркерот на клеточна пролиферација покажа позитивна експресија во 1% од клетките. Патолошкиот наод одговара на леиомиом со бизарни јадра.

На пациентката е даден совет да направи ултразвучен преглед по 4 месеци и магнетна резонанца [МРИ] еднаш годишно. По завршувањето на репродуктивниот период совет за хистеректомија.

## ДИСКУСИЈА

Immunohistochemical markers -ИНС и молекуларни тестови можат да бидат вредни алатки за олеснување на диференцијалната дијагноза. Диференцијацијата помеѓу STUMP и LBN главно зависи од митотичниот број, но кариорективните јадра лесно може да се помешаат со атипични митози. Постојат неколку корисни ИНС за да се направи разлика помеѓу STUMP и LBN, како што е ИНС боењето на Ki-67 и PNH3. За пациенти со симптоматски USMTs, постојат различни опции за третман за зачувување на плодноста, вклучувајќи миомектомија, третман со хормон што ослободува гонадотропин, емболизација на утерината артерија и фокусирана ултразвучна хирургија. Со исклучок на миомектомијата, овие третмани спречуваат понатамошен хистопатолошки преглед, што го одложува времето за лекување и доведува до лоша прогноза, додека употребата на лапароскопска морселаација за време на миомектомија може да ја зголеми веројатноста за дисеминација на неочекуван лејомиосарком (LMS). LBN може да сподели некои заеднички молекуларни и биомаркерски измени со LMS5,6,7, што го поставува прашањето дали LBN

има заедничка патогенеза со LMS или претставува потенцијална фаза на прогресија на малигнен тумор во одредени случаи. Затоа, неопходно е да се подобри диференцијалната дијагноза помеѓу LBN и LMS и од хистопатолошки и од предоперативен аспект. Доколку се постави дијагноза на STUMP, матката треба целосно да се отстрани. Ако пациентката инсистира да ја задржи матката поради плодност, треба да биде информирана за ризикот од прогресија на малигнен тумор и потребно е внимателно следење. За повторливи LBN, хистеректомијата е третман на избор за пациенти кои ја завршиле својата репродукција со последователно иследување најмалку еднаш годишно.

## ЗАКЛУЧОК

LBN покажува биолошко однесување конзистентно со бенигни лезии, со ризик од локално повторување < 2% и без ризик од повторување надвор од матката. Повисоките стапки на повторување се пријавени во претходните серии на таканаречени „атипични леиомиоми“ веројатно се должат на вклучувањето и на LBN и на STUMP. Затоа, дискриминацијата помеѓу LBN и STUMP е многу релевантна во однос на прогнозата и евалуацијата на пациентката. понатамошни студии за подобрување на прогностичката стратификација и диференцијалната дијагноза на туморите на мазните мускули на матката.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):100-7. [PubMed]
2. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017 Jan 15;95(2):100-107. [PubMed]
3. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Mar;206(3):211.e1-9. [PMC free article] [PubMed]
4. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefer M., Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women *BMC Womens Health.* 2012; 12 (26 March 2012) Available at (Accessed on November 10, 2014) ; Downes E., Sikirica V., Gilabert-Estelles J., Bolge S.C., Dodd S.L., Maroulis C. et al The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2010; 152: 96-102; Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009; 91: 1215-1223)
5. Liegl-Atzwanger B, Heitzer E, Flicker K, et al. Exploring chromosomal abnormalities and genetic changes in uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol.* 2016;29(10):1262-1277. doi: 10.1038/modpathol.2016.107 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Zhang Q, Kanis MJ, Ubago J, et al. The selected biomarker analysis in 5 types of uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol.* 2018;76:17-27. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.005 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Chudasama P, Mughal SS, Sanders MA, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma. *Nat Commun.* 2018;9(1):144. doi: 10.1038/s41467-017-02602-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

# CORTICOSTEROID RESPONSIVE COVID-19 ENCEPHALITIS - CASE REPORT

Petar Atanasovski<sup>1</sup>, Ilija Zdravkov<sup>1</sup>, Marija Perovska<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup>, Hristijan Kostov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, City General Hospital "8th September", Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup>Department of Preclinical and Clinical Pharmacology with Toxicology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup>University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesia, Reanimation, and Intensive Care and Emergency Medicine (TOARILUC), Skopje, Republic of North Macedonia

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 324-327

## ABSTRACT

The epidemiological burden of COVID-19 is a healthcare challenge reflected throughout the world. Different specialties are constantly confronted with unique cases that add to the array of Covid-19 symptoms. The neurological manifestations of SARS-CoV-2 infected patients are receiving increasing attention with the global spread of SARS-CoV-2. We present a novel case of SARS-CoV-2 associated acute encephalitis in a young adult without comorbidities and mild symptoms of infectious syndrome.

The pathophysiological mechanism of acute encephalitis in COVID-19 is not well defined. There are two main hypotheses: a direct cytopathic effect of the infection of the brain tissue (the angiotensin-converting enzyme 2 receptors that the virus uses for attachment, margination, and internalization in the lung, are also expressed in the central nervous system; viral antigens were detected in CSF and brain samples), and an autoimmune/immune-mediated cause (the general hyperinflammatory state releases cytokines and chemokines that impairs the blood-brain barrier permeability and activate neuro-inflammatory cascades).

In our case, the acute encephalitis induced by COVID-19 had a benign course, the patients improved quickly after IV steroids treatment and returned to their baseline state of health.

Key words: COVID-19; encephalitis; SARS-CoV-2

## INTRODUCTION

COVID-19 has a wide variety of clinical manifestations and signs and symptoms involving various systems of the body. This novel infection has been associated with acute respiratory distress syndrome, thromboembolic syndrome, severe metabolic syndromes, severe acute tubular necrosis, electrolyte abnormalities, neurologic syndromes, and cardiac events, including myocarditis and arrhythmias (1). The first case of COVID-19-associated viral encephalitis was reported in March 2020, and through genome sequencing of the cerebrospinal fluid (CSF), COVID-19's presence was identified (2).

The novel coronavirus primarily affected the respiratory and cardiovascular systems. However, frequent neurological manifestations and complications of COVID-19 infection have been reported in the literature, including headache, anosmia/hyposmia, acute myelitis, encephalopathy, encephalitis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, and cerebrovascular accidents. SARS-CoV2 primarily attacks the respiratory epithelium. It invades the human host cells by binding to the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and by serine proteases TMPRSS2 for spike (S) protein binding. Although SARS-CoV-2 was not considered neurotropic in the early phase, invasion of the ACE2

receptors in glial cells and spinal neurons is postulated to be one of the reasons for the neurological manifestation of the COVID-19 infection. Animal models predicted the spread of SARS-CoV-2 through the olfactory bulb, reaching the central nervous system (CNS) (3). We report a case of COVID-19 encephalitis treated with corticosteroids as a first case in Republic of North Macedonia.

## CASE PRESENTATION

In June 2020, a 21-year-old man with a three-day history of malaise and fever presented to the emergency department with otherwise normal vital parameters. The neurological examination revealed truncal locomotor-motor and light bilateral appendicular pp left ataxia. The speech was dysarthric with a loss of prosody. Patient was in confusional state and psychomotor agitation. The blood investigations and chest X-ray were normal. RT-PCR assay of nasopharyngeal swab was performed and thus confirmed a SARS-CoV-2 infection of the patient.

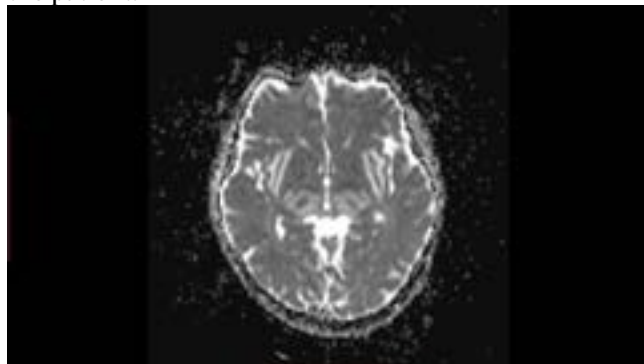


Figure 1.

A brain magnetic resonance imaging (MRI) showed focal bilateral symmetrical hypersignal lesions localized mainly in the thalamus, basal ganglia, cerebellar peduncles and right cerebellar hemisphere. The lesions had highly restricted diffusion on ADC map, with no surrounding edema. (Figure 1). The appearances of said lesions were highly suspicious for inflammatory process – encephalitis, most likely due to the Covid-19 infection.

Lumbar puncture was also performed, and cerebrospinal fluid (CSF) showed dysfunction of hematoencephalic barrier, with increased CSF protein concentrations, and mild pleocytosis (15 elements). CSF RT-PCR for SARS-CoV-2 was negative.

Microbiological analyzes of the cerebrospinal fluid were performed for the most common infectious agents of encephalitis: *Borrelia*, *Brucella*, Herpes Simplex Virus,

Herpes Zoster Virus, Epstein Barr Virus, Cytomegalovirus, and Zika Virus.

All results from microbiological analyzes of the cerebrospinal fluid were negative.

The patient was empirically started on high dose pulse intravenous glucocorticoids (dexamethasone 0.8mg/kg with slow tapering), dual antibiotic therapy, antiviral and anticoagulant therapy. On the seventh day of admission, an improvement in patient's neurological status was noted. A follow-up MRI showed extremely significant regression of the lesions. The patient was discharged nineteen days after admission, with notable nivellation of ataxic disequilibrium, left dysmetria and discrete residual right hemiparesis.

Two months post-discharge, the patient was doing well with no neurological signs and symptoms.

## DISCUSSION

The spectrum of neurological presentation of COVID-19 is broadening everyday. Although the clinical presentation of this case was mainly neurological, we always need to think of SARS-CoV-2 as a possible trigger for such a condition.

The main target of SARS-CoV-2 is the respiratory system. However, a wide distribution of ACE2 receptors leads to cardiovascular, gastrointestinal, and central nervous system involvement (4).

Covid-19 can affect the nervous system in different ways, which are classified into three main categories: CNS symptoms or diseases (headache, dizziness, impaired consciousness, ataxia, acute cerebrovascular disease, and epilepsy), peripheral nervous system symptoms (hypogeusia, hyposmia, hypoplasia, and neuralgia), and skeletal muscular symptoms (5). Interestingly, the occurrence of neurological manifestations in Covid-19-affected patients depends upon the severity of the disease; the greater the severity, the greater the likelihood of having the neurological manifestations (2).

Covid-19 virus gets attached to the ACE-2 receptor, and after internalization of the virus into the cells, the RNA of the virus is released, leading to translation and replication (6). Some proposed mechanisms include direct viral infection of the CNS, neuroinflammation secondary to immune-mediated cytokine storm, injury to the brain secondary to hypoxia from lung damage, or a consequence of the higher prevalence of cardiovascular



comorbidities.

The dissemination of SARS-CoV-2 in the systemic circulation or across the cribriform plate can lead to cerebral involvement, as reported in some cases of SARS-CoV-2-affected patients. Within the cerebral microcirculation, sluggish movement of blood may facilitate the interaction of the SARS-CoV-2 virus spike protein with ACE2 expressed in the capillary endothelium. Damage to the endothelium lining may provide a port of entry for the virus into the brain parenchyma. Once within the neuronal tissues, its interaction with the ACE2 receptor expressed in neurons can initiate a cycle of viral budding and neuronal damage without substantial inflammation, as evidenced by some cases of SARS-CoV-2 (6). In animal models, the coronaviruses have been shown to proliferate in the limbic structure, which supports the association of COVID-19 with psychiatric manifestations (7).

The pathophysiological mechanism of acute encephalitis in COVID-19 is not well defined. There are two main hypotheses: a direct cytopathic effect of the infection of the brain tissue (the angiotensin-converting enzyme 2 receptors that the virus uses for attachment, margination, and internalization in the lung, are also expressed in the central nervous system; viral antigens were detected in CSF and brain samples), and an autoimmune/immune-mediated cause (the general hyperinflammatory state releases cytokines and chemokines that impairs the blood-brain barrier permeability and activate neuro-inflammatory cascades) (8, 9). In our case, we presume that the immune-mediated was the causative agent, because of the excellent response to IV steroids.

The treatment of COVID-19-related encephalitis is mostly supportive. There are reports of different treatments (IV steroids, IV immunoglobulin, plasmapheresis, immunomodulators) tried in various cases, with a good outcome in the majority of patients, but there are several case reports with a bad outcome, with case series reporting mortality rates as high as 10%, demonstrating the possible severity of the disease (10, 11, 12)

In our case, the acute encephalitis induced by COVID-19 had a benign course, the patients improved quickly after IV steroids treatment and returned to their baseline state of health.

## CONCLUSION

There is growing scientific evidence that SARS-CoV-2

may affect the nervous system and numerous cases of encephalitis associated with COVID-19 have been reported. The neurological symptoms of COVID-19 are caused by either direct effects of the virus on the nervous system or immune-mediated co-infection conditions.

COVID-19 can cause various neurological manifestations, and physicians must be wary of them. There are no disease-defining imaging findings on MRI of the brain and the yield of PCR analysis of CSF is low. Hence, physicians should rule out common causes of encephalitis before reaching a diagnosis of COVID-19 encephalitis. Though data regarding long-term sequelae of COVID-19 encephalitis are limited, clinicians should ensure timely follow-up to detect any complications. Our study showed that complete recovery is possible with timely intervention

## REFERENCES

1. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *Infect.* 2020;80(6):14-8.
2. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22.
3. Katopodis P, Kerslake R, Davies J, et al. COVID19 and SARSCoV2 host cell entry mediators: expression profiling of TMRSS4 in health and disease. *Int J Mol Med.* 2021;47.
4. Collantes ME, Espiritu AI, Sy MC, Anlacan VM, Jamora RD. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2021;48:66-76.
5. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in wuhan, China: a retrospective case series study 2020. (in press).
6. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-8.
7. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SG, et al. Animal models for COVID-19. *Nature.* 2020;586:509-515.
8. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.*



- 2020;92:699–702.
9. Finsterer J, Scorza FA. Infectious and immune-mediated central nervous system disease in 48 COVID-19 patients. *J Clin Neurosci*. 2021;90:140–143.
  10. Huo L, Xu KL, Wang H. Clinical features of SARS-CoV-2-associated encephalitis and meningitis amid COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2021;9:1058–1078.
  11. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci IO, Afsar N. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: case series. *Brain Behav Immun*. 2020;87:155–158.
  12. 12 Lv P, Peng F, Zhang Y, et al. COVID-19-associated meningoencephalitis: a case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2021;21:362.

# A RARE CASE OF UTERINE SMOOTH MUSCLE TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP)

Nikoloska Katerina<sup>1</sup>, Dimitrov Goran<sup>1</sup>, Tofilovska Valentina<sup>1</sup>, Dzikova Elena<sup>1</sup>, Shabani Ajla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Gynaecology and Obstetrics, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia

Correspondence to: Nikoloska Katerina, University Clinic of Gynaecology and Obstetrics, Department of operative gynaecology. Skopje, R. N. Macedonia; E-mail: katerinadudeska@hotmail.com +38972208585

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 328-330

## ABSTRACT

Leiomyomas are uterine mesenchymal benign tumors derived from smooth muscle cells . These tumors are the most common neoplasm of the uterus. Diagnosis of STUMP is clinically difficult and definite diagnosis can be confirmed after surgery (total abdominal hysterectomy with or without salpingo-oophorectomy)

Keywords : Uterus, Myoma, STUMP, sarcomas.

## INTRODUCTION

Smooth muscle tumors of the uterus, most common gynecological complaint worldwide, are generally divided into benign (leiomyoma) and malignant (leiomyosarcoma) tumors which mostly affect women during the reproductive age and often regress after menopause [1].

It can be asymptomatic or present with a wide range of symptoms including heavy menstrual bleeding, fatigue, painful periods, non-cyclic pain, painful intercourse, pelvic pressure, urinary incontinence, constipation, infertility, abortion, and pregnancy complications. Therefore, diagnosis of STUMP is clinically difficult and definite diagnosis can be confirmed after surgery (total abdominal hysterectomy with or without salpingo-oophorectomy) [2].

There are other variants of uterine smooth muscle neoplasm which can present like leiomyomas, classified into smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and different types of malignant mesenchymal tumors (sarcomas) [3,4].

World Health Organization (WHO) defines STUMP as

intermediate group of uterine smooth muscle tumors which cannot be assigned to either a benign or a malignant tumor, but concern of malignancy remains) [5,6]. Etiology and risk factors of STUMP have not been identified yet. Differentiation of various types of uterine smooth muscle tumors can be made based on three main histopathologic features including cytologic atypia, mitotic count, and tumor cell necrosis. Presence of ambiguous tumor necrosis with difficult differentiation, diffuse atypia and/or mitotic count is not compatible with a benign or malignant category) [3,5]. .

Distant metastasis by STUMP defines as finding of tumor outside of uterus suspected to have the same origin with STUMP in CT scan/ MRI or proved by pathology. This phenomenon is rare, but it has been reported in different sites such as the ovary, pelvis, abdomen, omentum, liver, lung, pleura, bone, spine, and retro-peritoneum) [2,6].

## CASE PRESENTATION

A case of a 49- years old patient (G I P 1) with a past history of one caesarean sections. The patient came to our clinic because her myoma, that she was diagnosed 4 years ago,

was rapidly growing in the last 6 months. She had heavy bleedings and she started to feel mild pain and discomfort. Preoperative tests were made by all the protocols such as ultrasound imaging (figure 1,2) that shows a pelvic mass with dimensions 6x7 cm that was suspected as uterine myoma. Her papsmear was negative (normal), but on HPV testing there was DNA from high risk virus HPV 56 with low virulent activation. Chest X-ray was normal. Blood smear preoperative preparation and anesthesiology preoperative preparations were made by the standard protocol. In March 2024 the patient underwent abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Histopathologically, after thorough gross processing of the specimen, an intramural smooth muscle tumor of the uterus with a diameter measuring 7 cm was identified and six (6) sections from the tumor were obtained. Microscopy showed mild mitotic activity (6 MF/10 HPF), moderate nuclear atypia, the tumor grows into the myometrium, local hemorrhage and lack of tumor necrosis. Immunohistochemistry revealed focally immunopositivity regarding CD10 and EMA, immunonegativity for HMB45 and Wilms tumor protein (WT1). Progesterone receptor express positivity, but estrogen receptor shows negative coloring (ER-).

The absence of necrosis and atypical mitosis made pathologists consider that the tumor belongs to the so-called “grey zone” or STUMP (figure 3).

## DISCUSSION

Leiomyomas are uterine mesenchymal benign tumors derived from smooth muscle cells [7]. These tumors are the most common neoplasm of the uterus. On the other hand, leiomyosarcomas are the most common type of uterine sarcomas, accounting for approximately 30% of them. They usually arise de novo and, only in rare cases, a leiomyoma can be transformed into leiomyosarcoma. Differential diagnostic criteria distinguishing these tumors from benign myomas include coagulative cell necrosis, moderate to severe cytologic atypia and numerous mitotic figures [8]. Furthermore, “STUMP” cannot be classified as benign or malignant. “STUMP” diagnosis should be used sparingly and after a detailed clinical, histopathological and immunohistochemical examination [6]. Hematogenous dissemination of uterine leiomyosarcomas is the most common pattern of spread, and lung metastasis occurs in more than half of the patients. However, there is only one case reporting pleural effusion due to sarcoma of the uterine smooth

muscle. On the other hand, there is no data about the possible metastatic behavior of uterine “STUMP.” In the case presented here, “STUMP” was the initial diagnosis of the uterine tumor. The possibility that the neoplasm was leiomyosarcoma cannot be excluded as the zone between the benign and malignant nature of STUMP is not clear. All clinical, histopathological and immunohistochemical indications incline to the “STUMP” diagnosis [9]. Furthermore, research on new immunohistochemical markers and histopathological characteristics could have some value in the diagnosis of problematic cases [8,9].

## CONCLUSION

Finally, considering the unpredictable clinical behavior of “STUMP” and the fact that the malignant potential of some of them is substantial, patients should receive close and long-term follow-up. Metastasis cannot be excluded and, considering the pattern of metastatic spread of leiomyosarcomas, the lung could be the most common target organ. Clinical history, clinical outcome and treatment approach of these patients are uncertain. Prognosis cannot be determined due to the relative rarity of these tumors and the low experience on chemotherapy effect. However, when metastases occur, prognosis seems to be poor.

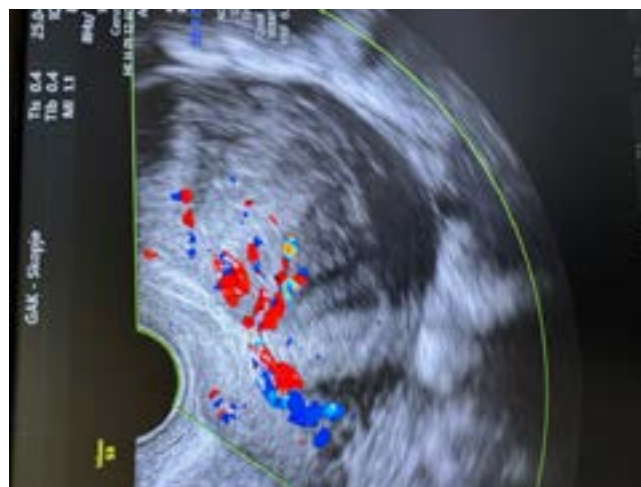


Figure 1- ultrasound image of the uterine myoma prior to surgery



Figure 2- ultrasound image of the uterine myoma prior to surgery

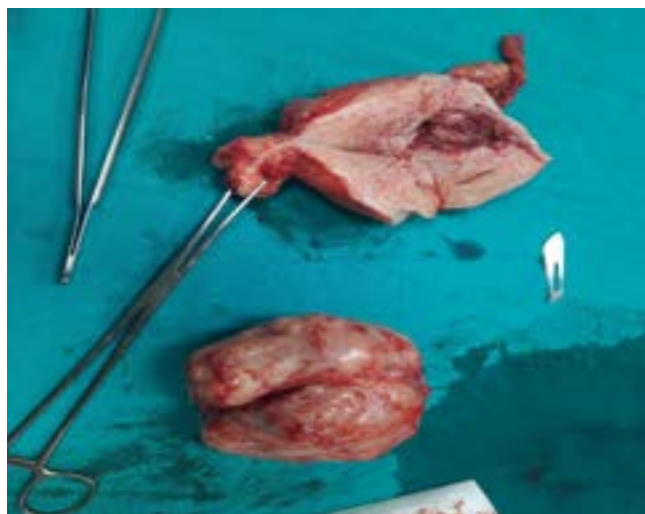


Figure 3- Postoperative material Uterus with the adnexes and the fibroid mass- STUMP

## REFERENCE

1. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3–9.
2. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501–12.
3. Yordanov AD, Tantchev L, Vasileva P, Strashilov S, Vasileva-Slaveva M, Konsoulova A. Uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential: single-centre experience and review of the literature. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(1):30–4.
4. Jang TK, Kwon SH, Cho CH, Lee HW, Shin SJ. Giant uterine mass with uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;34:100663.
5. Gupta M, Laury AL, Nucci MR, Quade BJ. Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters. *Histopathology.* 2018;73(2):284–98.
6. Peters, W.A. · Howard, D.R. · Andersen, W.A. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83:1015-1020.
7. Bell, S.W. · Klempson, R.L. · Hendrickson, M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. a clinicopathologic study of 213 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18:535-558
8. Berretta R, Rolla M, Merisio C, Giordano G, Nardelli GB. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a three-case report. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:1121–6.
9. Tinelli A, D'Oria O, Civino E, Morciano A, Hashmi AA, Baldini GM, Stefanovic R, Malvasi A, Pecorella G. *Medicina (Kaunas).* Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP): A Comprehensive Multidisciplinary Update. 2023 Jul 27;59(8):1371. doi: 10.3390/medicina59081371.PMID: 37629661.

# АКУТНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЈА АСОЦИРАНА СО РОТАВИРУСЕН ГАСТРОЕНТЕРИТИС

Сабина Смаиловиќ<sup>1</sup>, Арјета Хасани<sup>2</sup>, Љеља Муаремоска Канзоска<sup>2</sup>, Леарта Алили Адеми<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Здравствен дом Скопје

<sup>2</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за Детски Болести

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 331-333

## ВОВЕД

Ротавирус е најчестиот предизвикувач на тежок гастроентеритис кај деца под 5 годишна возраст низ светот. Познато е дека ротавирусот може да предизвика знаци и симптоми вон гастроинтестиналниот тракт, вклучувајќи невролошки манифестации како енцефалопатија. Презентираме случај на 3,5 годишно девојче со клинички знаци на енцефалит по изолирање на Ротавирус во фецес.

Презентација на случај: Претходно релативно здраво дете примено поради гастроентероколит комплициран со редуцирана свест и појава на конвулзии. Од микробиолошки анализи изолиран рота вирус во фецес, лумбална пункција со наод на микроскопски присутни  $Ly\ 220/mm^3$ . Поставено на терапија за менингоенцефалит со двојна антибиотска терапија, виростатик, кортикопрепарат и антиконвулзив. Подоцна во терапија вклучени имуноглобулини и антиедематозна терапија. Реализираното ЕЕГ со основна мозочна активност доминантна од делта ритам со фокус од ШБК левострано во прилог на енцефалопатија. Клиничката состојба се подобри со постепено разрешување на симптомите. Контролни анализи на фецес без наод на Рота вирус и лумбална пункција без лимфоцитоза. На контролниот преглед 3 месеци по хоспитализација со уреден невролошки статус и ЕЕГ со основна активност во сон доминантна од алфа ритам.

Заклучок : Појавата на конвулзии или енцефалопатија при ротавирусна инфекција вообичаено има бениген тек. И покрај тешката слика пациентката опишана во овој приказ на случај заврши со оздравување. Ротавирусниот гастроентеритис се појавува често во нашата земја и покажува различни клинички текови. Ако конвулзии или енцефалопатија се јавуваат истовремено со дијареа кај дете, ротавирусот треба да се земе во предвид како етиолошки причинител.

Клучни зборови: ротавирус, енцефалопатија

## ВОВЕД

Ротавирус е најчестиот предизвикувач на тежок гастроентеритис кај деца под 5 годишна возраст низ светот. Познато е дека ротавирусот може да предизвика знаци и симптоми вон гастроинтестиналниот тракт, вклучувајќи невролошки манифестации како енцефалопатија.

Презентираме случај на 3,5 годишно девојче со клинички потешок облик на енцефалит кај која е изолиран Ротавирус во фецес.

Го користиме овој случај како можност да ја надополниме постоечката литература за клиничкиот ентитет рота вирусно асоцирана енцефалопатија овозможувајќи увид во патогенезата, менаџментот и превенција на оваа состојба.

## ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ

Претходно релативно здраво дете примено во нашата клиника на оддел Имунологија поради 3 дневна историја на повраќање, фебрилност, водени столиц



комплицирани со редуцирана свест. Анамнестички податок за појава и на конвулзивни пристапи.

Родена во термин со уреден пери и постнатален тек, без семејна анамнеза за конвулзии, нередовно вакцинирана.

Иницијални анализи со наод на покачени инфламаторни маркери и компензирана метаболна ацидоза. Хемограм, јонограм, протеинограм и хеапатограм уредни. Земени додатни микробиолошки анализи на фецес.

Поставено на парентерална хидратациона терапија. Поради влошување на состојбата со продлабочување на нарушувањето на свест, позитивни МЗ и конвулзивни пристапи реализирани додатни иследувања поради суспектен акутен енцефалит.

Лумбална пункција со наод на микроскопски присутни  $Ly\ 220/mm^3$ , КТ на глава со уреден наод,

Поставено на терапија за менингоенцефалит со двојна антибиотска терапија, виростатик, кортикопрепарат и антиепилептик.

Од микробиолошки анализи земени на прием со наод на Ротавирус во фецес додека панелот за менингоенцефалит беше негативен.

Поради понатамошно влошување на свеста, во супорозна состојба е префрлена на ЕИНТ каде во терапија се вклучени и имуноглобулини и манитол. По стабилизирање на состојбата префрлена на оддел за неврологија каде е продолжена терапијата. МРИ со уреден наод. Реализираното ЕЕГ со основна мозочна активност доминантна од делта ритам со фокус од ШБК левострано во прилог на енцефалопатија.

Клиничката состојба се подобри со постепено разрешување на симптомите.

Контролни анализи на фецес без наод на Рота вирус и лумбална пункција без лимфоцитоза.

На контролниот преглед 3 месеци по хоспитализација со уреден невролошки статус и ЕЕГ со основна активност во сон доминантна од алфа ритам.

## ДИСКУСИЈА

Опишавме претходно здраво 3,5 годишно девојче со симптоми на ротавирусен гастроентеритис комплициран со енцефалопатија. Иако ротавирусот предоминантно го афектира тенкото црево

невролошките манифестации се добро опишани, вклучувајќи фебрилни и афебрилни конвулзии, менингоенцефалит, церебелит, Guillian Barre синдром и енцефалопатија.

Во овој случај појавата на акутно засегната свест по епизода на ротавирусен гастроентеритис, во асоцијација со реверзибилни ЕЕГ промени и клиничко подобрување ја подржуваат дијагнозата за ротавирусно асоциран енцефалит.

Има неколку хипотези за механизмот на инволвираност на ЦНС при рота вирусна инфекција. Ushijima и др. го потврдиле ротавирусот при интестинална и ЦСФ обсервација, така да според ова сознание ротавирусот ја прави ЦНС инвазијата по примарната интестинална и инфекција. McCormack пријавил истовременост на исип со инциденца од 5% кај ротавирусен гастроентеритис. Оваа истовременост индицира инволвираност на ЦНС преку виремија, која се јавува барем по три дена. Нашата пациентка покажа знаци на енцефалопатија по 3-4 дена од дијареата но не и појава на исип. Minami и др. мерејќи ја елевацијата на нивоата на IL-6 и TNF- во серум, IL-6 и IL-8 во ЦСФ како причина за енцефалопатија го посочиле системскиот имун одговор на цитотоксичност. Ротавирусот може да предизвика оштетување директно на невронските клетки со репликација или индиректно со невролошки компликации од ентеротоксини проширени на ЦНС. Ball и др. пријавиле дека вирусот и неговите честички може да се прошират до ЦСФ со деструкција на крвно – мозочната бариера. Друга хипотеза претпоставува афинитет на ротавирусот кон невронските клетки што значи еа невротропен. Истовременоста на фебрилни и афебрилни конвулзии со ротавирусен гастроентеритис е пријавена во 1,2-6,4% студии. Chen и др. во Тајван пријавиле инциденца на конвулзии во 6,4%, Lynch и др. 5 во САД во 4% и Swanson и др. во 1.2% во САД.

Појавата на конвулзии или енцефалопатија при ротавирусна инфекција вообичаено има бениген тек. И покрај тешката слика пациентката опишана во овој приказ на случај заврши со оздравување.

## ЗАКЛУЧОК

Како заклучок ротавирусен гастроентеритис се појавува често во нашата земја и покажува различни клинички текови. Ако конвулзии или енцефалопатија се јавуваат истовремено со дијареа кај дете, ротавирусот треба да се земе во предвид како етиолошки причинител.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ushijima H, Tajima T, Tagaya T. Rotavirus and the central nervous system. *Brain Dev.* 1984;6:215.
2. McCormak JG. Clinical features of rotavirus gastroenteritis. *J Infect.* 1982;4:167-74.
3. Minami K, Tamura A, Komori Y, Yanagawa T, Izumi G, Kioka N, et al. Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:90-1.
4. Ball JM, Tian P, Zeng CQ-Y, Morris AP, Estes MK. Age dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science.* 1996;272:101-4.
5. Lynch M, Lee B, Azimi P, Azimi P, Gentsch J, Glaser C, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis.* 2001;33:932-8.
6. Chen HJ, Chen BS, Wang SF, Lai MH. Rotavirus gastroenteritis in children: A clinical study of 125 patients in Hsin-Tien area. *Acta Paediatr Sin.* 1991;32:73-7.
7. Swanson DS, Rooney MM, Griffin DD. Seizures associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Res.* 2000;47:277A.

# CASE REPORT: LAPAROSCOPIC “GASTRIC SLEEVE RESECTION” IN PATIENT WITH OMENTAL PSEUDOCYST OF STOMACH.

Vladimir Joksimovik<sup>1</sup>, Ndriçim Murati<sup>2</sup>, Katerina Lakovik<sup>3</sup>, Anamarija Dzundzeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University Clinic for Digestive surgery

<sup>2</sup>General Hospital in Struga

<sup>3</sup>General Hospital Kochani

<sup>4</sup>Clinical Hospital – Veles, North Macedonia

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 334-336

## ABSTRACT

We report the case of an omental cyst in stomach, a rare type of abdominal cystic lesion that is difficult to diagnose preoperatively. A 33-year-old man with no clinical symptoms was admitted to our hospital for investigation of an abdominal cyst detected by ultrasonography. We performed diagnostic examinations including EUS, CT and gastroscopy. The cyst was excised with laparoscopic surgery, and the final pathological diagnosis was an omental pseudocyst.

## Case discretion:

A 33 years old patient was admitted to our hospital for investigation of an abdominal cyst detected by ultrasonography, it is described like hypogen change 4 cm in diameter, between tail of pancreas and the spleen. It was performed a EUS (Endoscopic ultrasound), from the position of the GEJ, a clearly limited, denser collection was detected, which morphologically resembles a cystic one with dimensions of 3x4 cm, and aspiration material for cytology with present mucin was obtained from it. In the gastroscopy the stomach was described with properly expand of the folds after insufflation. The mucous membrane is distinctly diffusely altered

by gastritis. On inversion arranged finding. Pyloric orifice passable. A computerized tomography scan was performed, on the greater curvature of the stomach, an exophytic cystic change with dimensions of 35x36mm was described. After examination from the anesthetist, an indication for operative treatment is indicated. In general anesthesia with supraumbilical incision by Hasson method, entered in abdominal cave, and was made pneumoperitoneum. Three other ports were inserted in typical locations. An exploration of the abdomen was performed and it was detected a tumor formation in fundus and great curvature of body of stomach. A sleeve resection of stomach was performed.



Fig. 1 – Gastric sleeve resection of stomach



Fig. 2. The prepare of the sleeve resection.

Two days after the intervention a gastrography was performed, the review was done with gastrografen. The act of swallowing within physiological limits. The esophagus is passable along its entire length with a normal lumen, smooth contours and no visible edge defects, the anastomosis is passable without visible pathological changes. Convincing X-ray signs of contrast spillage outside the digestive tract are not observed.

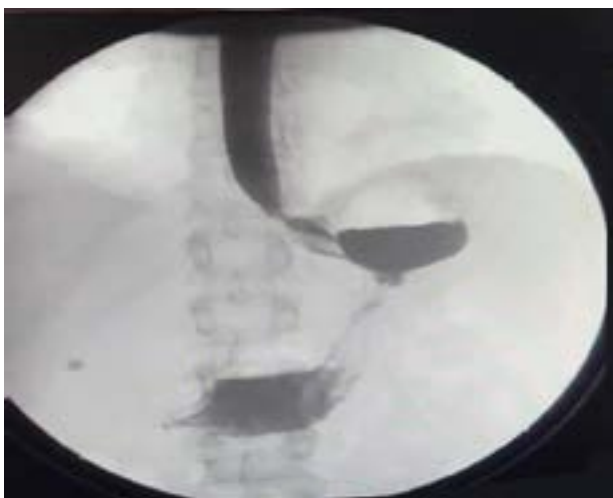


Fig. 3. Gastrographyn showed no spillage of contrast out

of stomach.

The next day the patient is discharged for home treatment in good general condition.



Fig. 4 One week after operation.

## DISCUSSION

Omental Cysts are rare abdominal lesions. The incidence is about 1 per 140,000 general hospital admissions [1]. They are thought to represent benign proliferations of ectopic lymphatics that lack communication with the normal lymphatic system. Cysts are thought to arise from lymphatic spaces associated with the embryonic retroperitoneal lymph sac [2]. Omental cysts are confined to the greater or lesser omentum. Most common site is greater omentum. Omental cyst presents mostly with abdominal distension but they may be discovered as an incidental finding during laparotomy for another condition, or it may manifest as an acute abdomen [3]. Omental cysts may be a result of demoid cysts [4], or teratomas [5]. Omental cysts can be either simple or multiple and either unilocular or multilocular, and may contain hemorrhagic, serous, chylous, or infected fluid [2]. In this case the patient did present without any abdominal pain however, the chief complaints also included fever, decreased urine output, pedal edema.

## CONCLUSION

Omental cysts are rare abdominal lesions and may present with a variety of complaints. An ultrasound and CT is the keystone in the diagnosis of an omental cyst. Surgical resection is the treatment of choice, and complete resection can result in a recurrence-free postoperative course. Laparoscopic resection has been

reported, but laparotomy is reasonable when a minimally invasive approach may not allow for a safe resection without rupture of the cyst.

## REFERENCES

1. Kurtz RJ, Heimann TM, Holt J, Beck AR (1986) Mesenteric and retroperitoneal cysts. *Ann Surg* 203: 109-112. Link: <https://goo.gl/wQUBCl>
2. Egozi EI, Ricketts RR (1997) Mesenteric and omental cysts in children. *Am Surg* 63: 287-290. Link: <https://goo.gl/OlhO5m>
3. Ricketts RR (1998) Mesenteric and omental cysts. *Pediatric Surgery*. 5th ed. 1269-1275. Link: <https://goo.gl/qGjIuE>
4. Schols RM, Stassen LP, Keymeulen KB, Bouvy ND (2012) Dermoid cyst of greater omentum teratoma. *Srp Arh Celok Lek* 140: 362-364.
5. Sforza M, Andjelkov K, Ivanov D, Maricic Z, Krstic S (2012) A rare case of omentum teratoma. *Srp Arh Celok Lek* 140: 362-364. Link: <https://goo.gl/rKvR7W>



# EMERGENCY CAROTID ARTERY STENTING (ECAS) AND MECHANICAL THROMBECTOMY PRIOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE IN-STENT THROMBOSIS – A CASE REPORT

Petar Kuzmanovski<sup>1</sup>, Natasha Vasileska Pirganoska<sup>1</sup>, Maja Velkoska<sup>1</sup>, Petar Janevski<sup>2</sup>, Anita Arsovska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>General Hospital – Prilep

<sup>2</sup>University Clinic of Radiology- Skopje

<sup>3</sup>University Clinic for Neurology, Department of Urgent neurology – Skopje

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 337-340

## ABSTRACT

In this case report we present a patient with ischemic stroke due to tandem lesion. We started with intravenous thrombolysis and then the preparation for mechanical thrombectomy when we discovered the tandem occlusion. The current treatment options for this type of lesions are emergency carotid stenting with mechanical thrombectomy and deferred ICA intervention. We decided to go with the carotid stenting that gave us complication such as in-stent thrombosis and hemorrhagic transformation on the ischemic lesion, but we managed them and had a great outcome on the 90 days neurological evaluation of the patient.

Key words: Tandem occlusion, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, emergency carotid stenting

## INTRODUCTION

Ischemic stroke is one of the leading causes of death or major disabilities. The modern treatments such as intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT) shows significant results. One of the more complicated causes of stroke is the tandem occlusion and there are many debates over the treatment approach. [1] In this case we will discuss about a patient with acute ischemic stroke that underwent IVT, MT and immediate carotid artery stenting due to tandem occlusion, the complications that we had like acute in-stent thrombosis and hemorrhagic transformation and the management and outcome of the patient.

## CASE DISCRIPTION

Male 56 years old patient presented to the emergency department with weakness on the left extremities and slurred speech. The symptoms onset was 2 hours ago. The neurological examination noted left central facial palsy, dysarthria, hemiplegia on the left extremities and positive Babinski sign on the left foot. Glasgow Coma Scale score was 15, NIHSS score was 14 and mRS was 5/6. Patient also had a few transient visual losses on the right eye that lasted about an hour, two weeks prior this event but he didn't consult his doctor. Patient has history of hypertension and it's currently on antihypertensive drug.

In the first ten minutes of administration, we did native CT scan on the brain. The ASPECT score was 10 and

because he fulfills the inclusion criteria for intravenous thrombolysis (IVT) we started intravenous therapy with alteplase with maximal dose of 90mg (9mg initial IV bolus and the rest 81mg in infusion pump in course of an hour). The NIHSS score stayed 14 during and after IVT, so we decided to do a mechanical thrombectomy.

The initial CTA before the mechanical thrombectomy showed no bleeding and tandem occlusion of the right ACI and MCA. The angiogram showed a string sign of the proximal ACI. We made a decision to proceed with CAS (Carotid Artery Stenting) and a dual-layer Roadsaver stent was placed. The control angiogram showed acute carotid stent thrombosis. Aspiration thrombectomy of the stent was performed using Sofia+, NeuronMax 088 and Penumbra pump with successful recanalization of the stent, and residual thrombus on the stent wall that blocked the ACA (Figure 1).



Figure 1 - In-stent thrombosis

We continued with thrombectomy of the brain using the SAFE technique with Solitaire X 4x40mm and Sofia+, but after two passes, only a segment of the M1 was recanalized. Therefore, we switched to contact aspiration thrombectomy with Sofia+, and after the first pass TICI 3 reperfusion was achieved (Figure 2).



Figure 2 - Removed thrombus from ACS

The control angiogram showed thrombus formation in the proximal part of the stent, therefore another aspiration thrombectomy of the stent was performed, and an intra-arterial bolus of 10mcg/kg Tirofiban was given. After the intervention, the patient was given Tirofiban on an infusion pump 9mcg/kg/h for the next 12 hours. After that we made a bridging dual antiplatelet therapy with ASA a 100mg 1x1 and Clopidogrel a 75mg 1x1,

The first control native CT scan on the brain showed ischemic lesion in the right basal ganglia with hemorrhagic transformation (PH1 type) and the second control native CT scan showed complete reabsorption of the hemorrhagic transformation.

The control carotid ultrasonography showed no abnormalities on extracranial artery.

Routen lab exams and hemostasis were in normal range during hospitalization.

In the first two weeks after the intervention the neurological deficit stayed the same, with NIHSS score 14. He was discharged with dual antiplatelet therapy and statin and went under physical therapy. On the control appointment after 90-days patient presented with NIHSS score 6 and mRS 3/6

## DISCUSSION

Tandem lesions are defined as simultaneous presence of high-grade stenosis or occlusion, such as atherosclerotic stenosis or artery dissection, of the cervical internal carotid artery and thromboembolic occlusion of the intracranial terminal internal carotid artery or its branches, usually the middle cerebral artery. Acute ischemic stroke due to tandem lesions accounts for about 15–25% of all large vessel occlusion strokes (LVO) in

clinical trials and published data in Tandem Occlusions registries. Intravenous thrombolysis (IVT) alone is associated with a poor functional outcome in up to 80% of patients. [5]

As we see from the case, our patient did not respond to the IVT, the NIHSS score was the same before and after the treatment. At that point we didn't know that the patient had a tandem lesion because we only had a native CT scan, and the guidelines suggest starting IVT as fast as we can from the onset of symptoms, and we were already approximately 2.5 hour from the onset. Not responding to the therapy, and the history of transient visual loss 2 weeks prior got us thinking about possible ICA stenosis or occlusion. The next step was computed tomography angiography (CTA) and mechanical thrombectomy.

Mechanical or endovascular thrombectomy is procedure where clot is extracted mechanically through an endovascular access and it is currently a cornerstone for treatment of intracranial LVO, with higher recanalization rate compared to IVT alone and better functional outcomes for patients. The efficacy of endovascular revascularization for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion is demonstrated, and this procedure has been rapidly implemented into national stroke guidelines and has been widely performed in various institutions. [7] [8]

However, the best treatment strategy for managing the extracranial atherosclerotic carotid artery lesion in patients with a tandem lesion remains unknown. The introduction of MT has enabled the simultaneous treatment of the carotid artery stenosis during the mechanical thrombectomy procedure, thus avoiding a deferred secondary invasive procedure. The safety and efficacy of this treatment strategy, eCAS during MT, is currently a matter of debate. There are currently four ongoing prospective randomized trials (EASI-TOC trial, TITAN, PICASSO and CASES) that determents the efficiencies of immediate carotid artery stenting or deferred treatment approach. [2][3][4]

In our case we decided to go with the immediate or emergency carotid artery stenting where we faced the first complication and that was the in-stent thrombosis. We managed the stent thrombosis by giving intra-arterial bolus tirofiban [6] and for prevention we continued with slow intravenous infusion the next 12 hours. After that we bridged the therapy with dual antiplatelet drug. On the control CT scan, we noted hemorrhagic

transformation on the ischemic lesion, but no clinical worsening on the neurological deficit. Before discharge the patient neurological defect did not progress nor it decline, but after physical therapy and on the 90 days control appointment there was a great progress with NIHSS score dropping with 8 points (from 14 to 6), and mRS from 5 to 3.

Some studies suggest that emergency carotid artery stenting during mechanical thrombectomy can increase the chance for hemorrhagic complications but in a long run it improves the outcome and the quality of life of the patient with stroke. That was the case with our patient, and the conclusion is that eCAS with MT prior to IVT on a patient with tandem lesion it is effective with favorable results.

## REFERENCES

1. Theodora van Elk, Louise Maes, Anne van der Meij, Robin Lemmens, Maarten Uyttenboogaart, Gert J. de Borst, Clark J. Zeebregts, Paul J. Nederkoorn Immediate Carotid Artery Stenting or Deferred Treatment in Patients With Tandem Carotid Lesions Treated Endovascularly for Acute Ischaemic Stroke EJVES Vascular Forum (2024) 61, 31e35
2. Mohammad Anadani, MD, Alejandro M. Spiotta, MD, Ali Alawieh, PhD, Francis Turjman, MD, PhD, Michel Piotin, MD, PhD, Diogo C. Haussen, MD, Raul G. Nogueira, MD, Panagiotis Papanagiotou, MD, PhD, Adnan H. Siddiqui, MD, PhD, Bertrand Lapergue, MD, PhD, Franziska Dorn, MD, Christophe Cognard, MD, PhD, Marc Ribo, MD, PhD, Marios N. Psychogios, MD, PhD, Marc Antoine Labeyrie, MD, Mikael Mazighi, MD, PhD, Alessandra Biondi, MD, PhD, René Anxionnat, MD, PhD, Serge Bracard, MD, Sébastien Richard, MD, PhD, and Benjamin Gory, MD, PhD Emergent Carotid Stenting Plus Thrombectomy After Thrombolysis in Tandem Strokes Analysis of the TITAN Registry StrokeVolume 50, Issue 8, August 2019; Pages 2250-2252
3. Seungnam Son, Dae Seob, Choi Min Kyun Oh, Soo-Kyoung Kim, Heeyoung Kang, Ki-Jong Park, Nack-Cheon Choi, Oh-Young Kwon, Byeong Hoon Lim Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience jnis. bmj.com on June 16, 2014
4. Doo Hyuk Kwon, Seong Hwa Jang, Hyungjong Park, Sung-Il Sohn, Jeong-Ho Hong Emergency Cervical

- Carotid Artery Stenting After Intravenous Thrombolysis in Patients With Hyperacute Ischemic Stroke Korean Med Sci . 2022 May 16;37(19):e156. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e156.
5. Antonio Di Donna Giovanna Servillo, Gianluca Muto, Flavio Giordano, Antonio De Mase, Massimo Muto, Emanuele Spina, Gianluigi Guarnieri, Giuseppe Leone Diagnosis and management of tandem occlusion in acute ischemic stroke European Journal of Radiology Open 11 (2023) 100513
  6. Philipp Gruber, Martin Hlavica, Jatta Berberat, Benjamin Victor Ineichen, Michael Diepers, Krassen Nedeltchev, Timo Kahles, and Luca Remonda Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting Interv Neuroradiol. 2019 Apr; 25(2): 219–224.
  7. Xabier Urrea, Sònia Abilleira, Laura Dorado, Marc Ribó, Pere Cardona, Mònica Millán, Angel Chamorro, Carlos Molina, Erik Cobo, Antoni Dávalos, Tudor G Jovin, Miquel Gallofré; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium Mechanical Thrombectomy in and Outside the RE-VASCAT Trial: Insights From a Concurrent Population-Based Stroke Registry Stroke . 2015 Dec;46(12):3437-42
  8. William J Powers, Alejandro A Rabinstein, Teri Ackerson, Opeolu M Adeoye, Nicholas C Bambakidis, Kyra Becker, José Biller, Michael Brown, Bart M Demaerschalk, Brian Hoh, Edward C Jauch, Chelsea S Kidwell, Thabele M Leslie-Mazwi, Bruce Ovbiagele, Phillip A Scott, Kevin N Sheth, Andrew M Southerland, Deborah V Summers, David L Tirschwell; American Heart Association Stroke Council 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke . 2018 Mar;49(3):e46-e110.

# MORGAGNI HERNIA IN AN 8-YEAR-OLD CHILD - CASE REPORT

Bujar Abdiu<sup>1</sup>, Agron Pajaziti<sup>1</sup>, Merita Elezi Rustemi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital- Tetovo

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 341-346

## ABSTRACT

**Introduction:** Morgagni hernias are rare congenital diaphragmatic defects and represent 1%–3% of all congenital diaphragmatic hernias that can lead to bowel obstruction and incarceration if not repaired. Morgagni hernias are mostly diagnosed incidentally on a chest radiograph or can present with cardiorespiratory or abdominal symptoms. The investigation of choice to diagnose and evaluate this condition is CT of chest. A Morgagni hernia is commonly found either in the neonatal or in the antenatal period. Symptomatic adult cases are even rarer and have a wide variety of symptoms. Although rare, MH should be considered in a young adult with chest pain after other causes are excluded.

**Case report:** We present a case of an 8 years-old female child with Morgagni hernia. The patient showed up with labored breathing, auscultation - weakened vesicular breathing with prolonged expiration and accompanied by the finding of bronchitic rales on the left side, in the right side with crackles. An X-ray and a CT scan of thorax was done with changes most likely suggesting a congenital Morgagni hernia. The surgical intervention was performed 8 months after the first examination.

**Conclusion:** The importance of early diagnosis and prompt intervention in patients with Morgagni hernia, even in asymptomatic cases to prevent life- threatening complications such as: strangulation or bowel obstruction, volvulus and necrosis

**Key words:** Morgagni hernia, Congenital diaphragmatic hernia, Delayed diagnostic, Surgical repair

## INTRODUCTION

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a birth defect during fetal development. It means that the diaphragm is not fully formed or strong enough to keep the two cavities separated. Congenital diaphragmatic hernia affects 1 in 2500- 3500 live births. About half of these are isolated anomalies that occur without any other conditions. The other half occur together with other genetic disorders, such as congenital heart defects and Down syndrome. Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a birth irregularity. Its exact cause is unknown, but it may be related to:

- Genetics.
- Harmful environmental exposure during pregnancy.
- Fetal malnutrition.

Neonates born with CDH may present with: abnormal breathing, rapid heart rate, blue discoloration from lack of oxygen (cyanosis), weak breath sounds( usually on one side), bowel sounds in the chest, concave abdomen and barrel chest, abdominal pain or constipation due to bowel obstruction

There are three basic types of congenital diaphragmatic hernia (Fig. 1, 2):

1. posterolateral Bochdalek hernia (occurring at approximately 6 weeks of gestation)
2. anterior Morgagni hernia (anterior defect near the sternum) and
3. hiatus hernia (involving the esophageal hiatus).

Morgagni hernia, first described by Morgagni in 1769, is a rare congenital diaphragmatic defect which represents



1%–3% of all congenital diaphragmatic hernias that can lead to bowel obstruction and incarceration if not repaired. A Morgagni hernia is located posterolaterally to the sternum and is caused by a congenital failure of the “pars tendinalis” part of the costochondral arches to be fused with the pars sternalis. It occurs parasternally in the anterior part of the diaphragm through a defect between its costal and sternal attachments. Most often, these hernias occur on the right side; however, rarely, they can appear on the left, called a Morgagni-Larrey hernia. The defect is usually small, and complaints are related to the size and content of the hernia. The most common contents of the hernia sac include the omentum, followed by the transversal colon (60%), small bowel, stomach (12%) and portions of the liver. However, stomach is the most common herniated part in left-sided Morgagni hernias. Unlike infants who often may present with acute respiratory distress or failure, similar to a Bochdalek hernia, adults may be presented with chronic symptoms and have a wide variety of symptoms, or a Morgagni hernia may be found incidentally in chest radiography. Adult patients often have vague or nonspecific symptoms, such as recurrent respiratory tract infections, persistent cough, vomiting and reflux, which may contribute to delayed diagnosis. Although rare, Morgagni Hernia should be considered in a young adult with chest pain after other causes are excluded. Most cases are asymptomatic and only ~30% of patients are symptomatic.

Morgagni hernias involve three major defects:

- A failure of the diaphragm to completely close during development
- Herniation of the abdominal contents into the chest
- Pulmonary hypoplasia due to organ displacement

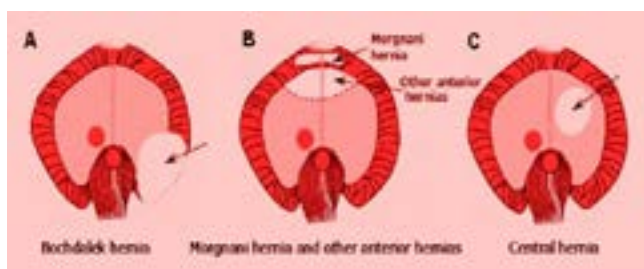


Fig. 1



Fig. 2

Morgagni hernias can be diagnosed before birth and fetal intervention can sometimes help, depending on the severity of the condition. Infants born with diaphragmatic hernia can lead to respiratory failure due to pulmonary hypertension or pulmonary hypoplasia. Pulmonary hypertension is a restriction of blood flow through the lungs thought to be caused by defects in the lung. Pulmonary hypoplasia is related to the abdominal organs' presence in the chest cavity which causes the lungs to be severely undersized on the side of the hernia. A small percentage of cases pass unrecognized into adulthood.

Morgagni hernia can be associated with pentalogy of Cantrell, congenital heart disease, trisomy 21 or intestinal malrotation.

Differential diagnosis:

- cardiophrenic angle lesions: the main differential diagnosis for Morgagni hernia is a cardiophrenic fat pad. It appears radiolucent compared with other lesions not containing fat
- focal diaphragmatic eventration
- diaphragmatic rupture: from trauma, but usually other supportive signs of chest and/or abdominal trauma would be apparent. This is most commonly seen posterior and posterolaterally

Surgery is the treatment of choice for Morgagni hernias even for asymptomatic cases, to prevent complications like bowel obstruction and strangulation.

The two main surgical approaches have been described for the treatment of these hernias:

- transabdominal (laparotomy/laparoscopy): Preferred

for suspected strangulation or dense adhesions.

- transthoracic (thoracotomy/thoracoscopy): Less commonly performed.
- Synthetic patches may be required for large defects.

## CASE REPORT

We present a case of an 8 years-old female child with Morgagni hernia.

In the history of the patient so far, she recorded two hospitalizations in our hospital (with an upper respiratory infection and an enteral infection). So far, there have been no symptoms that would indicate a diaphragmatic hernia, and no chest x-ray has been done so far.

The patient presented with labored breathing, conscious, afebrile, tonsillopharyngeal region with hyperemia, auscultation- diminished breath sounds with prolonged expiration, accompanied by bronchitis crackles on the left side and bowel sounds on the right side

From the laboratory investigations Le-  $8.2 \times 10^9/L$ , Ne 0.65%, Er-  $4.6 \times 10^{12}/L$ , Hgb 8.01 mmol/l, Hct 38.4%, CRP- 29.2 mg/ml., Glycemia- 5.6 mmol/l, tot Prot 77 g/L, alb. 51 g/L, ALT 18 U/L, AST 23 U/L, Alfa amylase- 70 U/L, Urea- 4.8 mmol/l, Creatinine - 44  $\mu\text{mol/l}$ , Na- 144 mmol/l, K 5.5 mmol/l, Ca - 2.46 mmol/l, Cl 108 mmol/l, Blood group O+.

Due to the auscultatory finding chest X-ray was performed which was highly indicative for a diaphragmatic hernia. In addition, a CT scan of the thorax was performed.

An X-ray showing a massive opaque, clearly limited change (which includes the middle parts) is followed in the right hemithorax with a meaty density in the anterior aspect (Fig. 3)

ACTscan of the thorax- parenchyma without parenchymal consolidation or other infiltrative changes. FK sinuses free. In the right hemithorax from the anterior aspect, there is a massive herniation with interposed intestinal coils, predominantly large intestinal coils associated with fatty tissue with a diastasis of about 4 cm, most likely suggesting a congenital Morgagni hernia. The described change affects the mediastinal structures contralaterally to the left (Fig. 4, 5 and 6).



Figure 3. Chest x-ray- showing a massive opaque, clearly limited change, which includes the middle parts, is followed in the right hemithorax with a meaty density in the anterior aspect

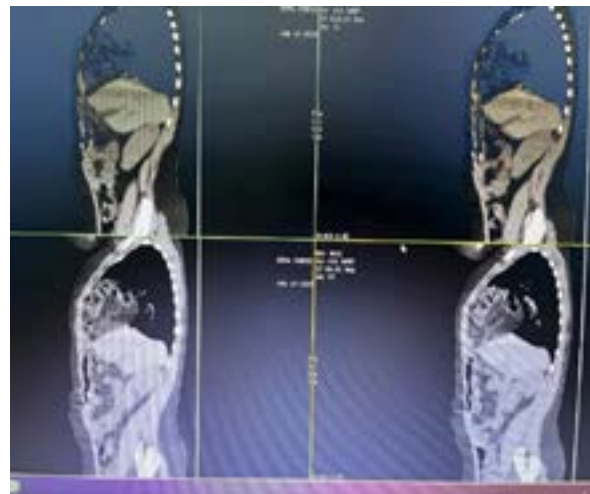


Fig. 4.

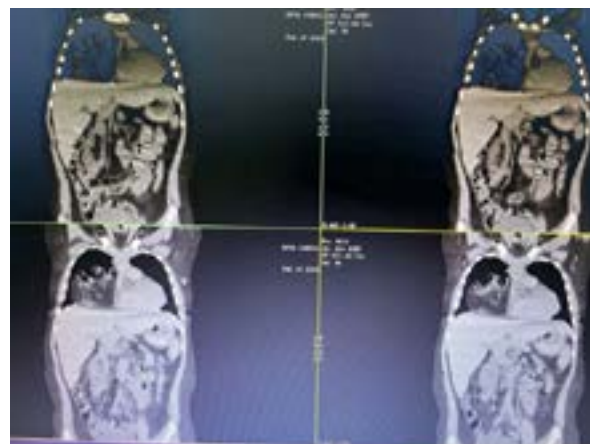


Fig. 5.



Fig. 6.

Figure 4, 5 and 6. A CT- scan of thorax- parenchyma without parenchymal consolidation or other infiltrative changes. FK sinuses free. In the right hemithorax from the anterior aspect, there is a massive herniation with interposed intestinal coils, predominantly large intestinal coils associated with fatty tissue with a diastasis of about 4 cm, most likely suggesting a congenital Morgagni hernia. The described change affects the mediastinal structures contralaterally (to the left).

The current infection is treated with antibiotic therapy and Salbutamol inhalations. After curing the current infection the patient is recommended to be referred for further treatment to the Children's Surgery Clinic-Skopje. During the first examination at the Children's Surgery Clinic, basic laboratory analyzes were performed and the operation was postponed.

The surgical intervention was performed 8 months after the first examination at the Children's Surgery Clinic-Skopje with dg/Hernia diaphragmalis (Morgagni - Larry), Opp// Plastica diaphragmalis laparoscopica

The operative and postoperative course was orderly, without complications during the intervention and postoperatively. The child is released from hospital in good general and local condition. The patient has recently undergone surgery and is in good health condition without complications after the surgical intervention.

## DISCUSSION

Morgagni hernia (MH), the rarest form of congenital diaphragmatic hernia (CDH), represents 1%-3% of all cases. Though often diagnosed incidentally, it can lead to significant complications, including bowel obstruction

and strangulation, if not repaired.

Our case involves a 8-year-old female diagnosed with CDH after presenting with respiratory symptoms. Imaging studies, including chest X-ray and CT, confirmed a large Morgagni hernia containing predominantly large intestinal coils and associated fatty tissue, with a diaphragmatic defect measuring approximately 4 cm. The hernia was successfully repaired laparoscopically 8 months after diagnosis.

Most Morgagni hernia cases are asymptomatic and discovered incidentally during chest radiography. They are typically right-sided and appear as a homogeneous mass, sometimes with an air-fluid level. Unlike infants who often may present with acute respiratory distress or failure, adults may present with chronic symptoms, or a Morgagni hernia may be found incidentally in chest radiography. Only ~30% of patients are symptomatic. Patients who experience recurrent pulmonary infections, shortness of breath, or worsening abdominal pain or vomiting prompted further investigation.

Diagnosis of Morgagni hernia is made radiologically with anteroposterior and lateral chest radiographs. With bowel herniation, a radiolucent paracardial shadow is seen on the anteroposterior view that is retrosternal on lateral radiographs. A rounded opacity is usually found at the right cardiophrenic angle when the omentum or solid organs herniate through the defect. A swallow study may be performed if a hiatal hernia is part of the differential diagnosis. A barium enema can be used, where an upward angulation of the mid-transverse colon can identify a herniated colon into the defect.

A CT scan of the chest is the investigation of choice for confirming Morgagni hernia, as it provides: detailed anatomical information about the defect, identification of hernia contents, detection of potential complications like strangulation or bowel obstruction. If there is presence of a retrosternal mass of fat density or a combination of omentum and a hollow viscus organ, then the diagnosis is established. In cases of diagnostic difficulty, magnetic resonance imaging (MRI) has been reported to be used to differentiate CDH from other mediastinal masses.

## Management and Surgical Approach:

Even asymptomatic cases should be referred for surgical correction due to concerns for bowel obstruction, strangulation, volvulus and necrosis, which can occur in up to 10% of cases. Signs of obstruction and impending danger of bowel necrosis can necessitate emergent



operative intervention. The two primary surgical approaches include:

1. Abdominal approach:

Open (laparotomy) or minimally invasive (laparoscopic).

Preferred for suspected strangulation or dense adhesions.

2. Thoracic approach:

Open(thoracotomy)or minimally invasive(thoracoscopic).

Repair of the diaphragmatic defect can be achieved with the use of sutures for primary closure or with the use of a synthetic or biological Mesh to cover the defect. The hernia orifice can be repaired using Mesh or simply by non-absorbable sutures. Mesh or no mesh depends on hernia size and the possibility of achieving a tension-free repair without a prosthesis. It is reported by a case series of 36 patients that there can be successful repair of the defect without using Mesh and have no recurrence. There is no strong recommendation on the cutoff size of the hernia defect to advise use of mesh. Mesh can be considered in cases where there is marked tissue loss of the diaphragm and primary repair is not possible. Although removal of sac has many advantages like reduction of tissue trauma, low risk of fluid collection and low recurrence, it is advised that the sac not be removed due to the feared complication of massive pneumo-mediastinum.

Patch placement in large defects occurs first by suturing the patch to the posterior rim of the hernia defect. The patch is then incorporated with nonabsorbable sutures that travel full thickness through the anterior abdominal wall and are tied in the subcutaneous tissue. For defects that do not require a patch, closure is performed using U-type stitches that pass through the abdominal wall (including the hernia sac if present), incorporate the posterior rim of the diaphragmatic defect, and exit through the abdominal wall, secured in the subcutaneous tissue. This type of repair is beneficial in the absence of an anterior diaphragmatic rim and is easier to perform than intracorporeal sutures.

Recurrence rates range from 2% to 42%, though many studies report no recurrences even after 10 years of follow-up. Risk factors for recurrence include closing the defect under tension without using a patch, leaving the sac in place without resection, and use of absorbable sutures for repair. Repair techniques vary, each with unique pitfalls. The transthoracic approach risks missing bilateral defects, is suboptimal for sac removal, may require postoperative ventilation, and can potentially

cause chest wall deformity in children. Open laparotomy, ideal for complicated or emergent cases, has longer recovery, higher wound complication rates, and worse cosmesis than minimally invasive methods. Potential postsurgical complications include wound infections, incisional or port site hernias, stitch abscesses, and bowel obstruction.

Diagnosis can be difficult, and a missed diagnosis can lead to life threatening complications such as extensive bowel resection and sepsis.

Timely diagnosis and surgical treatment of these hernias is very important due to possible complications such as: recurrent chest infections and gastrointestinal symptoms, strangulation or bowel obstruction, volvulus and necrosis. Infants born with diaphragmatic hernia can lead to respiratory failure due to pulmonary hypertension or pulmonary hypoplasia and therefore, surgical intervention should be performed as early as possible.

In our patient, a laparoscopic repair was performed successfully, demonstrating its utility as a minimally invasive and effective technique with fewer complications and faster recovery.

## CONCLUSION

A Morgagni hernia is commonly found either in the neonatal or in the antenatal period. In young adult patients Morgagni hernias may present with respiratory symptoms and gastrointestinal complaints or be asymptomatic. Surgery can be performed through either an open incision or minimally invasive techniques through the chest or the abdomen. A patch made of synthetic material may need to be placed if the defect is large. There is a low recurrence rate after surgery, and most patients experience full relief of their symptoms.

This report highlights the importance of early diagnosis and timely intervention in patients with Morgagni hernia, even in asymptomatic cases to prevent life-threatening complications such as: strangulation or bowel obstruction, volvulus and necrosis.

The workup should include a chest radiograph, which may show air-containing viscus. A CT scan may be obtained to confirm the diagnosis if radiography is inconclusive.

Timely referral to a surgeon allows for surgical repair before complications, such as obstruction or intestinal perforation occur. The prognosis is good, with a low

recurrence rate. Good communication and collaboration between inter-professionals can limit complications, leading to improved outcomes.

## REFERENCES

1. Al-Salem AH. Congenital hernia of Morgagni in infants and children. *J Pediatr Surg.* 2007 Sep;42(9):1539-43. [PubMed]
2. Latif Al-Arfaj A. Morgagni's hernia in infants and children. *Eur J Surg.* 1998 Apr;164(4):275-9. [PubMed]
3. Simson JN, Eckstein HB. Congenital diaphragmatic hernia: a 20 year experience. *Br J Surg.* 1985 Sep;72(9):733-6. [PubMed]
4. Georgacopulo P, Franchella A, Mandrioli G, Stancanelli V, Perucci A. Morgagni-Larrey hernia correction by laparoscopic surgery. *Eur J Pediatr Surg.* 1997 Aug;7(4):241-2. [PubMed]
5. Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg.* 2020 Sep;131(3):808-821. [PubMed]
6. Minneci PC, Deans KJ, Kim P, Mathisen DJ. Foramen of Morgagni hernia: changes in diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):1956-9. [PubMed]
7. Laituri CA, Garey CL, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Morgagni hernia repair in children: comparison of laparoscopic and open results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2011 Jan-Feb;21(1):89-91. [PubMed]
8. Tan YW, Banerjee D, Cross KM, De Coppi P, GOSH team, Blackburn SC, Rees CM, Giuliani S, Curry JI, Eaton S. Morgagni hernia repair in children over two decades: Institutional experience, systematic review, and meta-analysis of 296 patients. *J Pediatr Surg.* 2018 Oct;53(10):1883-1889. [PubMed]
9. Mohamed M, Al-Hillan A, Shah J, Zurkovsky E, Asif A, Hossain M. Symptomatic congenital Morgagni hernia presenting as a chest pain: a case report. *J Med Case Rep.* 2020 Jan 18;14(1):13. [PMC free article] [PubMed]
10. Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg.* 2020 Sep;131(3):808-821. [PubMed]
11. Vaos G, Skondras C. Colonic necrosis because of strangulated recurrent Morgagni's hernia in a child with Down's syndrome. *J Pediatr Surg.* 2006 Mar;41(3):589-91. [PubMed]
12. A.G. Blood, Z.L. Whaley, A.V. Kadenhe-Chiweshe, N.A. Spigland case report: 19M old boy with Morgagni Hernia associated with intestinal malrotation, *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume52, January2020,101341,<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213576619303276>
13. Wendy Jo Svetanoff, Sanjeev Sharma, Rebecca M. Rentea, Morgagni hernia, 2024 august, ncbmi, nlm, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557501/>)
14. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24308-diaphragmatic-hernia>
15. <https://emedicine.medscape.com/article/978118-overview?form=fpf>
16. Karadag CA, Erginel B, Yildiz A, Kaba M, Demir M, Sever N.J Laparoscopic Repair of Morgagni Hernia in Children. *Pediatr Surg.* 2023 Sep;58(9):1670-1673. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.045. Epub 2023 Jan 26.PMID: 36804105



# ROEMHELD SYNDROME IN A PATIENT WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

Levent Ismaili<sup>1</sup>, Agim Zeqiri<sup>1</sup>, Hysni Ismaili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>One Hospital Tetovo

<sup>2</sup>Clinical Hospital of Tetovo

\*E-mail of corresponding author:  
dr.leventismaili@gmail.com

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 347-350

## ABSTRACT

This case study presents Roemheld Syndrome in a 49-year-old female with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia (PSVT) associated with a sliding hiatal hernia. Despite 20 years of amiodarone treatment, the patient experienced persistent tachycardia and palpitations. Imaging confirmed a hiatal hernia and gastroesophageal reflux, linked to vagal nerve irritation.

## OBJECTIVE

The main objective of this study is to present the case of a patient with tension gastrothorax due to sliding hiatal hernia, which causes intermittent Paroxysmal Supraventricular Tachycardia which has been treated with Class 3 antiarrhythmic drug for 20 years.

## BACKGROUND

Gastrocardiac, also known as, Roemheld syndrome is a disorder where maladies in the alimentary tract, usually the upper gastrointestinal tract, is found to be related to cardiac symptoms. Ludwig Roemheld was the first to describe the association between gastrointestinal symptoms and cardiac arrhythmias (1). The causes of the gastrocardiac syndrome include gastro-esophageal reflux disease (GERD), transverse colon gas, gall bladder dysfunction, and hiatal hernia. While the pathophysiology remains poorly understood, it is thought to be related to increased vagal tone as well as chronic inflammation (2). Atrial fibrillation is the most commonly described

arrhythmia in the setting of GERD and hiatal hernia. Numerous case reports and observational studies have documented these findings, yet gastrocardiac syndrome continues to be an overlooked and underdiagnosed factor in arrhythmia evaluations. Because the cause is associated with a cardiac issue, patients frequently undergo extensive testing before the syndrome is identified (3). A hiatal hernia, where part of the stomach moves up into the chest cavity, can worsen acid reflux and may also physically irritate the vagus nerve or even the heart itself. This irritation can increase the risk of irregular heart rhythms, as the misplaced stomach adds extra pressure to surrounding structures (5). Inflammation in the esophagus due to gastroesophageal reflux disease (GERD) triggers the release of inflammatory cytokines like IL1, IL6, and C-reactive protein (1). The presence of these inflammatory mediators near the left atrium can potentially impact the heart directly, leading to inflammation and resulting in supraventricular arrhythmias.

## CASE PRESENTATION

A 49-year-old female patient diagnosed with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia (Figure 1) and with 20 years of class 3 antiarrhythmic drug (Amiodarone) use history presented at the Department of Cardiology with a chief complaint of tachycardia. The remainder of the physical examination was completely unremarkable. The patient claimed that she is a non-smoker and did not possess a history of consuming alcohol or other drug use history. The symptoms started appearing two days before admitting to the hospital and were accompanied by heart palpitations. To soften the heart palpitations and counter the urgent situation, in the emergency room, a dose of 5 milligrams of Verapamil intravenously was applied to treat the patient's tachycardia symptoms. After the application of the drug, the patient's condition showed improvements.

## INVESTIGATIONS

On arrival at the Department of Cardiology, her initial laboratory results were as follows: blood pressure of 130/80 mmHg, temperature of 36.7°C, and respiration of 12 breaths per minute. The ECG findings indicate the presence of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia (PSVT), characterized by a rapid heart rate of approximately 180 bpm with narrow QRS (Figure 1).



Figure 1

According to radiology, there are no signs of a permanent hiatal hernia of the stomach. However, in the radiological imaging with a barium swallow test in the Trendelenburg position (Figure 2), a small axial hiatal hernia with gastroesophageal reflux appeared, which spontaneously retracted. The barium swallow test confirmed the

presence of a hiatal hernia. Otherwise, the stomach has good tonus and peristalsis, elastic stomach walls, and a normal mucosal layer. The pylorus, bulb, and duodenum also show no pathological changes.

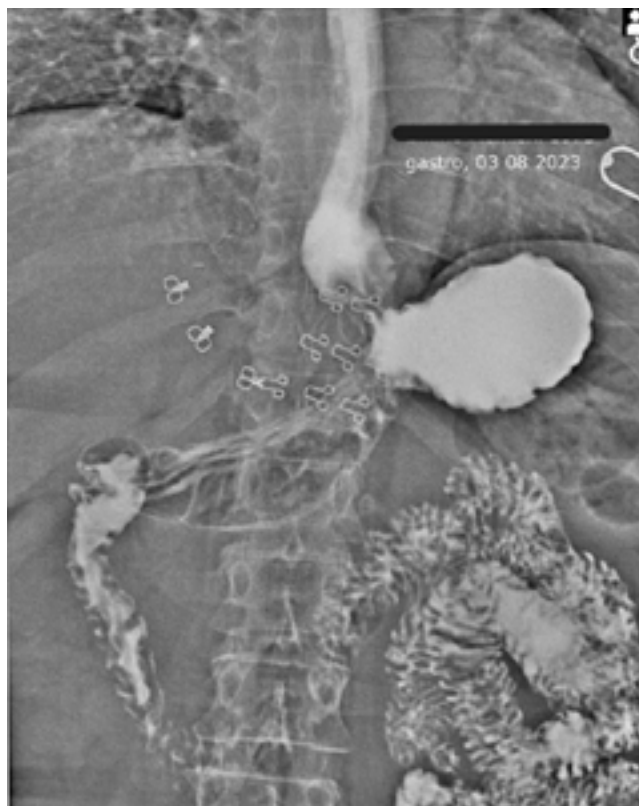


Figure 2 X-ray oesophagram with double contrast study. The image shows a moderate to large sized hiatal hernia along with gastroesophageal reflux.

Hyperthyroidism is more commonly associated with cardiac arrhythmias. Amiodarone, a medication with significant iodine content (around 75 mg of iodine in a standard 200 mg dose), primarily influences the body through its structural similarity to thyroid hormones. This iodine-rich composition is key to its mechanism of action (9). The tests for hyperthyroidism, thyroid-stimulating hormone and free T4 have been done and the results are in a normal value range.

## TREATMENT

She was started on first-generation calcium channel blockers, after which she experienced a mild improvement in her symptoms. In this case, the pharmacodynamic effect of the calcium channel blocker is a concentration-dependent decrease in indirectly elicited diaphragmatic contractions. Additionally, the hiatal hernia declined, reducing thoracic tension. Calcium channel blockers also

medicated the supraventricular arrhythmias. Based on her radiology and gastroscopy report, we decided on a surgical operation. She underwent a successful surgical correction of the hiatal hernia, which also resulted in the resolution of her symptoms of palpitations and tachycardia.

## DISCUSSION

Medical professionals should be aware of the patients with anti-arrhythmic resistant supraventricular arrhythmias and a significant history of gastroesophageal reflux disease, specifically those diagnosed with a hiatal hernia, in relation to the potential presence of Roemheld syndrome (3). Hiatal hernia is a prevalent condition, and its incidence tends to rise with age (8). In our case, the patient reported palpitations but did not present with symptoms typically associated with gastrocardiac issues, such as the characteristic timing of symptom onset, dizziness, or shortness of breath related to GERD or after eating. Patients presenting with similar symptoms but without a confirmed arrhythmia diagnosis, must undergo on periodic electrocardiograms to detect atrial fibrillation (AF) or other cardiac arrhythmias such in our case, paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT). Large hiatal hernias can compress nearby structures like the left atrium and the back wall of the left ventricle. Earlier case reports indicating cardiac failure and dyspnea due to left atrium (LA) compression by a hiatal hernia (HH) lend support to this hypothesis (7). This pressure may disrupt normal heart rhythms, leading to atrial arrhythmias or premature ventricular contractions (PVCs). The compression can interfere with electrical signals in the heart, and irritation of the nearby vagus nerve can further contribute to these irregular rhythms. In some cases, surgery to repair the hernia may help reduce these symptoms (4). Treatment of gastrocardiac syndrome typically focuses on detecting the underlying gastrointestinal issues, aiming to reduce vagal nerve or left atrial irritation and thus prevent cardiac symptoms. Management of Roemheld Syndrome may include treating GERD or repairing a hiatal hernia. Ongoing cardiology follow-up is crucial for managing arrhythmias while gastrointestinal symptoms are continuing to resolve. Postoperatively, the symptoms are improving significantly, which aligned well with the reduction in compression (6).

## CONCLUSIONS

The Roemheld Syndrome is a diagnosis which includes the cardiologycal and gastric symptoms. In our case, the patient is experiencing a sliding hernia, which has resulted in the displacement of the stomach into the thoracic cavity. This herniation increases intra-thoracic pressure, which can have significant physiological effects.

This case highlights the significance of considering Roemheld syndrome in patients presenting with paroxysmal supraventricular tachycardia, particularly when there is a history of gastrointestinal disorders such as hiatal hernia and GERD. Our patient's successful surgical intervention not only resolved her gastrointestinal symptoms but also alleviated her cardiac arrhythmia, emphasizing the importance of addressing underlying gastrointestinal conditions in managing cardiac symptoms. This case underscores the need for heightened awareness and evaluation of gastrocardiac syndrome in similar patients, potentially improving diagnosis and treatment outcomes in the future. The elevated intra-thoracic pressure imposes additional strain on the cardiovascular system. In response, the heart may exhibit tachycardia as a compensatory mechanism. This increased heart rate helps to mitigate the impact of the hernia by maintaining adequate cardiac output and ensuring sufficient blood circulation throughout the body. The tachycardia is a physiological adaptation aimed at optimizing hemodynamics and compensating for the altered anatomical and pressure conditions within the thoracic cavity.

## REFERENCES

1. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L, Picos A, Dumitrascu DL. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9592-9599.
2. Hofmann R, Bäck M. Gastro-Cardiology: A Novel Perspective for the Gastrocardiac Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 17;8:764478. doi: 10.3389/fcvm.2021.764478. PMID: 34869678; PMCID: PMC8635856.
3. Mehta A, Bath A, Ahmed MU, Kalavakunta JK. Rare and unusual presentation of gastrocardiac syndrome. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 17;13(12):e236910. doi: 10.1136/bcr-2020-236910. PMID: 33334749; PMCID: PMC7747581.
4. Noom MJ, Dunham A, DuCoin CG. Resolution of Roemheld Syndrome After Hiatal Hernia Repair and

- LINX Placement: Case Review. *Cureus*. 2023 Apr 11;15(4):e37429. doi: 10.7759/cureus.37429. PMID: 37182025; PMCID: PMC10173368.
5. Istratoaie S, Sabin O, Vesa ȘC, Cismaru G, Donca VI, Buzoianu AD. Efficacy of amiodarone for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Cardiovasc J Afr*. 2021 Nov-Dec 23;32(6):327-338. doi: 10.5830/CVJA-2020-060. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33496719; PMCID: PMC8756060.
  6. Naoum C, Falk GL, Ng AC, Lu T, Ridley L, Ing AJ, Kritharides L, Yiannikas J. Left atrial compression and the mechanism of exercise impairment in patients with a large hiatal hernia. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 4;58(15):1624-34. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.013. PMID: 21958891.
  7. C-W Siu, M-H Jim, H-H Ho, F Chu, H-W Chan, C-P Lau, H-F Tse, Recurrent acute heart failure caused by sliding hiatus hernia, *Postgraduate Medical Journal*, Volume 81, Issue 954, April 2005, Pages 268–269,
  8. Goyal RK. Diseases of the esophagus. In: *Harrison's principles of internal medicine*. Maidenhead: McGraw-Hill, 1994:1355–63.
  9. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone Versus Placebo, Ruzieh, Mohammed et al. *American Journal of Cardiology*, Volume 124, Issue 12, 1889 - 1893

# THROMBOCYTOPENIA WITH ABSENT RADII (TAR) SYNDROME IN NEWBORN: A CASE REPORT

Mevlane Islami Limani<sup>1</sup>, Renata Dimitrioska<sup>1</sup>, Orhideja Stomnaroska<sup>1</sup>, Sanja Ristovska<sup>1</sup>, Elena Shukareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Neonatal Intensive Care Unit, Skopje, North Macedonia

<sup>2</sup>University Clinic for Pediatric Disease, Skopje, North Macedonia

<sup>3</sup>University Clinic for Ortopaedic Disease Skopje, North Macedonia

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 351-355

## ABSTRACT

Thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome is rare genetic disorder characterized by bilateral absence of the radius in each forearm with the presence of the thumb and thrombocytopenia. TAR syndrome abnormalities include various systems including skeletal, hematologic and malformations of the heart, kidneys and gastrointestinal tract.

We present a female newborn born in 35 week of gestation from the first uneventful pregnancy of juvenile mother, with birth weight of 2,550 grams. On physical examination was noted facial dysmorphism, bilateral short upper and lower limbs, palpable one bone on forearm, radial club hand and flexion against the palm, flexion of the legs at the knees and pedes equinovari. Complete blood count revealed thrombocytopenia (39x10<sup>9</sup>/L). We performed X-ray of upper limbs, which suggested absence of bilateral radius bone. Head, abdominal and urinary tract ultrasound were normal. Heart ultrasound proofed foramen ovale and myocardial hypertrophy. Genetic analysis showed microdeletion in 1q21.1, which confirmed our suspected diagnosis of TAR syndrome.

Patients with TAR syndrome require a multidisciplinary team of pediatricians, geneticists, orthopedists and hematologists to monitor condition. Genetic counseling of the parents for future pregnancies is also necessary, as well as regular antenatal examinations.

Keywords: thrombocytopenia, absent radius, microdeletion 1q21.1

## INTRODUCTION

Thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome is a rare congenital disorder. It presents at birth with low levels of platelets in the blood (thrombocytopenia) and bilateral radius aplasia with the presence of the thumb. The condition of thrombocytopenia and absent radii was first described in 1929 [1] followed by several publications on Hauser in 1948 [2], Bernhard et al in 1951[3], Gross et al in 1956 [4], and Shaw and Oliver in 1959 [5]. As a syndrome TAR was define by Hall et al in 1969 [6].

The frequency of TAR syndrome is about 0.42 cases per

100,000 live births [7] with slight female predominance [8].

TAR syndrome is inherited in an autosomal recessive pattern, but it has been deciphered to follow a more complex pattern [9]. It is the result of noncoding single nucleotide polymorphisms located in the 5' UTR region or the first intron of the gene RBM8A and microdeletion of chromosome 1q21.1 region [10]. In TAR syndrome cases, 75% of the microdeletion is inherited from one parent, and 25% of microdeletions occur de novo. In cases where the carrier status of both parents is known, there is a



25% recurrence risk in each pregnancy for a child with TAR syndrome as in autosomal recessive disorders. In de novo microdeletions, the risk would be approximately 1:100,000 [8].

Skeletal, cardiac, gastro-intestinal, genitourinary anomalies and hematologic disorders are often affected with TAR syndrome.

Diagnosis of TAR syndrome is primarily clinical, based on the presence of thrombocytopenia and characteristic phenotypic features.

In this article we present a case of newborn with bilateral agenesis of the radius and thrombocytopenia.

## CASE REPORT

A female late preterm newborn was born in 35 week of gestation from the first uneventful pregnancy of juvenile mother. In the perinatal history there is no data on drug abuse, radiation exposure or consanguinity with the partner. Baby was born by cesarean section with a birth weight of 2,550 grams height 47cm APGAR 6/7 in the first and the fifth minute respectively. After primary resuscitation with T-resuscitator was admitted to Neonatal Intensive Care Unit. It was initiated with O<sub>2</sub> mask, antibiotic empiric therapy, antenorrhagic and antimycotic prophylaxis.

On the first physical examination was noted facial dysmorphism- saddle nose, short nasal bridge, micrognathia, enophthalmus, low-set ears, very short neck, slopping shoulders, hemangioma at the level of the nose and forehead (Figure 1 and 2). Also baby had short limbs, short forearm, radius not palpable, ulnar deviation of the hand and flexion of the legs at the knees, pedes equinovari (Figure 3 and 4).



Figure 1 and 2. Facial dysmorphism in newborn with TAR Sy



Figure 3. Short forearm, ulnar deviation



Figure 4. Pedes equinovari

Plain X-ray of both upper limbs reveals bilateral absent radii, shortening and bowing of the ulna, abnormal flexion and radial deviation of both hands (Figure 5).



Figure 5. Plane X-ray both upper limbs showing absence of radius and ulnar deviation of the hand

Abdominal and urinary tract ultrasound revealed normal abdominal organs. Heart ultrasound proofed foramen ovale apertum and myocardial hypertrophy. Head ultrasound was normal.

Initial complete blood count (CBC) revealed thrombocytopenia ( $39 \times 10^9/L$ ). In the next few days was done several CBCs. All of them were with thrombocytopenia ( $40 \times 10^9/L$ ,  $32 \times 10^9/L$ ,  $56 \times 10^9/L$ ). Blood culture was sterile. C-reactive protein was in normal range. There were no clinical signs of bleeding.

A newborn receive several platelet transfusion and red blood cell transfusion.

Array genetic testing showed interstitial microdeletion in 1q21.1 in gene RBM8A which confirmed our provisional diagnosis of TAR syndrome.

## DISCUSSION

TAR syndrome is rare condition. The incidence of TAR syndrome is approximately 1 in 240,000 births [11].

Skeletal findings on upper and lower limbs are characteristic for TAR syndrome. The upper extremities are more severely affected than the lower extremities, but both groups of extremities can be affected with varying degrees of severity [12]. In addition to bilateral aplasia of the radius the thumbs are hypoplastic and appear flat, wide and held in flexion across the palm and typically their function is abnormal [13]. Lower limb anomalies include hip dysplasia, small patellae with subluxation, positional anomalies of the foot, with significant bowing

of the legs [12, 14]. In our case there were skeletal anomalies in upper and lower limbs, short forearm, ulnar deviation of the hand and flexion of the legs at the knees, pedes equinovari.

Cases of TAR have low numbers of megakaryocytes, the precursor cells of platelets in the bone marrow, and present clinically with bleeding episodes in the first year of life [6,15]. The cause of thrombocytopenia is still unclear, several theories have been reported that point to the failure of humoral or cellular producers in megakaryopoiesis. Some studies have suggested that there is a lack of response to thrombopoietin in the signal transduction pathway [1]. The severity of hemorrhagic symptoms is directly correlated with the degree of thrombocytopenia. Clinically, in neonates, they may present with multiple petechial hemorrhages, purpura, hemoptysis, hematuria, hematemesis, and gastrointestinal bleeding [6,16]. Intracranial hemorrhage may result in mental retardation or death [17]. An important feature of TAR syndrome is that platelet counts may improve with age, and bleeding decreases [6]. In presented newborn there was thrombocytopenia in all period of hospitalization, with need for platelet transfusion, but without hemorrhagic symptoms.

TAR syndrome may be associated with other non-skeletal abnormalities on gastrointestinal tract and cow's milk intolerance (47%), renal malformations (23%), cardiac defects (15%), facial dysmorphism (53%), short stature (95%), macrocephaly (76%), and capillary hemangioma (24%) [12]. In our case with TAR syndrome there were detected facial dysmorphism, short stature, capillary facial hemangioma and heart defects-foramen ovale apertum and myocardial hypertrophy.

In addition to the clinical presentation of the phenotypic characteristics of patients with TAR syndrome, definitive diagnosis is made by genetic testing. Diagnostic genetic testing for TAR syndrome became available in 2012 when the complete molecular mechanism was deciphered [18]. The most accurate method for detecting TAR syndrome is molecular genetic testing of the RBM8A gene, typically using a combination of (1) Sanger sequencing to detect the causative SNPs and (2) a microdeletion detection method. To identify the exact size of the microdeletion on chromosome 1q21.1, which usually extends beyond the RBM8A gene, molecular karyotyping or other genome-wide methods are useful for detecting copy number variants [8]. We confirm our case with array genetic testing which show interstitial microdeletion in 1q21.1.

TAR syndrome illustrates the challenge of interpreting rare and large copy number variants. The genetic heterogeneity underlying TAR syndrome is limited, but in addition to the three core features of TAR, a wide range of additional phenotypes can be observed. One theory posits that variation in gene expression, which can be further modified by environmental factors and statistical chance, explains the variability in TAR-associated phenotypes [10].

Differential diagnosis this genetic condition should be distinguished from Holt-Oram syndrome, Fanconi anemia, Roberts syndrome, Rapadilino syndrome, Thalidomide embriopathy [19].

Therapeutic management of this disorder is directed at the hematologic and skeletal manifestations. Treatment of thrombocytopenia is usually platelet transfusion, although care should be taken not to repeat transfusions too frequently as alloimmunization or rarely infection may result [20,21]. Splenectomy, corticosteroids, and androgens are not effective in patients with TAR syndrome [21]. Treatment of skeletal anomalies is individualized and includes orthopedic surgery, prosthesis, orthotic, and adaptive devices [22].

Genetic counseling and testing of parents should be performed in families where TAR syndrome occurs.

A series of controls should be carried out during pregnancy. Modern prenatal screenings should detect phenotypic and genetic characteristics of suspected fetuses with TAR syndrome.

## CONCLUSION

TAR syndrome is a rare condition firstly clinically suspected in neonatal period. Bilateral absence of radius with the presence of the thumb and thrombocytopenia with or without other congenital malformations are the main criteria for the diagnosis of TAR syndrome. Patients with TAR syndrome require a multidisciplinary team of pediatricians, geneticists, orthopedists and hematologists to monitor the condition. Genetic counseling of parents for future pregnancies is also necessary, as well as regular antenatal examinations. Our intention in publishing the case report is that health professionals will be able to use this information to effectively treat those diagnosed with TAR in the future.

## REFERENCES

1. Ballmaier M, Schulze H, Strauss G, et al. Thrombopoietin in patients with congenital thrombocytopenia and absent radii: elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin. *Blood* 1997; 90(2): 612–619.
2. Hauser F. Über hereditäre und symptomatische congenital thrombopen. *Paediatrics (Basel)* 1948; 171:86–91.
3. Bernhard WG, Gore I, Kilby RA. Congenital leukemia. *Blood* 1951; 6(11):990–1001.
4. Gross H, Groh C, Weippl G. Kongenitale hypoplastische thrombopenie mit radius-aplasia, ein syndrome multipler abartungen. *Neue Osterr Z Kinderheilkd* 1956; 1:574–582.
5. Shaw S, Oliver RA. Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. *Blood* 1959; 14(4): 374–377.
6. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, van Berkum KA, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore)* 1969; 48(6):411–439.
7. Cowan J, Parikh T, Waghela R, Mora R. Thrombocytopenia with Absent Radii (TAR) Syndrome Without Significant Thrombocytopenia. *Cureus*. 2020; 12(9):e10557.
8. Strauss G, Mott K, Klopocki E, Schulze H. Thrombocytopenia Absent Radius (TAR)-Syndrome: From Current Genetics to Patient Self-Empowerment. *Hamostaseologie*. 2023; 43(4):252–260.
9. Klopocki E, Schulze H, Strauss G, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80(02):232–240.
10. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. *Curr Opin Genet Dev*. 2013; 23(3):316–323.
11. Martinez-Frias ML, Bermejo Sanchez E, Garcia Garcia A, Perez Fernandez JL, Cucalon Manzanos F, Calvo Aguilar MJ, Ripalda Crespo MJ: An epidemiological study of the thrombocytopenia with radial aplasia syndrome (TAR) in Spain. *An Esp Pediatr* 1998; 49:619–623.
12. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet*. 2002; 39(12): 876–881.
13. Goldfarb CA, Wustrack R, Pratt JA, Mender A, Manske PR. Thumb function and appearance in thrombocyto-

- penia: absent radius syndrome. *J Hand Surg Am* 2007; 32(2): 157-161.
14. Christensen CP, Ferguson RL. Lower extremity deformities associated with thrombocytopenia and absent radius syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 375(375):202-206.
  15. Hedberg VA, Lipton JM: Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988, 10:51-64.
  16. Gounder DS, Pullon HW, Ockelford PA, Nicol RO. Clinical manifestations of the thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. *Aust N Z J Med* 1989; 19:479-82.
  17. Hall JG. Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. *J Med Genet* 1987; 24:79-83.
  18. Albers CA, Paul DS, Schulze H, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exonjunction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet* 2012; 44(04):435-439, S1-S2.
  19. Toriello HV. Thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(6):707-12.
  20. Geddis AE. Inherited thrombocytopenia: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. *Semin Hematol* 2006; 43(3):196-203.
  21. Aquino VM, Mustafa MM, Vaickus L, Wooley R, Buchanan GR. Recombinant interleukin-6 in the treatment of congenital thrombocytopenia associated with absent radii. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(5):474-476.
  22. Idahosa C, Berardi TR, Shkolnikov R, Stoopler ET. Thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome: a case report and review for oral health care providers. *Spec Care Dentist.* 2014; 34(5):251-8.

# ФЕТАЛНА СПИНАЛНА МЕНИНГОМИЕЛОЦЕЛА (ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ)

Александар Наков<sup>1</sup>, Кристина Скепаровска<sup>2</sup>, Шенол Тахир<sup>3</sup>, Ана Коцевска<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Специјализирана болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ – Скопје

<sup>2</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство - Скопје

<sup>3</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за хируршки болести “Св. Наум Охридски” – Скопје

Medicus 2024, Vol. 29 (3): 356-359

## АПСТРАКТ

Најчест несмртоносен конгенитален дефект на централниот нервен систем е спина бифида со инциденца од 0,5-2/10000 бремености. Се јавува поради незатворање на рбетната неврална туба во текот на првиот месец од ембрионалниот развој. Може да се појави во две форми: затворена и отворена (спина бифида окулта и аперта). Најчеста причина за оваа малформација е недоволното внесување на фолна киселина за време на бременоста. Прикажуваме случај на 28-годишна трудница која дојде во 15-та недела од бременоста со карактеристични ултразвучни знаци за отворена спина бифида кај фетусот. Лумбосакралната менингомиелоцела беше детектирана ултрасонографски. Направивме индуциран абортус и фетусот и плацентата ги испративме на патохистолошка анализа.

Клучни зборови: ултразвучен преглед, фолна киселина, менингомиелоцела, спина бифида

## ВОВЕД

Најчестиот несмртоносен вроден дефект на централниот нервен систем е спина бифида и има инциденца од 0,5- 2/10000 бремености [1]. Причина е незатворањето на рбетната неврална туба приближно на 28-ми ден од бременоста [2]. Спина бифида може да се појави во две форми: спина бифида окулта и аперта. Спина бифида окулта е затворена форма на спина бифида каде што лезијата е покриена со кожа и рбетниот мозок не е изложен кон околината [3]. Спина бифида аперта е отворена форма и се јавува кога рбетниот мозок е изложен на околината со или без хернијална кеса и без покривка од кожата [2].

Најспецифичен наод при дијагноза на спина бифида се промените во задната кранијална јама. Во аксијалниот дел, ултрасонографскиот наод се нарекува „знак на банана“ кој го претставува хернираниот церебелум

во форамен магнум [4]. Визуелизацијата на нормално лоциран мал мозок и цистерна магна има многу висока негативна прогностичка вредност за да се исклучи отворен дефект. Вентрикуломегалија е присутна кај 70-90% од фетусите со отворена спина бифида и се дијагностицира како дијаметар на латералните комори над 10 mm во аксијален пресек на ниво на таламусот. Коморите може да бидат асиметрично проширени, или едната може да биде проширена, а другата со нормална големина [4].

Дефектите во развојот на невралната туба се мултифакторни. Најчеста причина е недостатокот на фолати. Други фактори на ризик се: дебелина на мајката, дијабетес и тератогени (на пример валпроичната киселина). Истражувањата открија полиморфизам на генот кој го кодира ензимот MTHFR, вклучен во метаболизмот на фолатите, како генетски фактор на ризик. Некои од дефектите на невралната



туба се поврзани со хромозомски синдроми, најчесто трисомија 13 и трисомија 18 [3].

### ПРИКАЗ ЗА СЛУЧАЈ

Прикажуваме случај на 28 годишна трудница која во нашата болница дојде во 15-та недела од бременоста со карактеристични ултразвучни знаци за присуство на фетална спина бифида. Лумбосакралната менингомиелоцела беше ултрасонографски детектирана. На предниот дел од главата ултразвучно се детектираше „знакот на лимон“ [слика 1], а малиот мозок беше со „знакот на банана“ [слика 2]. Присутна беше и проширена латерална комора [слика 3]. Имаше анамнеза за суплементација на фолна киселина, со почеток во 6-та гестациска недела. Пациентката ја упативме и во терциерната здравствена установа каде се потврди дијагнозата. Таа негираше лична анамнеза за други болести (дијабетес) или земање тератогени лекови. Индексот на телесна маса имаше вредност од  $24 \text{ kg/m}^2$  (нормална тежина). Претходно биле направени ултразвучни прегледи во 8-та и во 12-та гестациска недела, без поставено сомнение за малформации.

Слика 1. Глава со “знакот на лимон”



Слика 2. Мал мозок со “знакот на банана”



Слика 3. Проширена латерална комора



Пациентката одлучи да ја прекине оваа бременост. Направивме индукција на контракции со окситоцин и по исфрлањето на плодот и постелката, се направи инструментална ревизија на шуплината од матката под општа интравенска анестезија. Интервенцијата помина без компликации. Фетусот и плацентата беа фиксирани во 10% формалин и испратени на хистопатолошка анализа.

Направена е обдукција на машки фетус тежок 167 грама и долг 20 сантиметри. Во лумбосакралниот регион е детектирана спина бифида, со дефект на кожата и сводовите на пршленските тела, со димензии  $1,7 \times 1 \text{ cm}$ , каде што се истакнати менингите и рбетниот мозок [слика 4]. Кожата на капилицулот покриена со крв, со хематом со дијаметар од 1,4 cm. Во однос на микроскопските наоди, основен наод е малформација на рбетот во форма на спинална менингомиелоцела.

Слика 4. Макроскопски изглед на абортираниот плод (отворена спина бифида и присутен хидроцефалус)



При испитувањето на абортираниот материјал не се пронајдени хромозомски абнормалности. Пациентката беше советувана за суплементација на фолна киселина пред следната бременост и потреба од редовни ултрасонографски прегледи во бременоста.

## ДИСКУСИЈА

Менингомиелоцела може да се открие со фетална ултрасонографија пред 12-та гестациска недела со присутни неправилности на грботот или испакнување на задната контура на грбот на фетусот [5]. Кај нашиот случај биле направени претходни ултразвучни прегледи во 8-ма и 12-та гестациска недела и не биле откриени сомнителни наоди.

Нивото на алфа фето протеин (AFP) во плодовата вода е корисно за да се направи разлика помеѓу отворена и затворена спина бифида. Тестот за определување на алфа фетопротеин во серумот на мајката рутински се изведува помеѓу 15 и 20-22 гестациска недела и има чувствителност од 85% за откривање на дефекти на невралната туба [6].

Дефектите на невралната туба се јавуваат до 35-тиот ден од развојот на ембрионот. Додавањето на фолна киселина во исхраната (400 микрограми дневно), три месеци пред забременување и во текот на првиот триместар од бременоста го намалува ризикот од спина бифида за околу 75% [7].

Кога планираат да забременат, жените кои веќе имале бременост со дефект на невралната туба треба да земаат 4 милиграми фолна киселина дневно еден месец пред да забременат и во текот на првите три месеци од бременоста [8].

Во нашиот случај имаше анамнеза за суплементација на фолна киселина почнувајќи од 6-та гестациска недела, што е недоволно бидејќи дефектот на невралната туба се јавува порано.

Оваа малформација е поврзана со значителна попреченост, вклучувајќи моторни и сензорни дефицити, неврогени црева и мочен меур, хернијација на малиот мозок и хидроцефалус, ортопедски абнормалности и когнитивни дефицити [9]. Во друга студија е забележано дека 85% од доенчињата родени со менингомиелоцела бараат поставување на вентрикулоперитонеални шантови, од кои 45% бараат ревизија на шантот во текот на првата година, со компликации како што се оклузија и примарна или секундарна инфекција [10]. Кога ќе се постави дијагноза на отворена спина бифида, лекарот и семејството имаат три опции: продолжување на бременоста со хируршка интервенција после породување, прекинување на бременоста или пренатална отворена/фетоскопска хирургија [10].

Во нашиот случај бременоста беше прекината. По испитувањето на абортираниот материјал не беа пронајдени хромозомски абнормалности. Кај жената не беше присутна дебелина, дијабет или анамнеза за примање на тератогени лекови.

## ЗАКЛУЧОК

Сите жени три месеци пред концепција и во текот на првиот триместар од бременоста треба да примаат фолна киселина со дневна доза од 400 микрограми, а жените кои веќе имале бременост со плод со дефект на невралната туба треба да земаат 4 милиграми фолна киселина дневно еден месец пред да забременат и во текот на првите три месеци од бременоста. Во нашиот случај, пациентката беше советувана за потребата од суплементација на фолна киселина пред следната бременост и редовни ултрасонографски прегледи во бременоста. Ултразвучните прегледи се важни за рана дијагноза на овие малформации и прекин на бременоста што е можно порано. Мајките кои ќе изберат да ја продолжат бременоста мора да се подготват за дете со посебни потреби и високи медицински трошоци.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Dolk H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. *Am J Med Genet.* 2004;125C(1):4-11
2. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 12th ed. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2012; c2012 p.
3. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, et al. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 30;1:15007
4. Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, et al. Ultrasound screening for spina bifida: Cranial and cerebellar signs. *Lancet.* 1986;328(8498):72-74
5. Trudell AS, Odibo AO. Diagnosis of spina bifida on ultrasound: Always termination? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(3):367-377
6. Sanz Cortes M, Davila I, Torres P, et al. Does fetoscopic or open repair for spina bifida affect fetal and postnatal growth? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):314-323
7. Bourouba R, Houcher B, Akar N. Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *Egypt J Med Hum Genet.* 2017;19(3):225-229
8. Folic Acid. Centers for Disease and Control and Preven-

tion. Достапно на: [<https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html>]. Посетено на: 19.09.2024

9. Antiel RM,Adzick NS,Thom EA,et al.Impact on family and parental stress of prenatal vs postnatal repair of myelomeningocele.Am J Obstet Gynecol.2016 Oct;215(4):522.e1-6
10. Adzick NS.Fetal surgery for myelomeningocele:Trials and tribulations.J Pediatr Surg.2012;47(2): 273-281

## 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](http://www.icmje.org)

**Medicus** është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revijale, punime profesionale, prezente rasti, kumtesa të shkurtra, recensione librash, raporte nga tubime shkencore, letra dhe editoriale nga fusha e mjekësisë, stomatologjisë, farmakologjisë si dhe nga fusha tjera të përaferta biomjekësore.

Revista është organ i “Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë në Maqedoni.”

**Gjuha** e botimeve është në Gjuhë Shqipe dhe Angleze (këshilli redaktues mund të vendosë nëse botimet do të jenë edhe në gjuhë tjera). Autorëve u kërkohet të lektorojnë dhe të redaktojnë punimin e tyre vetë, në gjuhën përkatëse.

Ju lutemi përdoreni madhësinë standarde të punimit në format: Word për Windows, Times New Roman 12.

**Dorëshkrimet** dërgohen në format elektronik, qoftë me

CD ose përmes e-mailit tek Kryeredaktori,  
Prof. Dr. Nevzat Elezi,  
Zyra e Redaksisë, rr. Mehmed Pashë Deralla  
nr.16, 1200 Tetovë, apo në  
e-mail: [shmshm@live.com](mailto: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](http://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](http://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](mailto: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](http://www.icmje.org).

The Journal will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in **Medicus** will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

**punim origjinal hulumtues** –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

**punim profesional ose punim revyjal** – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

**prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër** – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

**Letër redaksisë** - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon ( për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Abstrakti** duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, Metodot, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe përfundimi.

**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).

**Shkurtime (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/përkrhja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

**II. Faqja e dytë** – abstrakti dhe fjalët kyqe: 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 vërtetuese 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 vërtimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyqe: 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 vërtues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

**1. Hyrja:** Krijoni një kontekst apo prapavijë (truallë) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës – duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

**2. Metodët & 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 vërtimit 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 joveprorë 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 vërtetimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

**3. Rezultatet:** Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përmbledhni shkurtimeve vetëm vërtetimet 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 të njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjifikant në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

**2. a) Statistics:** Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

**3. Results:** This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

**3. Tables:** Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

Interval – CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). 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 vërtetimit. 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 mentor i 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 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](http://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*. Pediatra, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papublikuara” dhe “komunikime personale”. Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë “në shtyp”.

**6. Mirënjohjet:** Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

#### 7. Format i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografite e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografite 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 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](http://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).







