

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 30 (1) · 2025

Original scientific paper

- 7** СОВРЕМЕНИ ПРИСТАПИ ВО КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЈА: КЛИНИЧКИ И БЕЗБЕДНОСНИ АСПЕКТИ НА ДИСТАЛНИОТ ТРАНСРАДИЈАЛЕН ПРИСТАП
Владимир Ристовски
- 18** INTRAHOSPITAL OUTCOME IN CASE SERIES OF PATIENTS WITH AORTIC PATHOLOGIES TREATED WITH THE FROZEN ELEPHANT TRUNK PROCEDURE
Shokarovski M, Graždani S, Mehmedovic N, Papestiev V

Profesional paper

- 24** FREQUENCY OF COMORBIDITY DIAGNOSES IN PARKINSON AND ALZHEIMER DISEASES
Arbnore Qaili Nazifi¹, Sadi Bexheti¹
- 29** КОРЕЛАЦИЈА НА СОЦИОДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ СО ПОЗИТИВЕН CAPTURE ТЕСТ ВО ИДЕНТИФИКУВАЊЕ НА ЛИЦА СО НЕДИЈАГНОСТИЦИРАНА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ ВО ПРИМАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА
Катерина Ковачевиќ¹, Сашка Јаневска¹, Беќим Исмаили², Катарина Ставриќ³, Ирена Кондова Топузовска⁴
- 37** COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOHISTOLOGICAL RESULTS FROM PROSTATE BIOPSY SAMPLES AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS – OUR EXPERIENCES
Minev P², Ivcev J², Markovski D³, Izairi A³, Stojkovski V¹
- 45** PREOPERATIVE CHARACTERISTICS OF SQUAMOUS KERATINIZING METAPLASIA OF THE BLADDER IN WOMEN
Markovski D¹⁴, Grozdanovski K²⁴, Ivcev J³, Minev P³, Izairi A¹³
- 50** INCIDENCA E TRAUMAVE GJATË LINDJES TEK TË POSALINDURIT TË ANALIZUAR GJATË NJË PERIUDHE PESË VJECARE NË INSTITUCIONIN TONË
Luljeta Beqiri¹, Besa Pocesta, Iskra Martinovska, Besa Demiri
- 54** ASSESSMENT OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF WOMEN IN REPRODUCTION ABOUT THEIR REPRODUCTIVE RIGHTS
Natalija Dechovski¹, Valentina Gorichanec¹, Meral Rexhepi^{1, 2}
- 60** INFLUENCE OF COVID 19 ON THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER AT CLINICAL HOSPITAL ACIBADEM-SISTINA IN SKOPJE- STUDY OF 264 CASES
Blagica Krsteska¹³, Vanja Filipovski²³, Katerina Kubelka-Sabit²³, Dzengis Jasar²³, Nevenka Velickova³
- 64** ANALYSIS OF BODY FAT COMPONENT IN MALE ATHLETES AGED FROM 15 TO 18 YEARS ACCORDING TO SPORT CATEGORY
Engin Emini¹, Lidija Todorovska², Ertan Rustemi³, Stevce Spasenoski³
- 69** IMPACT OF COMORBIDITIES ON CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS
Milena Srbinska Bogatinska¹, Rron Elezi², Kornelija Gjorgjieska³, Evgenija Baneva⁴, Gazmend Amzai²
- 75** RISK FACTORS AND MATERNAL AND NEONATAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH VACUUM EXTRACTION DELIVERY
Ilijir Shurlani¹, Anita Morarcalieva Chochkova², Ana Kocavska¹, Iskra Martinovska¹, Sashko Olumcev³
- 81** QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SARCOPENIA IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA
Lejla Manchev¹, Savo Trajanovikj², Nikola Orovchanec³, Valentina Koevska⁴
- 85** VESICOVAGINAL FISTULA: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION
Izairi A¹³, Ivcev J¹³, Minev P¹³, Markovski D²³, Stoilkovska T¹
- 91** ПРОЦЕНКА НА УСПЕШНОСТА НА ПЛИКАТУРИРАНА КОЛПОСУСПЕНЗИЈА СО АНАЛИЗА НА А И В АГЛИТЕ
Софија Златеска Ѓуриќ¹, Ива Малахова Ѓореска¹, Александра Златеска Дамјановиќ², Дејан Дамјановиќ³, Катерина Николоска¹
- 98** АНАЛИЗА НА БОЛНИЧКИ МОРБИДИТЕТ ВО ПОЛОШКИОТ РЕГИОН (ТЕТОВО И ГОСТИВАР) ВО 2023Г
Видоеска Катарина¹, Исмаили Беќим², Санева Оливера³, Мустафа-Алиу Мирлинда⁴

Review

- 110** PHYTOESTROGENS IN MENOPAUSE AND PERIMENOPAUSE: A LITERATURE REVIEW
Tofoski Gligor¹, Sejfulai Siandra¹
- 117** УПОТРЕБА НА СКАЛИ ЗА ПРОЦЕНКА НА НЕВРОЛОШКИТЕ СИМПТОМИ КАЈ ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ: ПРЕГЛЕД НА СТРУЧНА ЛИТЕРАТУРА
Иван Барбов^{1,2,3}, Гоце Калцев³
- 121** БИНОКУЛАРЕН ВИД И НЕГОВАТА ВАЖНОСТ ВО РАЗВОЈОТ НА ВИДНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ЧОВЕКОТ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА
Ангелка Спиркоска Магероска¹, Емилија Ѓошевска Даштевска², Анастасија Денова³, Мухамедин Рушити⁴
- 125** NAFLD VS MAFLD GLOBAL BURDEN- REVIEW
Aleksandra Toneva Nikolova^{1,2}

Case report

- 134** GIANT RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA - A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
Natmir Mena
- 138** УПОТРЕБА НА НАТРИУМ ФЛУОРЕСЦИН КАКО ДОКАЗ ЗА АДЕКВАТЕН КРВЕН ПРОТОК ПОСЛЕ КЛИПСИРАЊЕ НА МОЗОЧНА АНЕВРИЗМА
Ивчев Љ.^{3,2}, Дамјановски С.^{3,4}, Лозанец К.^{2,3}
- 142** A RARE CASE OF APROLECTIC LEIOMYOMAS OF THE UTERUS
Nikoloska Katerina¹, Gjoreska Malahova Iva¹, Tofilovska Valentina¹, Zlateska Sofija¹, Okleska Angela²
- 144** MIXED LARGE CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA AND ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF THE ENDOMETRIUM METASTATIC TO THE LEFT FOOT: A CASE REPORT
Vjollca Skenderi Nezir¹, Aleksandra Nikolovska², Vesna Kolevska³
- 147** NJË RAST ME PERFORM IDIOPATIK TË SEPTUMIT TË HUNDËS I DIAGNOSTIKUAR INTRAOPERATIVISHT
Orana I.¹, Dika A.¹, Hamzai E.¹, Memeti M.², Rexhepi M.²
- 151** PULMONARY THROMBOEMBOLISM AND DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) IN A PATIENT WITH MORBUS CROHN – A CASE REPORT
A. Dobjani¹, F. Deari¹, K. Kercishta¹, I. Bogevska¹, D. Petkoska¹



Medical Journal

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 30 (1) · 2025

Original scientific paper

- 7** **СОВРЕМЕНИ ПРИСТАПИ ВО КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЈА. КЛИНИЧКИ И БЕЗБЕДНОСНИ АСПЕКТИ НА ДИСТАЛНИОТ ТРАНСРАДИЈАЛЕН ПРИСТАП**
Владимир Ристовски
- 18** **INTRAHOSPITAL OUTCOME IN CASE SERIES OF PATIENTS WITH AORTIC PATHOLOGIES TREATED WITH THE FROZEN ELEPHANT TRUNK PROCEDURE**
Shokarovski M, Grazhdani S, Mehmedovic N, Papestiev V

Profesional paper

- 24** **FREQUENCY OF COMORBIDITY DIAGNOSES IN PARKINSON AND ALZHEIMER DISEASES**
Arbnore Qaili Nazifi¹, Sadi Bexheti¹
- 29** **КОРЕЛАЦИЈА НА СОЦИОДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ СО ПОЗИТИВЕН CAPTURE ТЕСТ ВО ИДЕНТИФИКУВАЊЕ НА ЛИЦА СО НЕДИЈАГНОСТИЦИРАНА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ ВО ПРИМАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА**
Катерина Ковачевиќ¹, Сашка Јаневска¹, Беким Исмаили², Катерина Ставриќ³, Ирена Кондова Топузовска⁴
- 37** **COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOHISTOLOGICAL RESULTS FROM PROSTATE BIOPSY SAMPLES AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS – OUR EXPERIENCES**
Minev P², Ivcev J², Markovski D^{2,3}, Izairi A², Stojkovski V¹
- 45** **PREOPERATIVE CHARACTERISTICS OF SQUAMOUS KERATINIZING METAPLASIA OF THE BLADDER IN WOMEN**
Markovski D^{1,4}, Grozdanovski K^{2,4}, Ivcev J^{2,3}, Minev P^{2,3}, Izairi A^{2,3}
- 50** **INCIDENCA E TRAUMAVE GJATË LINDJES TEK TË POSALINDURIT TË ANALIZUAR GJATË NJË PERIUDHE PESË VJEÇARE NË INSTITUCIONIN TONË**
Luljeta Beqiri, Besa Pocesta, Iskra Martinovska, Besa Demiri
- 54** **ASSESSMENT OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF WOMEN IN REPRODUCTION ABOUT THEIR REPRODUCTIVE RIGHTS**
Natalija Dechovski¹, Valentina Gorichaneč¹, Meral Rexhepi^{1,2}
- 60** **INFLUENCE OF COVID 19 ON THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER AT CLINICAL HOSPITAL ACIBADEM-SISTINA IN SKOPJE- STUDY OF 264 CASES**
Blagica Krsteska^{1,3}, Vanja Filipovski^{2,3}, Katerina Kubelka-Sabit^{2,3}, Dzengis Jasar^{2,3}, Nevenka Velickova³
- 64** **ANALYSIS OF BODY FAT COMPONENT IN MALE ATHLETES AGED FROM 15 TO 18 YEARS ACCORDING TO SPORT CATEGORY**
Engin Emini¹, Lidija Todorovska², Ertan Rustemi³, Stevce Spasenoski³
- 69** **IMPACT OF COMORBIDITIES ON CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS**
Milena Sribnoska Bogatinoska¹, Rron Elezi², Kornelija Gjorgjieska², Evgenija Baneva⁴, Gazmend Amzai²
- 75** **RISK FACTORS AND MATERNAL AND NEONATAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH VACUUM EXTRACTION DELIVERY**
Ilir Shurlani¹, Anita Morarcalieva Chochkova², Ana Kocevska¹, Iskra Martinovska¹, Sashko Olumcev³
- 81** **QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SARCOPENIA IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA**
Lejla Manchev¹, Savo Trajanovikj², Nikola Orovchanec³, Valentina Koevska⁴
- 85** **VESICOVAGINAL FISTULA: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION**
Izairi A^{1,3}, Ivcev J^{1,3}, Minev P^{1,3}, Markovski D^{2,3}, Stoilkovska T³
- 91** **ПРОЦЕНКА НА УСПЕШНОСТА НА ПЛИКАТУРИРАНА КОЛПОСУСПЕНЗИЈА СО АНАЛИЗА НА А И В АГЛИТЕ**
Софија Златеска Гуриќ¹, Ива Малахова Гореска¹, Александра Златеска Дамјановиќ², Дејан Дамјановиќ³, Катерина Николоска¹
- 98** **АНАЛИЗА НА БОЛНИЧКИ МОРБИДИТЕТ ВО ПОЛОШКИОТ РЕГИОН (ТЕТОВО И ГОСТИВАР) ВО 2023Г**
Видоеска Катерина¹, Исмаили Беким², Санева Оливера³, Мустафа-Алиу Мирлинда⁴

Review

- 110** **PHYTOESTROGENS IN MENOPAUSE AND PERIMENOPAUSE: A LITERATURE REVIEW**
Tofoski Gligor¹, Seifulai Sindra¹
- 117** **УПОТРЕБА НА СКАЛИ ЗА ПРОЦЕНКА НА НЕВРОЛОШКИТЕ СИМПТОМИ КАЈ ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ: ПРЕГЛЕД НА СТРУЧНА ЛИТЕРАТУРА**
Иван Барбов^{1,2,3}, Гоце Калчев²
- 121** **БИНОКУЛАРЕН ВИД И НЕГОВАТА ВАЖНОСТ ВО РАЗВОЈОТ НА ВИДНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ЧОВЕКОТ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА**
Ангелка Спиркоска Магероска¹, Емилија Гошевска Даштевска², Анастасија Денова³, Мухамедин Рушити⁴
- 125** **NAFLD VS MAFLD GLOBAL BURDEN- REVIEW**
Aleksandra Toneva Nikolova^{1,2}

Case report

- 134** **GIANT RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA - A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**
Natmir Mena
- 138** **УПОТРЕБА НА НАТРИУМ ФЛУОРЕСЦИН КАКО ДОКАЗ ЗА АДЕКВАТЕН КРВЕН ПРОТОК ПОСЛЕ КЛИПСИРАЊЕ НА МОЗОЧНА АНЕВРИЗМА**
Ивчев Љ^{1,2}, Дамјановски С^{2,4}, Лозанче К^{2,3}
- 142** **A RARE CASE OF APROLECTIC LEIOMYOMAS OF THE UTERUS**
Nikoloska Katerina¹, Gjoreska Malahova Iva¹, Tofilovska Valentina¹, Zlateska Sofija¹, Okleska Angela²
- 144** **MIXED LARGE CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA AND ENDOMETRIOID ADENOCARCINOME OF THE ENDOMETRIUM METASTATIC TO THE LEFT FOOT: A CASE REPORT**
Vjollca Skenderi Neziri¹, Aleksandra Nikolovska², Vesna Kolevska³
- 147** **NJË RAST ME PERFORMIM IDIOPATIK TË SEPTUMIT TË HUNDËS I DIAGNOSTIKUAR INTRAOPERATIVISHIT**
Orana I.¹, Dika A.¹, Hamzai E.¹, Memeti M.², Rexhepi M.²
- 151** **PULMONARY THROMBOEMBOLISM AND DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) IN A PATIENT WITH MORBUS CROHN – A CASE REPORT**
A.Dobjani¹, F. Deari, K. Kercishita, I. Bogevska, D.Petkoska.

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 · 30 (1) · 2025

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, Kosova
Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Këshilli Redaktues

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA
Prof. Dr. Alex Leventa, Jerusalem, Izrael
Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi
Prof. asoc. dr. Avdyl Krasniqi, Prishtinë, Kosovë
Prof. dr. sci. Kirk Milhoan, Texas, SHBA
Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani
Prof. dr. sci. Alfred Priftanji, Tiranë, Shqipëri
Prof. dr. sci. Naser Ramadani, Prishtinë, Kosovë
Prof. dr. Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari
Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni
Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni
Prof. dr. Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri
Prim. dr. Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi
Prof. dr. Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë
Doc. Dr. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni
Doc. Dr. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni
Prof. dr. Arlinda Haxhiu-Zajmi, Shkup, Maqedoni

Editorial Board

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA
Alex Leventa, MD, PhD, Jerusalem, Israel
Sedat Ustundağ, Edirne, Turkiye
Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova
Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA
Minir Hasani, MD, PhD, Germany
Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania
Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova
Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria
Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia
Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia
Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania
Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro
Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova
Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia
Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia
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-Sahatçiu
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 ekzemplare
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.

СОВРЕМЕНИ ПРИСТАПИ ВО КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЈА: КЛИНИЧКИ И БЕЗБЕДНОСНИ АСПЕКТИ НА ДИСТАЛНИОТ ТРАНСРАДИЈАЛЕН ПРИСТАП

Владимир Ристовски

Одделение за Кардиологија, Градска општа болница „8-ми Септември“, Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 7-17

АБСТРАКТ

Вовед: Трансрадијалниот пристап (ТРА) преставува стандарден пристап при срцева катетеризација поради неговата пристапност и безбедност за пункција, малиот број на компликации и големата удобност и раната мобилизација што ја имаат пациентите. Васкуларните компликации иако се ретки сеуште постојат како од типот на повреда на радијалната артерија, нејзиниот спазам, оклузија на радијална артерија (РАО), псевдоаневризма, артериовенска фистула и оштетување на нервите.

Цел: Главна цел на оваа студија е да ја оцениме изводливоста, безбедноста и ефикасноста на дисталниот трансрадијален пристап (дТРА) како стандарден пат за коронарографија и перкутана коронарна интервенција.

Материјали и методи: Во студијата прикажуваме серија од 104 рандомизирани пациенти (1:1) каде што коронарографијата беше изведена преку стандарден или дистален радијален пристап при што ја следевме асоцијацијата меѓу типот на пристапот и настанувањето радијална артериска оклузија, поврзаноста на хеморагичните компликации на местото на пункција во зависност од васкуларниот пристап, дали постои значајна разлика во времето на хемостаза во зависност од пристапот, разликата во времето на канулацијата и успешноста на вметнувањето на шитот во зависност од васкуларниот пристап, дали постои значајна разлика во функцијата на раката (моторна и сензитивна) во зависност од пристапот.

Резултати: Средна возраст на пациентите во дТРА и ТРА беше $69,86 \pm 10,95$ години и $64,15 \pm 10,93$ години, ($p=0,005$). Радијална артериска оклузија беше репортирана кај 4 пациенти (7.3%) од вкупно 55 пациенти со ТРА и кај ниеден пациент од вкупно 49 со дТРА $p>0,05$ ($p=0,120$). Без значајни компликации на местото на пункција во двете групи, но со значително пократко време на хемостаза во дТРА група $7,05 \pm 2,96$ минути наспроти $189,82 \pm 30,03$ во група на ТРА, но со подолго време на пункција и поотежната канулација во однос на стандардниот пристап, $2,16 \pm 1,14$ минути во дТРА наспроти $1,64 \pm 1,29$ минути кај ТРА.

Заклучок: Користењето на дТРА како стандарден пристап за коронарографии и перкутани коронарни интервенции изведен од искусни трансрадијални оператори се чини дека е безбеден и изводлив и овозможува големи клинички придобивки и за пациентот и за операторот.

Клучни зборови: дистална радијална артерија, перкутана коронарна интервенција, оклузија на радијална артерија, хематом, псевдоаневризма.

ВОВЕД

Кардиоваскуларните заболувања се водечка причина за морбидитетот и морталитетот во светот. Повеќе од 17.9 мил. пациенти годишно во светот умираат како последица на кардиоваскуларни болести (акутен

миокарден инфаркт и цереброваскуларни болести). Повеќе од 4 од 5 смртни случаи на цереброваскуларни болести се должат на срцев удар и мозочен удар, а една третина од овие смртни случаи се јавуваат кај пациенти под 70-годишна возраст (1-7).

Коронарната ангиографија секако преставува златен стандард за докажување и лекување на коронарна артериска болест. Може да се изведе преку брахијалните, феморалните и радијалните артерии (8).

Првата ангиографија преку радијален пристап беше изведена од страна на Samraeu во 1989 година, а неколку години подоцна во 1993 година беше реализиран и првата балон дилатација од страна на KiemeneijF, (9).

Трансрадијалниот пристап (TRA) преставува стандарден избор во срцевата катетеризација во се поголем број земји пред се поради намалените компликации на местото на пункција, зголемената удобност и задоволството на пациентите, нивната рана мобилизација после интервенцијата и краткото време на опоравување (8). Ова се однесува на пациенти кои биле индицирани за елективна коронарографија но и за пациенти со акутен коронарен синдром.

Двојното снабдување на крв на раката преку радијалната и улнарната артерија го намалува ризикот од дистална исхемија при тромбоза или оклузија на една од артериите.

Во споредба со феморалниот пристап, трансрадијалниот пристап има слична стапка на процедурален успех и е поврзан со значително помал ризик за смртност од сите причини и големи несакани кардиоваскуларни настани (14). Поради овие придобивки во 2018 година, тој беше препорачан од упатствата ESC/EACT како претпочитан пристап во процедурите за реваскуларизација на миокардот.

Васкуларните компликации кои произлегуваат при користење на радијалниот пристап иако се ретки сепак сеуште остануваат како што се локални хематоми, спазам на радијалната артерија, повреда и оклузија на радијалната артерија (РАО) која што од различни студии се движи од 1 до 33 %, развој на псеудоаневризма, артериовенска фистула, регионален синдром на болка како резултат на оштетување на нервите (10-13). Како алтернативен пристап секако е и трансулнарниот пристап но сепак тој не се препорачува како резултат на некој негови недостатоци како што е преголемата ротација на раката на пациентот во неговиот рачен зглоб, а со тоа и зголемена непријатност на пациентот како и нејзината подлабока поставеност, отежната пункција и поинтензивна болка кој што ја имаат пациентите при пункција.

При радијална артериска оклузија најчесто пациентот

е асимптоматски, не се појавува дистална исхемија поради двојното снабдување на крв, но сепак оваа состојба придонесува да се оневозможи употребата на радијалната артерија како пристапно место за повторни интервентни процедури како и нејзина употреба за васкуларен графт при кардиоируршките процедури (CABG) или за фисутла кај пациентите кој што се на хемодијализа (17,18,19,20).

Поради овие недостатоци последните години се повеќе се користи дисталниот трансрадијален пристап (dTRA) како алтернативен пристап за срцева катетеризација односно за елективните коронарни процедури како и при акутен коронарен синдром (15-16). Предности на дисталниот радијален пристап се поголема удобност за пациентот, помал ризик од компликации и брзо амбулантно закрепнување.

ЦЕЛИ

Главната цел на оваа студија е да ја оцениме изводливоста, безбедноста и ефикасноста на дисталниот трансрадијален пристап (дТРА) како стандарден пат за коронарна ангиографија (CAG) и перкутана коронарна интервенција (PCI), односно ќе ја испитаме асоцијацијата меѓу типот на пристапот и настанувањето радијална артериска оклузија, поврзаност на хеморагичните компликации на местото на пункција во зависност од васкуларниот пристап, дали постои значајна разлика во времето на хемостаза во зависност од пристапот, разликата во времето на канулацијата и успешноста на вметнувањето на шитот во зависност од васкуларниот пристап и дали постои значајна разлика во функцијата на раката (моторна и сензитивна) во зависност од пристапот.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Предмет на евалуација беа пациенти со клинички и дијагностички знаци за постоење на коронарна артериска болест (ангина пекторис, нестабилна ангина, акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација) на возраст поголема од 18 години, претходно амбулантски иследени и регуртирани, а потоа и хоспитализирани на оделот на Кардиологија и Одделот за интензивно лекување во ЈЗУ ГОБ "8-ми Септември" во Скопје. Ексклузивни критериуми беа возраст помала од 18 години, акутен миокарден инфаркт со СТ елевација или хемодинамски нестабилен пациент, интолеранција на јоден контраст,

бременост и лактација, непалпабилна десна радијална артерија (претходно користена како графт), анатомски рестрикции (фистула, ортопедски аномалности) и неможност или одбива да потпише информирана согласност.

Пациентите кои беа индицирани за коронарографија или перкутана коронарна интервенција по случаен избор беа поделени во две групи за стандарден или дистален трансрадијален пристап односно поделбата беше направена со парен и непарен број. Пациентите кој што беа со непарен број, интервенцијата беше изведена преку дистален трансрадијален пристап.

Сите пациенти пред интервенцијата беа подготвени за радијален и феморален пристап.

Базичното следење опфаќаше:

Детална анамнеза на пациентот (интервју) која ќе вклучува социо - демографски податоци на пациентот, текот на болеста, минати болести (акцент на актуелни или минати коморбидни состојби), минати хируршки интервенции и тип на интервенции на долните екстремитети. Ќе се измери витални параметри (телесна температура, пулс, крвен притисок).

12 канален електрокардиограм (ЕКГ),

Лабораториско биохемиско проследување на пациентот - Лабораториско - биохемиски анализи, крван слика, гликемија, уреда креатинин, хепатални и кардиоспецифични ензими.

Имиџинг методи - ќе се направи Ехо - доплер на радијалната артерија еден месец после интервенцијата кај пациенти кој што немаат палпабилен пулс со цел да се проследи проодноста.

Секој пациент откако ќе ги исполни инклузионите критериуми, истражувачот ќе го запознае со студијата и со информираната согласност.

Сите податоци беа внесени во специјално претходно изработена тест листа и обработени табеларно и во графикони со статистичка анализа.

РЕЗУЛТАТИ

Во анализата вклучени се 104 пациенти, 33(31,7%) жени и 71(68,3%) мажи.

Возраста на пациентите варира во интервалот $66,84 \pm 11,26$ години, $\pm 95,00\%$ CI: 64,65-69,03; медијаната изнесува 67 години, минималната возраст изнесува 39

години, а максималната возраст изнесува 85 години.

Резултатите прикажани на табела 1. и графикон 1. се однесуваат на дистрибуцијата на пациентите по пол во двете групи.

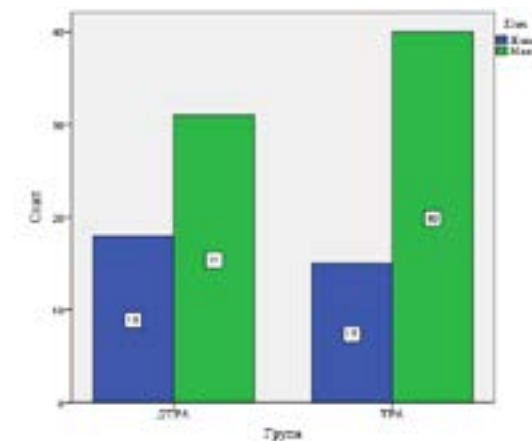
Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, 18(36,7%) се жени, а 31 (63,3%) се мажи.

Од вкупно 55 пациенти во ТРА група, 15(27,3%) се жени, а 40(72,7%) се мажи.

За Pearson Chi-Square = 1,071 и $p > 0,05$ ($p = 0,301$) нема значајна разлика во дистрибуцијата на пациентите по пол помеѓу двете групи.

Табела 1. Група * Пол / Crosstabulation

Жена Маж		Пол			Total
		Жена	Маж	Total	
Група	ДТРА	Count	18	31	49
		%	36,7%	63,3%	100,0%
	ТРА	Count	15	40	55
		%	27,3%	72,7%	100,0%
Total %		Count	33	71	104
		%	31,7%	68,3%	100,0%



Графикон 1

На табела 2. и графикон 2. прикажана е дескриптивна статистика на возраста кај пациентите во двете групи.

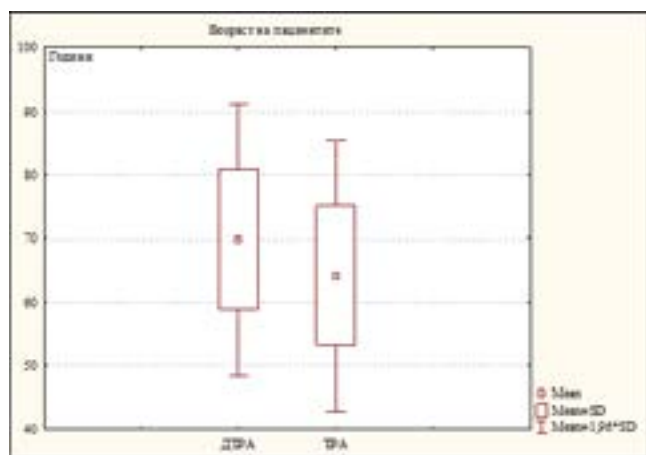
Во ДТРА група возраста на пациентите варира во интервалот $69,86 \pm 10,95$ години, $\pm 95,00\%$ CI: 66,71-73,00; медијаната изнесува 72 години, минималната возраст изнесува 39 години а максималната возраст изнесува 85 години.

Во ТРА група возраста на пациентите варира во интервалот $64,15 \pm 10,93$ години, $\pm 95,00\%$ CI: 61,19-67,10; медијаната изнесува 65 години, минималната возраст изнесува 39 години а максималната возраст изнесува

85 години.

Табела 2. Дескриптивна статистика на возраста кај пациентите

Возраст	Valid N	Mean	Conf. -95,00%	Conf. +95,99%	Median	Min.	Max.	Std.Dev.
ДТРА	49	69,86	66,71	73,00	72	39	85	10,95
ТРА	55	64,15	61,19	67,10	65	39	85	10,93



Графикон 2

За $Z = 2,83$ и $p < 0,01$ ($p = 0,005$) пациентите во ДТРА група имаат значајно поголема возраст во однос на пациентите од ТРА група (табела 2.1).

Табела 2.1. Разлика во возраст

Variable	Rank Sum ДТРА	Rank Sum ТРА	U	Z	p-level	Valid N ДТРА	Valid N ТРА
Возраст	3007,00	2453,00	913,00	2,83	0,005	49	55

Да се испита асоцијацијата меѓу типот на пристапот и настанувањето радијална артериска оклузија (РАО)

Резултатите прикажани на табела 3. и графикон 3. се однесуваат на асоцијацијата (поврзаност) меѓу типот на пристапот и настанувањето радијална артериска оклузија (РАО).

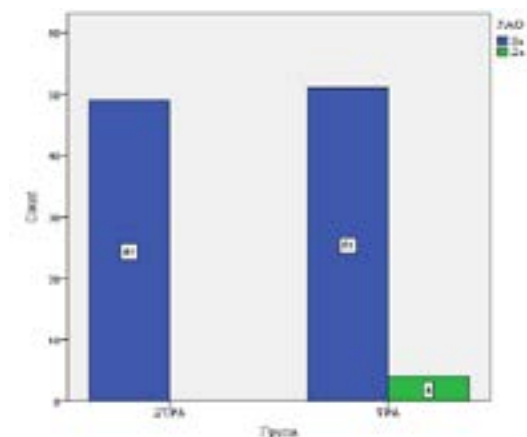
Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, кај сите 49(100,0%) немало радијална артериска оклузија (РАО).

Од вкупно 55 пациенти во ТРА група, 51(92,7%) немале радијална артериска оклузија (РАО) а 4(7,3%) имале радијална артериска оклузија (РАО).

За Fisher Exact Test / Exact Sig.(2-sided) / $p > 0,05$ ($p = 0,120$) нема значајна асоцијацијата меѓу типот на пристапот и настанувањето радијална артериска оклузија (РАО).

Табела 3. Група * Радијална артериска оклузија (РАО) / Crosstabulation

Не		РАО		Total	
		Да	Не		
Група	ДТРА	Count	49	0	49
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ТРА	Count	51	4	55
		%	92,7%	7,3%	100,0%
Total		Count	100	4	104
		%	96,2%	3,8%	100,0%



Графикон 3

Да се утврди поврзаноста на хеморагичните компликации на местото на пункција во зависност од васкуларниот пристап

Резултатите прикажани на табела 4. и графикон 4. се однесуваат на асоцијацијата (поврзаност) меѓу типот на пристапот и настанувањето на хематом.

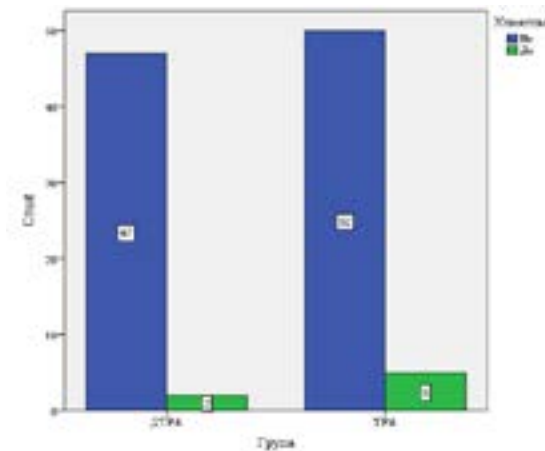
Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, на местото на пункција кај 47(95,5%) немало хематом, а кај 2(4,1%) имало хематом.

Од вкупно 55 пациенти во ТРА група, на местото на пункција кај 50(90,9%) немало хематом, а кај 5(9,1%) имало хематом.

За Fisher Exact Test / Exact Sig.(2-sided) / $p > 0,05$ ($p = 0,443$) нема значајна асоцијацијата меѓу типот на пристапот и настанувањето на хематом.

Табела 4. Група * Хематом / Crosstabulation

Не Да		Хематом		Total	
Група	ДТРА	Count	47	2	49
		%	95,9%	4,1%	100,0%
	ТРА	Count	50	5	55
		%	90,9%	9,1%	100,0%
Total %		Count	97	7	104
			93,3%	6,7%	100,0%



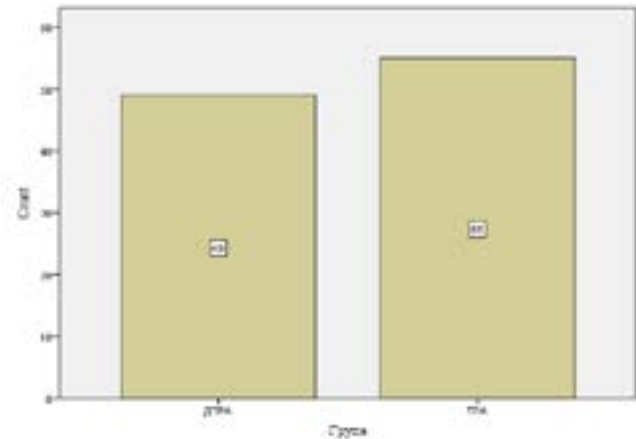
Графикон 4

Резултатите прикажани на табела 5. и графикон 5. се однесуваат на асоцијацијата (поврзаност) меѓу типот на пристапот и настанувањето на псевдоаневризма.

Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, на местото на пункција кај 49(100,0%) немало псевдоаневризма. Од вкупно 55 пациенти во ТРА група, на местото на пункција кај 55(100,0%) немало псевдоаневризма

Табела 5. Група * Псевдоаневризма / Crosstabulation

Не		Псевдоаневризма		Total
Група	ДТРА	Count	49	49
		%	100,0%	100,0%
	ТРА	Count	55	55
		%	100,0%	100,0%
Total %		Count	104	104
			100,0%	100,0%



Графикон 5

Постои значајна разлика во времето на хемостаза во зависност од пристапот

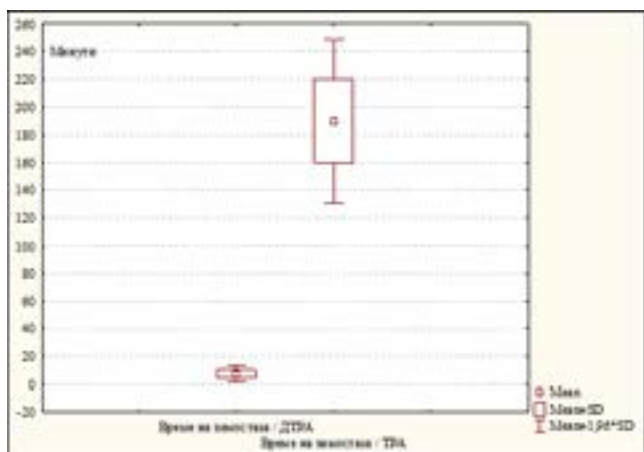
На табела 6. и графикон 6. прикажана е дескриптивна статистика на времето на хемостаза (мануална компресија и ТР банд) во зависност од пристапот.

Во ДТРА група времето на хемостаза (мануална компресија) варира во интервалот $7,05 \pm 2,96$ минути, $\pm 95,00\%$ CI: 6,20-7,90; медијаната изнесува 6,30 минути, минималното време на хемостаза изнесува 3,25 минути, а максималното време на хемостаза изнесува 18,00 минути. Во ТРА група времето на хемостаза (ТР банд) варира во интервалот $189,82 \pm 30,03$ минути, $\pm 95,00\%$ CI: 181,70-197,94; медијаната изнесува 180,00 минути, минималното време на хемостаза изнесува 180,00 минути, а максималното време на хемостаза изнесува 300,00 минути.

Табела 6. Дескриптивна статистика на време на хемостаза

(мануална компресија)

Време на хемостаза	Valid N	Mean	Conf. -95,00%	Conf. +95,99%	Median	Min.	Max.	Std. Dev.
ДТРА	49	7,05	6,20	7,90	6,30	3,25	18,00	2,96
ТРА	55	189,82	181,70	197,94	180,00	180,00	300,00	30,03



Графикон 6

За $Z = -9,27$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) пациентите во TPA група имаат значајно поголемо време на хемостаза во однос на пациентите од ДТРА група (табела 6.1).

Табела 6.1. Разлика во време на хемостаза

Variable	Rank Sum ДТРА	Rank Sum ТРА	U	Z	p-level	Valid N ДТРА	Valid N ТРА
Време на хемостаза	1225,00	4235,00	0,00	-9,27	0,000	49	55

Постои значајна разлика во времето на канулацијата и успешноста на вметнувањето на шитот во зависност од васкуларниот пристап

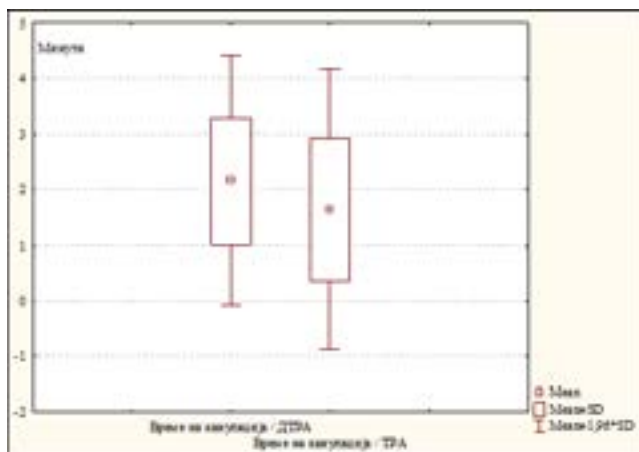
На табела 7. и графикон 7. прикажана е дескриптивна статистика на времето на канулацијата во зависност од пристапот.

Во ДТРА група времето на канулација варира во интервалот $2,16 \pm 1,14$ минути, $\pm 95,00\%$ CI: 1,84-2,49; медијаната изнесува 2,15 минути, минималното време на канулација изнесува 0,35 минути а максималното време на канулација изнесува 6,10 минути.

Во TPA група времето на канулација варира во интервалот $1,64 \pm 1,29$ минути, $\pm 95,00\%$ CI: 1,29-1,99; медијаната изнесува 1,25 минути, минималното време на канулација изнесува 0,20 минути а максималното време на канулација изнесува 7,30 минути.

Табела 7. Дескриптивна статистика на време на канулација

Време на канулација	Valid N	Mean	Conf. 95,00%	Conf. +95,99%	Median	Min.	Max.	Std. Dev.
ДТРА	49	2,16	1,84	2,49	2,15	0,35	6,10	1,14
ТРА	55	1,64	1,29	1,99	1,25	0,20	7,30	1,29



Графикон 7

За $Z = 3,04$ и $p < 0,01$ ($p = 0,002$) пациентите во ДТРА група имаат значајно поголемо време на канулација во однос на пациентите од TPA група (табела 7.1).

Табела 7.1. Разлика во време на канулација

Variable	Rank Sum ДТРА	Rank Sum ТРА	U	Z	p-level	Valid N ДТРА	Valid N ТРА
Време на хемостаза	3038,50	2421,50	881,50	3,04	0,002	49	55

Резултатите прикажани на табела 8. и графикон 8. се однесуваат на успешноста на канулацијата во зависност од васкуларниот пристап.

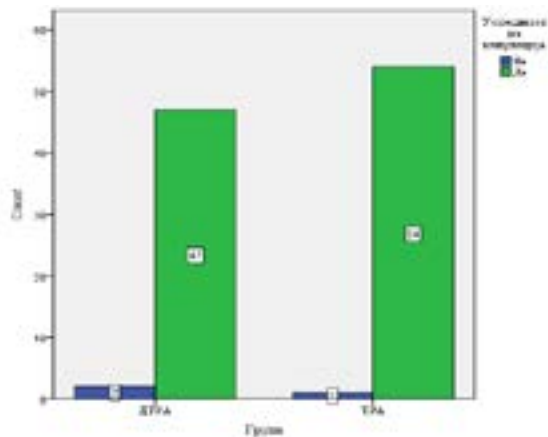
Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, кај 47(95,5%) канулацијата била успешна, а кај 2(4,1%) канулацијата била неуспешна.

Од вкупно 55 пациенти во TPA група, кај 54(98,2%) канулацијата била успешна, а кај 1(1,8%) канулацијата била неуспешна.

За Fisher Exact Test / Exact Sig.(2-sided) / $p > 0,05$ ($p = 0,600$) нема значајна разлика во успешноста канулацијата (вметнувањето на шитот) во зависност од васкуларниот пристап.

Табела 8. Група * Успешност на канулација / Crosstabulation

He Да		Успешност на канулација		Total	
		Да	Не		
Група	ДТРА	Count	2	47	49
		%	4,1%	95,9%	100,0%
	ТРА	Count	1	54	55
		%	1,8%	98,2%	100,0%
Total		Count	3	101	104
%		2,9%	97,1%	100,0%	



Графикон 8

Резултатите прикажани на табела 9. и графикон 9. се однесуваат на успешноста на пункција во зависност од васкуларниот пристап.

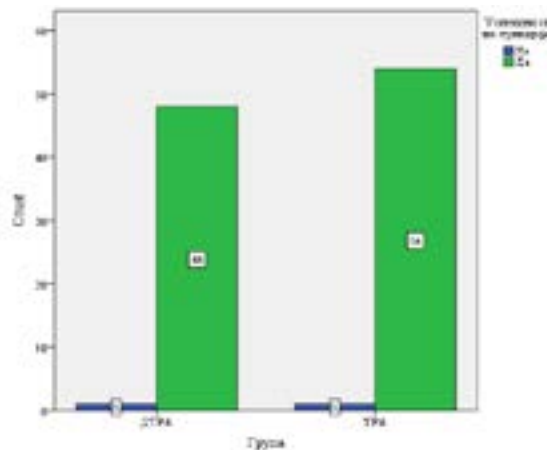
Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, кај 48(98,0%) пункцијата била успешна, а кај 1(2,0%) пункцијата била неуспешна.

Од вкупно 55 пациенти во ТРА група, кај 54(98,2%) пункцијата била успешна, а кај 1(1,8%) пункцијата била неуспешна.

За Fisher Exact Test / Exact Sig.(2-sided) / $p > 0,05$ ($p = 1,000$) нема значајна разлика во успешноста пункцијата во зависност од васкуларниот пристап.

Табела 9. Група * Успешност на пункција / Crosstabulation

Не Да		Успешност на пункција		Total	
		Count	%		
Група	ДТРА	Count	1	48	49
		%	2,0%	98,0%	100,0%
	ТРА	Count	1	54	55
		%	1,8%	98,2%	100,0%
Total		Count	2	102	104
%			1,9%	98,1%	100,0%



Графикон 9

Постои значајна разлика во вкочанувањето на палецот во зависност од пристапот

Резултатите прикажани на табела 10. и графикон 10. се однесуваат на разлика во вкочанувањето на палецот во зависност од васкуларниот пристап.

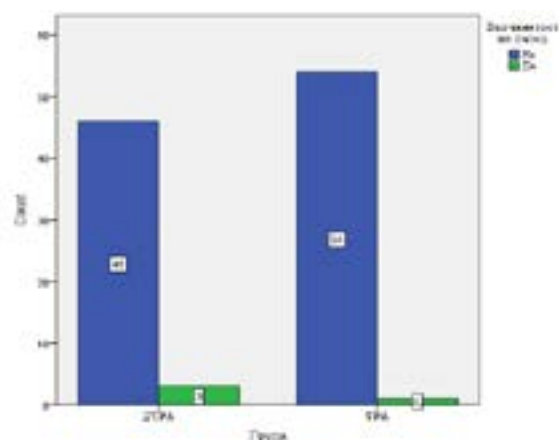
Од вкупно 49 пациенти во ДТРА група, 3(6,1%) имале вкочанување на палецот, а 46(93,9%) немале вкочанување на палецот.

Од вкупно 55 пациенти во ТРА група, 1(1,8%) имал вкочанување на палецот, а 54(98,2%) немале вкочанување на палецот.

За Fisher Exact Test / Exact Sig.(2-sided) / $p > 0,05$ ($p = 0,341$) нема значајна разлика во вкочанувањето на палецот во зависност од васкуларниот пристап.

Табела 10. Група * Вкочанување на палец / Crosstabulation

Не Да			Вкочанетост на палец		Total
			Count	%	
Група	ДТРА	Count	46	3	49
		%	93,9%	6,1%	100,0%
	ТРА	Count	54	1	55
		%	98,2%	1,8%	100,0%
Total		Count	100	4	104
%			96,2%	3,8%	100,0%



Графикон 10

Перцепција на болка

На табела 12. и графикон 12. прикажаните резултати се однесуваат на перцепцијата на болка кај пациентите во ДТРА групата.

Доминираат 32(65,31%) пациенти кои немале болка (0), а највисоко ниво (7) на болка имал 1(2,04%) пациент.

Табела 12. Перцепција на болка / ДТРА група

Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	32	32	65,31	65,31
1	1	33	2,04	67,35
2	4	37	8,16	75,51
3	4	41	8,16	83,67
4	4	45	8,16	91,84
5	2	47	4,08	95,92
6	1	48	2,04	97,96
7	1	49	2,04	100,00
Missing	0	49	0,00	100,00

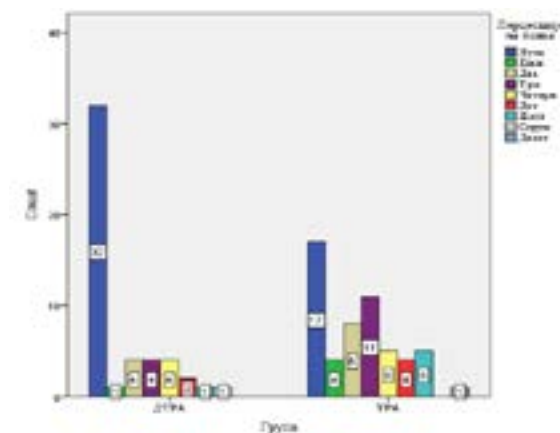
На табела 13. и графикон 12. прикажаните резултати се однесуваат на перцепцијата на болка кај пациентите во ТРА групата.

Доминираат 17(30,91%) пациенти кои немале болка (0), а највисоко ниво (9) на болка имал 1(1,82%) пациент.

Табела 13. Перцепција на болка / ТРА

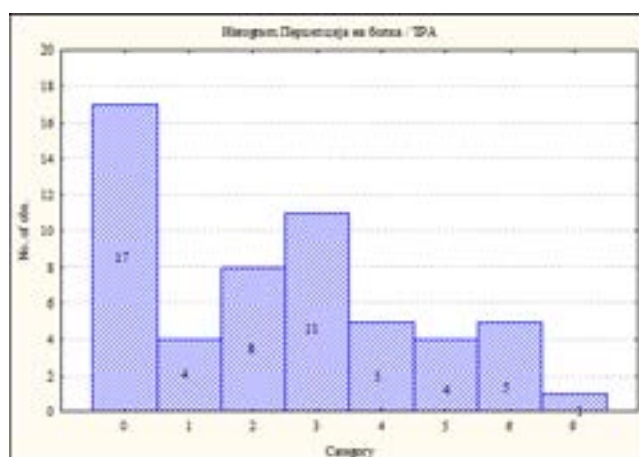
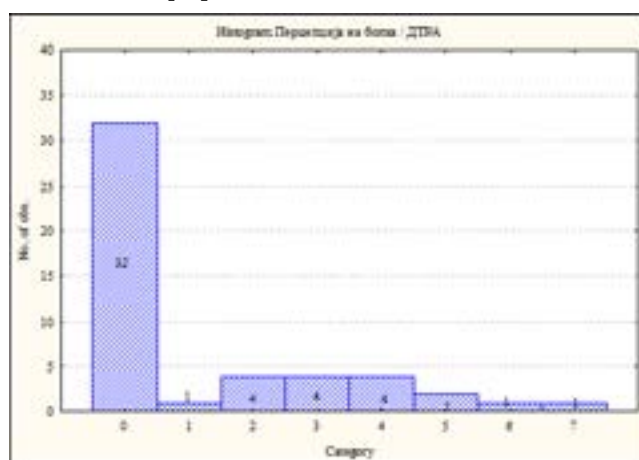
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	17	17	30,91	30,91
1	4	21	7,27	38,18
2	8	29	14,55	52,73
3	11	40	20,00	72,73
4	5	45	9,09	81,82

5	4	49	7,27	89,09
6	5	54	9,09	98,18
9	1	55	1,82	100,00
Missing	0	55	0,00	100,00



Графикон 12

За Fisher Exact test / Monte Carlo Sig.(2-sided) = 15,571 и $p < 0,05$ ($p = 0,024$) / 0,020-0,028 / перцепцијата на болка значајно е позастапена кај пациентите во ТРА групата (табела 13. и графикон 12.)



Коморбидитети

Најголем број пациенти 22(21,15%) имале Angina pectoris & Hypertensio arterialis, 12(11,54%) имале Angina pectoris & Dyslipidaemia, 10(9,62%) имале Angina pectoris & Diabetes mellitus & Hypertensio arterialis, 8(7,69%) имале Angina pectoris & Hypertensio arterialis & Dyslipidaemia, останатите коморбидитети се застапени во помал процент.

ДИСКУСИЈА

Дисталниот радијален пристап се издвојува како релативно нова техника во интервентната кардиологија со значителни предности во однос на традиционалниот радијален пристап.

Споредбата помеѓу дТРА и ТРА во оваа студија ни овозможува значајни сознанија за нивните предности и ограничувања во коронарната ангиографија и интервенции. Иако стапките на успешност беа слични за дТРА и ТРА, беа забележани клучни разлики во карактеристиките на пункцијата, стапките на компликации и резултатите кај пациентите.

дТРА покажа извонредни резултати кај пациенти на антикоагулантна терапија (Radial Access for Coronary Angiography in Anticoagulated Patients). Намалувањето на ризикот од сериозно крварење за 60% е огромен на предок. Ова ја потврдува неговата супериорност, особено кај високо ризични популации. Студијата Snuffbox Approach Trial (2020) покажа дека пациентите чувствуваат помалку дискомфорт со овој пристап. Брзото постигнување хемостаза и можноста за мобилизација во рок од неколку часа ја позиционира дТРА како идеален избор за амбулантни процедури (4).

Во нашата студија без рандомизирани вкупно 104 пациенти со постоење на клинички и дијагностички знаци за коронарна болест во сооднос 1:1 на дТРА vs ТРА од кои 33 (31,7%) жени и 71 (68,3%) мажи. Средна возраст на пациентите во дТРА и ТРА беше $69,86 \pm 10,95$ години и $64,15 \pm 10,93$ години, ($p=0,005$).

Асоцијацијата меѓу типот на пристапот и настанувањето на радијалната артериска оклузија прикажа дека од вкупно 49 пациенти во групата за дТРА, кај сите 49 (100%) немало РАО, додека од вкупно 55 пациенти со ТРА, 51 (92,7) немало радијална артериска оклузија, додека кај 4 (7,3%) имале РАО, $p > 0,05$ ($p=0,120$).

Во нашата студија во дТРА група времето на канулација варира во интервалот $2,16 \pm 1,14$ минути за разлика од

ТРА група каде што времето на канулација варира во интервалот $1,64 \pm 1,29$ минути, што укажува на фактот дека времето за пункција и канулација на радијалната артерија е подолго кај дТРА што се совпаѓа со претходната студија од страна на Koutouzis M et al. каде односот на дТРА наспроти ТРА 269 ± 251 s vs 140 ± 161 s, $p < 0.001$, (3).

Севкупно, не беа забележани и разлики во крварењето на местото на пристапот (4.1% наспроти 9.1 % за дТРА наспроти ТРА, $p = 0,443$), ниту беа регистрирани значајни разлики од појавата на други компликации од типот на псевдоаневризма или артериовенска фисула.

Особено беше значајно тоа што пациентите во ТРА група имаат значајно подолго време на хемостаза во однос на пациентите од дТРА група. Во дТРА група времето на хемостаза е со интервал од $7,05 \pm 2,96$ минути, а во ТРА група времето на хемостаза (со користење на ТР банд) варира во интервалот $189,82 \pm 30,03$ минути. Интересно е што Gupta M, Kumar V и Rahman MW, пријавија подолго време за хемостаза кај пациентите со дТРА $28 \pm 7,86$ минути наспроти $24 \pm 6,23$ минути кај ТРА, што укажува дека резултатите можат да варираат во зависност од искуството на операторите и применетите процедури (23). Според Koutouzis M et al., пациентите со дТРА имаат побрзо време на хемостаза во однос на тие со конвенционалниот ТРА (568 ± 462 s vs 841 ± 574 s, $p = 0.002$) (3).

дТРА покажа подобри резултати во однос на намалена пост-процедурална болка и неспретност на раката, резултати што се во согласност со Sharma AK et al (22). Доминираат 32(65,31%) пациенти кои немале болка (0), а највисоко ниво (7) на болка имал 1(2,04%) пациент. Кај пациентите во ТРА групата доминираат 17(30,91%) пациенти кои немале болка (0), а највисоко ниво (9) на болка имал 1(1,82%) пациент, $p < 0,05$ ($p=0,024$) што укажува на тоа дека перцепцијата на болка значајно е позастапена кај пациентите во ТРА групата.

Овие подобрувања во удобноста на пациентите можат да го направат дТРА поповолен за амбулантски процедури и да го зголемат задоволството на пациентите. Во дискусијата за оваа техника важно е да се разгледаат предностите, предизвиците, клиничките резултати и потенцијалните ограничувања.

Истражувањата од страна на Kiemeneij et al., 2017 покажуваат дека дТРА е високо успешен составка од 95% за иницијална пункција со оглед на тоа дека техниката е нова и често бара поголема прецизност

од операторите (26). Исто така радијалната оклузија, една од најчестите компликации кај традиционалниот радијален пристап е сведена на <1%.

Дисталниот радијален пристап преставува значаен напредок во васкуларните интервенции бидејќи овозможува подобра безбедност и удобност за пациентите. Успешната примена зависи од обуката на персоналот и неговото искуство со трансрадијален пристап, соодветната селекција на пациенти и справување со техничките предизвици.

Пациенти со акутен миокарден инфаркт со СТ елевација и хемодинамски нестабилни пациенти не беа вклучени во истражувањето во оваа студија. Иако тековните студии покажуваат охрабрувачки резултати, потребни се повеќе истражувања за да се дефинираат оптималните индикации и контраиндикации за оваа техника.

ЛИТЕРАТУРА

- Shah NS, Lloyd-Jones DM, O'Flaherty M, Capewell S, Kershaw KN, Carnethon M, Khan SS. Trends in Cardiometabolic Mortality in the United States, 1999-2017. *JAMA*. Aug 27 2019;322(8):780-782. doi:10.1001/jama.2019.9161 - DOI - PMC - PubMed
- Centers for Disease C, Prevention. Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Apr 2 1999;48(12):241-3. - PubMed
- Ahmad FB, Anderson RN. The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA*. May 11 2021;325(18):1829-1830. doi:10.1001/jama.2021.5469 - DOI - PMC - PubMed
- Shiels MS, Haque AT, Haozous EA, et al. Racial and Ethnic Disparities in Excess Deaths During the COVID-19 Pandemic, March to December 2020. *Ann Intern Med*. Dec 2021;174(12): 1693-1699.
- Wadhwa RK, Figueroa JF, Rodriguez F, et al. Racial and Ethnic Disparities in Heart and Cerebrovascular Disease Deaths during the COVID-19 Pandemic in the United States. *Circulation*. Jun 15 2021;143(24):2346-2354. doi: 10.1161/CIRCULATION Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. [PubMed]
- HA.121.054378 - DOI - PMC - PubMed
- Janus SE, Makhlof M, Chahine N, Motairek I, Al-Kindi SG. Examining Disparities and Excess Cardiovascular Mortality Before and During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc*. Dec 2022;97(12):2206-2214. doi:10.1016/j.mayocp.2022.07.008 - DOI - PMC - PubMed
- Elgharib NZ, Shah UH, Coppola JT. Transradial cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: a review. *Coron Artery Dis*. 2009 Dec;20(8):487-93. doi: 10.1097/MCA.0b013e32832f37fc.
- Wagener JF, Rao SV. Radial artery occlusion after transradial approach to cardiac catheterization. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:489. 10.1007/s11883-015-0489-6
- Kim KS, Park HS, Jang WI, et al. Thrombotic occlusion of the radial artery as a complication of the transradial coronary intervention. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:31. 10.4250/jcu.2010.18.1.31
- Nagai S, Abe S, Sato T, et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999;83:180-6. 10.1016/S0002-9149(98)00821-2
- Oliveira, M. D. P., & Caixeta, A. (2020). Distal transradial access (dTRA) for coronary angiography and interventions: A quality improvement step forward? *The Journal of Invasive Cardiology*, 32(9), E238-E239. - PubMed
- Di Gioia G, Salemme L, Ferrone M, Cioppa A, Popusoi G, Pucciarelli A, Verdoliva S, Franzese M, Marga S, Barbato E, Tesorio T. Carotid Artery Stenting Using Five-French Distal Radial Vascular Access. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 27;13(7):1266. doi: 10.3390/diagnostics13071266.
- Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):132-40. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.023. Epub 2008 Nov 1.
- Kiemeneij, F. (2017). "Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (ldTRA) and interventions (ldTRI)." *EuroIntervention*, 13(7), 851-857.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. (2019) 40:87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Kim KS, Park HS, Jang WI, et al. Thrombotic occlusion of the radial artery as a complication of the transradial coronary intervention. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:31. 10.4250/jcu.2010.18.1.31
- Nagai S, Abe S, Sato T, et al. Ultrasonic assessment of

- vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999;83:180-6. 10.1016/S0002-9149(98)00821-2
19. Oliveira, M. D. P., & Caixeta, A. (2020). Distal transradial access (dTRA) for coronary angiography and interventions: A quality improvement step forward? *The Journal of Invasive Cardiology*, 32(9), E238–E239. - PubMed
 20. Di Gioia G, Salemme L, Ferrone M, Cioppa A, Popusoi G, Pucciarelli A, Verdoliva S, Franzese M, Marga S, Barbato E, Tesorio T. Carotid Artery Stenting Using Five-French Distal Radial Vascular Access. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 27;13(7):1266. doi: 10.3390/diagnostics13071266.
 21. Barrett-Connor E, Wingard D, Wong N, Goldberg R. Heart Disease and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 18.
 22. Sharma, Awadhesh Kumar, et al. "A comparative assessment of Dorsal radial artery access versus classical radial artery access for percutaneous coronary angiography-a randomized control trial (DORA trial)." *Indian Heart Journal* 72.5 (2020): 435-441.
 23. Gupta M, Kumar V, Rahman MW, Srivastava S, Pandey U, Sinha SK. Comparison Between Distal Trans-radial Access and Conventional Trans-radial Access for Coronary Angiography. *Cureus*. 2023 Sep 12;15(9):e45081. doi: 10.7759/cureus.45081. PMID: 37842393; PMCID: PMC10568520.
 24. Koutouzis M, Kontopodis E, Tassopoulos A, et al.: Distal versus traditional radial approach for coronary angiography. *CardiovascRevasc Med*. 2019, 20:678-680. 10.1016/j.carrev.2018.09.018
 25. Roghani-Dehkordi F, Riazi A, Shafie D, Khosravi A, Sadeghi M, Vakhshoori M, Massoudi S, Kermani-Alghorai-shi M. Trans-snuff box approach as a new access site for coronary angiography and angioplasty versus transradial approach in terms of feasibility, safety, and complications. *ARYA Atheroscler*. 2020 Nov;16(6):263-268. doi: 10.22122/arya.v16i6.2018. PMID: 34122579; PMCID: PMC8172237.
 26. Kiemeneij F. Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (ldTRA) and interventions (ldTRI). *EuroIntervention*. 2017 Sep 20;13(7):851-857. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00079.

INTRAHOSPITAL OUTCOME IN CASE SERIES OF PATIENTS WITH AORTIC PATHOLOGIES TREATED WITH THE FROZEN ELEPHANT TRUNK PROCEDURE

Shokarovski M, Grazhdani S, Mehmedovic N, Papestiev V

University Clinic for State Cardiac Surgery, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, 1000 Skopje, North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 18-23

ABSTRACT

Introduction. The Frozen Elephant Trunk (FET) procedure is a hybrid surgical technique utilized in the management of complex aortic pathologies, including degenerative aneurysms and chronic aortic dissections. This approach integrates conventional open surgical replacement of the ascending aorta and aortic arch using a synthetic graft with endovascular stent graft deployment in the descending thoracic aorta. The objective of this study is to assess early postoperative outcomes and in-hospital prognosis following FET in patients with these conditions.

Methods. A retrospective analysis was performed on 15 patients who underwent FET at the University Clinic for Cardiac Surgery in Skopje between 2018 and 2023. Preoperative evaluation included comprehensive medical history assessment, physical examination, diagnostic imaging, and risk stratification using EuroSCORE II. Standardized intraoperative techniques were employed, incorporating trilateral cerebral perfusion to optimize cerebral protection.

Results. The overall survival rate following the procedure was 80%. However, notable complications were observed, including postoperative bleeding (46.7%), acute kidney injury (20%), and in-hospital mortality (20%). Statistical analysis identified atrial fibrillation and acute kidney injury as significant predictors of mortality, with respective risk increases of 8.5-fold and 1.4-fold. The mean hospitalization duration was 29 days, with an intensive care unit (ICU) stay averaging 12 days. Additionally, prolonged mechanical ventilation and cardiopulmonary resuscitation (CPR) were required in 33.3% and 26.7% of patients, respectively. These findings underscore the necessity of rigorous perioperative monitoring and enhanced intraoperative and postoperative management strategies to improve clinical outcomes.

Conclusion. The FET procedure demonstrates efficacy in the treatment of complex aortic diseases, contributing to significant symptom relief and improved patient quality of life. However, despite a relatively high survival rate, the prevalence of major complications highlights the need for continued advancements in surgical techniques and postoperative care to optimize patient outcomes.

Key words: frozen elephant trunk, thoracic aortic aneurysm, chronic aortic dissection, 30-days mortality, prognosis

INTRODUCTION

Various pathological conditions can affect the aorta, leading to serious and life-threatening consequences. Although an aortic aneurysm is defined as an increase in diameter by at least 50% or 1.5 times the normal

dimension, other factors, particularly in the ascending aorta, influence when dilation is considered pathological and requires treatment (1). These aneurysms most commonly occur in the ascending part of the aorta (~60%), around 10% occur in the aortic arch, while in 20% of patients, aneurysms can be multifocal, affecting

multiple segments of the aorta (1). Aortic dissection is another serious condition that occurs when the intima of the aortic wall tears, leading to the creation of a false lumen and duplication of the aortic wall (1,2).

Epidemiologically, thoracic aortic aneurysms (TAA) occur with an incidence of 6 to 10 cases per 100,000 people per year, most commonly in men, with a male-to-female ratio ranging from 2:1 to 4:1. In women, symptoms are often atypical, leading to poorer treatment outcomes (2-7).

Pathogenetically, aortic aneurysms involve inflammation, medial degeneration, and loss of elasticity of the aortic wall, resulting in structural weakness, which increases the likelihood of rupture or other complications (8,9).

The traditional approach to treating these pathological conditions is the surgical replacement of the affected segment of the aorta with a synthetic graft. In patients with pathology affecting the aortic arch and descending part, the hybrid "Frozen Elephant Trunk" (FET) procedure provides an effective and stable intervention. The procedure combines the replacement of the ascending part and the arch of the aorta with a synthetic graft, while a stent graft is placed in the descending part to ensure normal blood flow and lumen stabilization (3-5).

The aim of this study was to present the initial results of the application of the FET method in the treatment of aortic dissections and their short-term in-hospital prognosis.

2.1 Patients Included in the Study and Monitored Parameters

This study is an observational retrospective analysis of a case series conducted on 15 patients of both sexes who underwent cardiac surgery at the University Clinic for Cardiac Surgery in Skopje between 2018 and 2023. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty at UKIM and the Ethics Commission of the Clinic for Cardiac Surgery, which approved the protocol, data usage, and determined that the benefits of the results outweighed individual risks.

The patients had degenerative aneurysms or chronic dissections of the aortic arch and/or were undergoing reintervention due to residual degenerative dissection or post-dissection aneurysm of the aortic arch and descending thoracic aorta, following previous surgery for aortic pathology.

Patients with acute aortic syndrome, preoperative acute neurological disorders, preoperative renal failure

requiring dialysis, and uncooperative mental disorders were excluded. All patients were treated according to the recommendations of relevant professional associations.

A detailed medical history was taken for each patient, along with a physical examination, laboratory analyses, electrocardiography, echocardiographic imaging, coronary angiography, computed tomography angiography of the entire aorta, computed tomography of the head, chest, and abdomen, respiratory function tests such as spirometry and gas analyses, and Doppler ultrasound of peripheral blood vessels and carotid arteries.

All patients underwent preoperative optimization of medication therapy, and the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II was calculated for each patient to predict 30-day mortality in cardiac surgery patients (10,11).

2.2 Surgical Technique

The surgical treatment is performed under general endotracheal anesthesia. First, the right axillary artery is prepared, and after heparinization, it is cannulated with an appropriate arterial cannula. This is followed by a median sternotomy and hemostasis. A two-stage venous cannula is placed in the right atrium, and in cases of reoperation, peripheral cannulation via the femoral vein is often used for safety. After preparing the supra-aortic blood vessels, cardiopulmonary bypass (CPB) is initiated. The left subclavian artery is resected, and a Dacron graft is sewn onto it to allow perfusion of the left subclavian artery, improving spinal cord perfusion. The patient is cooled to a moderate level of hypothermia (28°C), and the left heart is emptied via a catheter placed in the left ventricle through the right superior pulmonary vein. This is followed by the opening and resection of the ascending aorta, after which trilateral antegrade cerebral perfusion with reduced flow begins. Cardioplegia is administered directly into the coronary ostia. The ostia of the supra-coronary blood vessels are resected for reinsertion, either individually or together in an island technique. The placement of the stent graft is usually in zone 3, less commonly in zones 2 or 4. The stent graft is then fixed to the native or distal aorta using Prolene 3.0 sutures, after which a proximal anastomosis is created. Once the heart is fully de-aerated, the patient is weaned off CPB, followed by decannulation and removal of the arterial and venous cannulas. After achieving hemostasis and placing drainage tubes, the surgical wound is closed.

Postoperatively, the patient is transferred to the Intensive Care Unit (ICU) for monitoring of vital signs and laboratory parameters.

2.3. Statistical Analysis

Continuous numerical variables are expressed as mean standard deviation (SD), while categorical variables are presented as counts and percentages. Correlation analysis was conducted using the Spearman rank correlation method. Logistic regression analysis was performed to identify predictors of 30-day mortality, incorporating variables that demonstrated a statistically significant correlation with mortality. To evaluate the discriminative ability of the predictive model, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to determine its sensitivity and specificity. All statistical analyses were performed using SPSS software, version 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

3.1 Preoperative patient characteristics

We present data on 15 consecutive patients who underwent surgery for complex thoracic aortic pathologies using the Frozen Elephant Trunk (FET) technique. Out of 15 patients, 11 (73.3%) had degenerative aneurysms and/or chronic dissections without prior surgical intervention, while 4 (26.7%) had previously undergone surgery for aortic pathology. The mean age was 62.0 ± 7.5 years, with 80% of patients being male and a mean body mass index (BMI) of 30.49 ± 4.56 . The majority of patients were classified as NYHA functional class II, with a mean EuroSCORE II of 4.84 ± 5.42 . Regarding cardiovascular risk factors, the most prevalent were hypertension (93.3%), dyslipidemia (60.0%), and smoking (66.7%). Coronary artery disease (CAD), including a history of myocardial infarction, was present in 7 patients (46.7%), with single-vessel disease identified in 4 patients (26.7%) and two- or multi-vessel disease in 3 patients (13.3%). Additionally, peripheral arterial disease was documented in 3 patients (20.0%). The distribution of comorbidities is illustrated in Figure 1.

All preoperative laboratory blood tests were within reference limits, as was the preoperative lung function assessment. Computed tomography (CT) angiography was performed in all patients, with the findings summarized in Table 1. The most prevalent aortic pathology was aortic aneurysm, detected in 87% of patients. Regarding

aortic dissection localization, 20% of cases were situated proximal to the aortic arch, while the remaining 80% were located distal to the arch. The mean aortic aneurysm diameter was 59.73 ± 12.55 mm, with a maximum recorded enlargement of 78 mm.

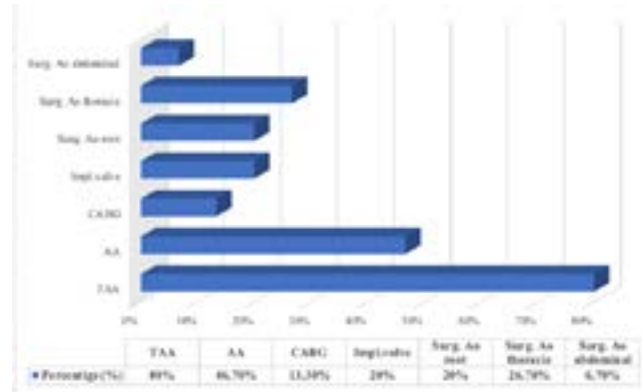


Figure 1. Percentage of comorbidities in the cohort.

BMI=body mass index;

NYHA=New York Heart Association functional class; TAA=thoracic aortic aneurysm; AA=abdominal aneurysm;

CABG=coronary bypass surgery.

Table 1. Preoperative data.

Aortic aneurysm (n/%)	13/86.7
Penetrating ulcer of aorta (n/%)	5/33.3
Post-Dissection aneurysm (n/%)	4/26.7
Diameter of aorta	
Ascending (mm) minimum-maximum	41.21±9.14 30-67
Aortic arch (mm) minimum-maximum	52.85±16.49 29-78
Descending (mm) minimum-maximum	48.46±16.32 25-74
Abdominal (mm) minimum-maximum	36.86±10.37 20-59
Diameter of aneurysm (mm) minimum-maximum	59.73±12.55 35-78

Echocardiographic evaluation revealed that all patients had a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) of $59.33 \pm 7.20\%$. Aortic regurgitation was present in 8 patients (53.3%), while 1 patient had a bioprosthetic valve in the aortic position. All patients were receiving standard medical therapy for comorbidities and cardiovascular risk factors.

3.2 Intraoperative characteristics

The right subclavian artery was used as the cannulation site in all 15 patients, with trilateral cerebral protection employed throughout the cohort. Intraoperative

characteristics are summarized in Table 2. The mean cardiopulmonary bypass (CPB) time was 185.53 minutes, which is marginally above the standard threshold (≤ 180 min). The mean myocardial ischemia time was 83.67 minutes, falling within the reference range (30–90 min). Similarly, the mean selective antegrade cerebral perfusion (SACP) time was 42.46 minutes, which is slightly above the recommended limit (< 40 min). The mean intubation duration was approximately 73 hours. Inotropic support was required upon admission to the ward in 12 patients (80.0%), while vasopressors were administered in the intensive care unit (ICU) in 11 patients (73.3%). The mean serum lactate level upon discharge from the ward was 3.69 mmol/L. On average, 2.53 units of blood products were transfused per patient. Concomitant procedures were performed in 7 patients (46.7%), including: Aortic valve replacement in 2 patients (28.4%), Aortic valve reconstruction in 1 patient (14.2%), Bentall procedure in 1 patient (14.2%), Coronary artery bypass grafting (CABG) in 3 patients (42.8%).

Table 2. Intraoperative data.

CPB time (min) minimum-maximum	185.53±40.99 118-262
Total ischemic time (min) minimum-maximum	83.67±34.51 29-157
SACP time (min) minimum-maximum	42.46±13.39 29-75
Time of intubation (min) minimum-maximum	438.00±66.89 360-570
Inotropes at entrance of the operating room (yes/%)	12/80.0
Vasopressors in intensive care unit (yes/%)	11/73.3
Serum lactat level at exit of operating room (mmol/L)	3.69±1.40
Total blood products (U)	2.53±2.35
Concomitant procedures (yes/%)	
Aortic valve replacement	2/28.4
Reconstruction of the valve	1/14.2
Bentall procedure	1/14.2
CABG	3/42.8

CPB=cardiopulmonary bypass time; SACP =selective antegrade cerebral perfusion time; CABG= coronary artery bypass grafting.

3.3 Intrahospital complications

Postoperative complications are summarized in Table 3. Notably, there were no cases of postoperative wound infection, myocardial infarction (MI), mesenteric ischemia, or hepatic failure. However, significant

complications were observed. Re-exploration for bleeding was required in 7 patients (46.7%), while pericardial effusion requiring drainage and pulmonary infection were each documented in 3 patients (20.0%). Acute kidney injury (AKI) requiring hemodialysis was observed in 3 patients (20.0%), and cerebrovascular accident (CVA) occurred in 1 patient (6.7%), who also developed permanent neurological deficits with paraplegia. Additionally, postoperative cardiopulmonary resuscitation (CPR) was necessary in 4 patients (26.7%), and prolonged intubation exceeding 72 hours was required in 5 patients (33.3%), with tracheostomy performed in 3 of them (20.0%). Postoperative atrial fibrillation (AF) was recorded in 7 patients (46.7%). The 30-day mortality rate for the entire cohort was 20.0%.

Table 3. Intrahospital complications.

Return to operating room (n/%)	7/46.7
Pericardial effusion requiring drainage (n/%)	3/20.0
Pulmonary infection (n/%)	3/20.0
AKI requiring hemodialysis (n/%)	3/20.0
CVA (n/%)	1/6.7
Spinal cord injury/paraplegia (n/%)	1/6.7
Permanent CVA (n/%)	1/6.7
Postoperative CPR (n/%)	4/26.7
Intubation > 72h (n/%)	5/33.3
Tracheostomy (n/%)	3/20.0
AFF (n/%)	7/46.7
Intensive Care Unit LOS minimum-maximum	11.67±11.40 3-41
In-hospital LOS minimum-maximum	29.27±25.80 5-99
30-days mortality (n/%)	3/20,0

AKI= acute kidney injury; CVA=cerebrovascular accident; AFF=atrial fibrillation; LOS=length of stay.

A significant correlation was identified between in-hospital mortality (30-day mortality) and several variables, including age ($r=0.552$; $p=0.033$), occurrence of atrial fibrillation (AF) ($r=0.784$; $p=0.001$), blood urea nitrogen (BUN) level ($r=0.670$; $p=0.006$), prior aortic surgery ($r=0.535$; $p=0.040$), cardiopulmonary bypass (CPB) time in minutes ($r=0.540$; $p=0.038$), duration of intubation in minutes ($r=0.557$; $p=0.031$), and acute kidney injury (AKI) as a complication ($r=0.583$; $p=0.022$). These parameters were included as independent variables in a logistic regression analysis, with 30-day mortality as the dependent variable. The results demonstrated that the risk of in-hospital mortality was 8.5 times higher

(OR=8.537) in patients who developed postoperative atrial fibrillation (AF) and 1.4 times higher (OR=1.421) in those who experienced AKI.

To assess the sensitivity and specificity of the predictive model, a receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed, as shown in Figure 2. The area under the curve (AUC) was 0.986 (95% CI: 0.934–1.000), with a statistically significant p-value of 0.012, indicating that the model correctly predicts in-hospital mortality in 98.6% of all possible patient pairs. The optimal sensitivity of the model for predicting in-hospital mortality was 100%, while its specificity was 95%.

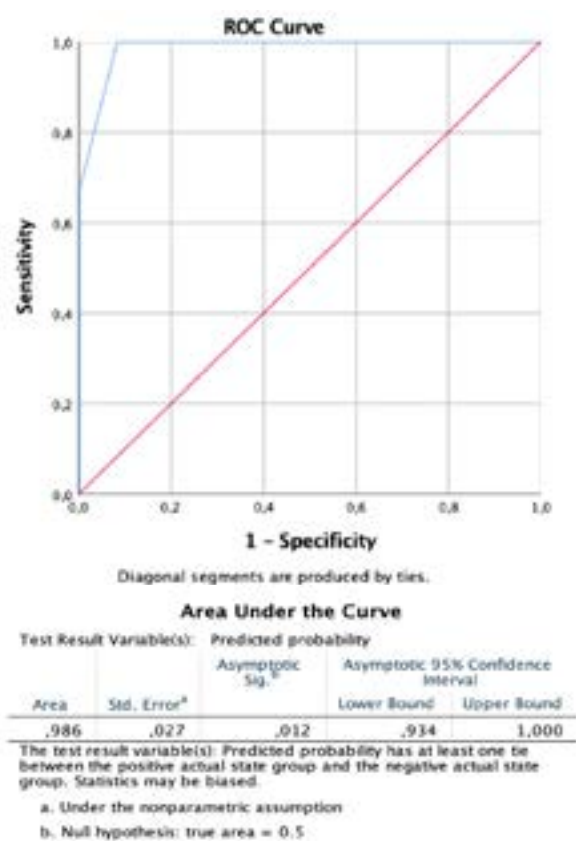


Figure 2. ROC curve of predictive power of model for an occurrence of the 30-days mortality.

DISCUSSION

The Frozen Elephant Trunk (FET) method has proven to be highly effective in treating complex aortic pathologies. According to the latest recommendations from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), published in February 2024, the FET procedure is recommended for the treatment of complex pathologies of the aortic arch and descending aorta (2).

Our study, conducted on 15 patients operated on at the University Clinic for Cardiac Surgery in Skopje, confirms the advantages of this method, especially in patients with degenerative aneurysms or chronic dissections of the aortic arch and descending aorta. The results showed a significant survival rate, although certain complications were recorded, such as revision surgery due to bleeding (46.7%), in-hospital mortality (20%), and other postoperative conditions. Atrial fibrillation (AF) and acute kidney injury (AKI) emerged as significant predictors of in-hospital mortality. The risk of mortality was 8.5 times higher in patients with AF, highlighting the need for careful preoperative assessment. Despite these complications, the FET procedure resulted in a significant reduction of symptoms and improvement in the quality of life of patients. The average hospital stay of 29 days and a survival rate of 80% indicate the high effectiveness of this technique. Additionally, advances in surgical techniques, such as trilateral cerebral perfusion, have significantly reduced the risk of neurological and hemodynamic complications.

The latest guidelines emphasize that the FET procedure enables a one-stage treatment for complex aortic diseases, reducing the need for multiple surgeries and their associated risks (2). They also highlight the importance of careful patient selection and preoperative evaluation for optimal results. The French Society of Anesthesia and Intensive Care has proposed 33 recommendations for adequate postoperative care in FET patients to achieve the best possible outcomes. In our study, postoperative management fully aligned with these consensus recommendations for ideal postoperative care (12). According to Moula et al. (13), the conventional Elephant Trunk (ET) technique is associated with higher early mortality but a lower incidence of spinal cord ischemia (SCI) compared to the FET procedure. On the other hand, Cekmecelioglu et al. (14) do not provide a clear recommendation on whether the conventional ET or FET is superior. However, they highlight the advantage of FET in achieving a single-stage resolution of complex aortic conditions, potentially reducing overall treatment time.

CONCLUSION

Advancements in surgical techniques and a multidisciplinary approach remain essential for improving patient outcomes. Surgical methods for treating aortic pathology, specifically targeting the aortic arch, have evolved significantly in recent years. However,

the Frozen Elephant Trunk (FET) method continues to be the gold standard for treating pathological processes of the aortic arch. Although our findings align with current recommendations regarding the effectiveness of the procedure, the observed complications highlight the need for further refinement of the technique and improvement in postoperative care. This is essential to reduce complication rates and enhance patient outcomes.

REFERENCES

1. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146:e334–e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106
2. Czerny M, Grabenwoger M, Berger T, et al. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024;65(2). doi:10.1093/ejcts/ezad426.
3. Shrestha M, Bacheh J, Bavaria J, et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015. doi:10.1093/ejcts/ezv085.
4. Kayali F, Chikhal R, Agbobu T, et al. Evidence-based frozen elephant trunk practice: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13:1104-17. dx.doi.org/10.21037/cdt-23-300
5. Furutachi A, Takamatsu M, Nogami E, Hamada K, Yunoki J, Itoh M et al. Early and mid-term outcomes of total arch replacement with the frozen elephant trunk technique for type A acute aortic dissection. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019;29:753–60. doi:10.1093/icvts/ivz15
6. Paulenka Y, Lee C, Tawayha M, et al. From natural history to contemporary management of aortic diseases: A State-of-the-Art Review of thoracic aortic aneurysm. *Cardiogenetics* 2023; 13: 154-172; doi.org/10.3390/cardiogenetics13040015
7. Zhou Z, Cecchi AC, Prakash SK and Milewicz DM. Risk factors for thoracic aortic dissection. *Genes* 2022;13:1814 doi.org/10.3390/genes13101814
8. Borges LF, Gomez D, Quintana M, et al. Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta. *Histopathology* 2010; 57: 917-32. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03719.x.
9. Lu H, Du W, Ren L, et al. Vascular smooth muscle cells in aortic aneurysm: From genetics to mechanisms. *J Am Heart Assoc* 2021;10: e023601. doi: 10.1161/JAHA.121.023601
10. Nashef SA, Roques F, Sharples L, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2012;41:734-45. doi:10.1093/ejcts/ezs043
11. EuroSCORE II calculator. <https://www.euroscore.org/index.php?id=17&lang=en> Пристапено на 02 јуни, 2024
12. Mertes PM, Kindo M, Amour J, et al. Guidelines on enhanced recovery after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass or off-pump. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2022;41: 101059. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101059.
13. Moula AI, Romeo JLR, Parise G, et al. The evolution of arch surgery: Frozen elephant trunk or conventional elephant trunk? *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:999314. doi: 10.3389/fcvm.2022.999314.
14. Cekmecelioglu D, Coselli JS. Aortic arch repair with frozen elephant trunk versus conventional elephant trunk. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9(3):223-225. doi: 10.21037/acs.2020.02.11.

FREQUENCY OF COMORBIDITY DIAGNOSES IN PARKINSON AND ALZHEIMER DISEASES

Arbnore Qaili Nazifi¹, Sadi Bexheti¹

¹Faculty of Medical Sciences – University of Tetova, Republic of North Macedonia

Corresponding author: arbnore.qaili@unite.edu.mk

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 24-28

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) involves the degeneration of dopaminergic neurons into substantia nigra pars compacta leading to clinical manifestations of limb tremor in tranquility, bradykinesia, postural instability and stiffness. Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder of the central nervous system (CNS) that leads to mental deterioration and destruction, and ultimately a fatal outcome. The aim of the study is to analyze and evaluate the frequency of comorbidity diagnoses in patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. We have opened the medical histories of patients and analyzed all the accompanying diseases of patients with Parkinson's and Alzheimer's. The statistical processing is done with the SPSS 24 program. Analyzing the relation of these two issues, it is found that the largest number of Parkinson's, Alzheimer's and combined patients is the least in the number of comorbidities diagnosis, with a significant statistical significance ($\chi^2 = 27.88$, $p = 0.006$) and a 14% effect. The most common comorbidities of Alzheimer's disease are hypertension (55.1%), osteoarthritis (38.2%), depression (32.3%), diabetes mellitus (DM) (25.7%), and cerebrovascular disease (CVD) (22.7%). The prediction of the risk of Parkinson disease and Alzheimer's disease based on comorbidities is high, meaning that on the basis of other diseases we can predict and take preventive measures against these two diseases whose numbers are increasing.

Keywords: hypertension, anxiety and depression, type 2 diabetes, dementia.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) involves the degeneration of dopaminergic neurons into substantia nigra pars compacta leading to clinical manifestations of limb tremor in tranquility, bradykinesia, postural instability and stiffness. There is increasing evidence to suggest PD is not just a pure motor disorder but rather a systemic disease with various non-motor symptoms, such as mood disorders. Depression is a widespread emotional condition disorder in Parkinson's disease, occurring in about 2.7%-90% of patients and affecting quality of life. (Wen MC et al., 2016) Parkinson's disease (PD) affects 6 million people worldwide and its prevalence is expected to increase in response to an ageing population. (GBD 2019)

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder of the central nervous system (CNS) that leads to mental deterioration and destruction, and ultimately a fatal outcome. The disease mainly affects the elderly. Alzheimer's disease is often accompanied by hypercholesterolemia, hypertension, atherosclerosis and diabetes mellitus, and these are important risk factors for the disease. (Maciejewska, K et al., 2021)

Neuropathological studies increasingly tell us that Alzheimer's disease (AD) is most often not the only brain pathology and is most likely associated with other neurodegenerative diseases and comorbidity diagnoses. (Zekry D et al., 2003; Josephs KA et al., 2014) Alzheimer's disease is a multifactorial disorder with great heterogeneity. Comorbidities such as hypertension,

hypercholesterolemia and diabetes are known contributors to the progression of the disease. (Daniilidou M et al., 2023)

Subjects with Parkinson's disease (PD) often develop dementia with more than one-third meeting the neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD). (Sabbagh, M. N et al., 2009)

In the early stages of untreated Parkinson's disease, anxiety is common, implying that this mood disorder is also part of a spectrum of 'hypodopaminergy' in the same way as depression. (Aarsland D et al., 2009)

AIM OF THE STUDY

Given that the diagnosis of comorbidities in Parkinson's and Alzheimer's disease is a complex challenge, due to the similarity of several symptoms and the possibility of developing different neurodegenerative diseases at the same time, we decided to conduct an analysis on the frequency of comorbidity diagnoses. The aim of the study is to analyze and evaluate the frequency of comorbidity diagnoses in patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. The study intends to provide a deeper understanding on the spread and nature of comorbidities, with the aim of improving diagnostics, treatment and healthcare planning for patients affected by these diseases.

MATERIAL AND METHODS

This is a transversal descriptive work, we have received retrospectively collected data from the database in the Neurology Department in Skopje, for a 10-year period, from January 2014 to February 2024, for 772 hospitalized patients. We have opened the medical histories of patients and analyzed all the accompanying diseases of patients with Parkinson's and Alzheimer's. The statistical processing is done with the SPSS 24 program.

RESULTS

Patient data by comorbidity diagnosis

Patients who are included in this study differ depending on their diagnosis, where in table 1 indicate the types of diagnosis of patients participating in the study, of which 331 patients or 42.88% of them are diagnosed, with type 2 diabetes 101 patients, making up 13.08% of the participants, with type 2 diabetes, 101 patients, representing 13.08% of the participants, with type 2

diabetes, 101 patients, 13.08% of the participants, 101 patients were diagnosed, and 13.08% of the participants were diagnosed, With anxiety and depression, 57 or 7.38% of patients with dementia diagnosis are included 84 patients or 10.88%, the next diagnosis presented in this table is hyperlipidemia where there are only 52 or 6.74% of patients and with the diagnosis of cardiomyopathy there are 42 patients or 5.44% of them, as a result of these data shows that more patients included in this study are with hypertension and type 2 diabetes, the diagnosis is less commonly diagnosis of cardiomyopathy and hyperlipidemia.

Table 1.Number of patients by comorbidity diagnosis

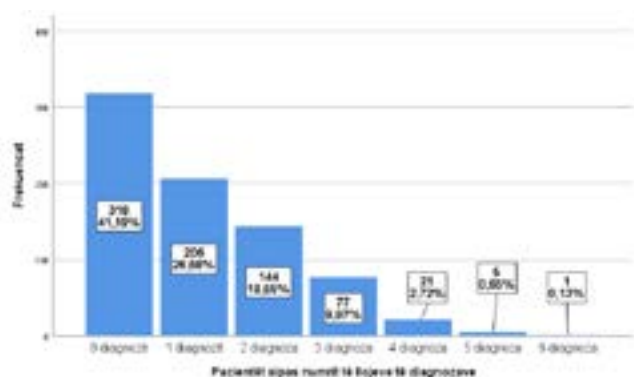
		N	%
Hypertention	No	441	57.12%
	Yes	331	42.88%
	Total	772	100 %
Diabet type 2	No	671	86.92%
	Yes	101	13.08%
	Total	772	100 %
Depression and anxiety	No	715	92.62%
	Yes	57	7.38%
	Total	772	100 %
Dementia	No	688	89.12%
	Yes	84	10.88%
	Total	772	100 %
Hyperlipidemia	No	720	93.26%
	Yes	52	6.74%
	Total	772	100 %
Cardiomyopati	No	730	94.56%
	Yes	42	5.44%
	Total	772	100 %

The diagnosis of patients has resulted in more diagnoses, so the number of patients according to the amount of diagnoses was analyzed, i.e. starting with those patients who have not had a diagnosis determined until the highest amount of diagnoses that have been determined in the respective patients, where based on the values presented in table 2 it is shown that 318 or 41.2% of patients have not had any diagnosis, while only 1 diagnosis was 206 or 26.7% of patients, the following were shown that 144 patients or 18.7% of them resulted, while 77 patients or 10% of them were diagnosed with 3 alteration diagnoses, while the number of patients with the greatest amount of diagnosis decreases, showing that with 4 diagnoses there were 21 or 2.7% of patients, Only 5 or 0.6% patients had 5 diagnoses, while 1 or 0.1% had 6 different diagnoses, of

which results show that with fewer diagnoses, starting from no diagnosis we have more patients or participants in the study, while the number of diagnoses decreases the number of participants or patients in the study. These results are also shown in the following graphical chart according to the participation of patients with the amount of different diagnoses.

Table 2. Number of patients by number of comorbidity diagnosis.

	Number of diagnosis	Frequency	%	% valuable	% cumulative
Valuable	0	318	41.2	41.2	41.2
	1	206	26.7	26.7	67.9
	2	144	18.7	18.7	86.5
	3	77	10	10	96.5
	4	21	2.7	2.7	99.2
	5	5	.6	.6	99.9
	6	1	.1	.1	100
	Total	772	100	100	



The following table shows a cross-bordering of the number of patients with Parkinson's, Alzheimer's and combined by number of comorbidities, where the largest number of Patients with Parkinson's disease of 304 patients are classified with no comorbidities diagnosis, while in the second row we have 185 patients with a diagnosis of comorbidities, 127 patients with 2, 67 with 3 diagnoses, while in the case of Alzheimer's we have the greatest number of comorbidities, such as hypertension, diabetes II, anxiety and depression, dementia, hyperlipidemia and cardiomyopathy. Analyzing the relation of these two issues, it is found that the largest number of Parkinson's, Alzheimer's and combined patients is the least in the number of comorbidities diagnosis, with a significant statistical significance ($\chi^2 = 27.88$, $p = 0.006$) and a 14% effect.

Table 3. Comparison analysis of Parkinson's and Alzheimer's patients by number of comorbidities

		Diagnose			Total
		Parkinson	Alzheimer	Parkinson-Alzheimer	
Comorbidity diagnosis	0	304	3	11	318
	1	185	7	14	206
	2	127	6	11	144
	3	67	8	2	77
	4	19	2	0	21
	5	5	0	0	5
	6	1	0	0	1
Total		708	26	38	772

$\chi^2 = 27.88$, $p=0.006$, $Eta=14\%$

DISCUSSION AND CONCLUSION

Our study provides an important insight into the frequency and nature of the comorbidities that accompany Parkinson's and Alzheimer's disease. Our results are consistent with previous findings of this conducted study on the biological and clinical implications of comorbidities in Parkinson's disease, we see that comorbidities have important implications on the health outcomes and clinical management of PD patients. The increase in evidence from epidemiological studies suggests that diabetes and depression may appear before the onset of PD thus highlighting the importance of recognising these comorbidities as potential risk factors for developing Parkinson's disease. (Santiago, J. A et al., 2017)

A longitudinal study found that hypertension and diabetes were the most common comorbidities in patients with Parkinson's disease. (Santos García et al., 2017)

The most common comorbidities of Alzheimer's disease are hypertension (55.1%), depression (32.3%), diabetes mellitus (DM) (25.7%), and cerebrovascular disease (CVD) (22.7%). (Wang, JH et al., 2018)

In a prospective cohort study on lipids and Parkinson's disease risk founded a statistically significant association between a higher level of TC, LDL-C, triglyceride, and ApoB with a lower risk of PD, after adjusting for various potential confounders. We also found that patients with PD had persistently lower levels of TC, LDL-C, triglyceride, and ApoB, during the 20 years before diagnosis, compared with individuals that did not have PD. (Fang F et al., 2019) Also reported participants with higher lipids have lower risks for the development of Parkinson's disease. (Fang F et al., 2019) Where can we find that this data is consistent with the results of our study.

The development of new therapeutic strategies for AD

includes the repurposing of drugs currently used for the treatment of comorbidities. A better understanding of the influence of comorbidities on the pathogenesis of AD, and the medications used in its treatment, might allow better control of disease progression, and more effective pharmacotherapy. (Maciejewska K et al., 2021)

The prediction of the risk of Parkinson disease and Alzheimer's disease based on comorbidities is high, meaning that on the basis of other diseases we can predict and take preventive measures against these two diseases whose numbers are increasing. Recognizing and treating comorbidities can significantly improve quality of life and reduce the need for health care for people with Parkinson's and Alzheimer's diseases. Further studies are needed to explore the mechanisms linking these comorbidities to disease progression and to assess their impact on patients' quality of life.

REFERENCES

1. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 928-930.
2. Athauda, D., Evans, J., Wernick, A., Viridi, G., Choi, M. L., Lawton, M., Vijjaratnam, N., Girges, C., Ben-Shlomo, Y., Ismail, K., Morris, H., Grosset, D., Foltynie, T., & Gandhi, S. (2022). The impact of type 2 diabetes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 37(7), 1300-1311. <https://doi.org/10.1002/mds.29122>
3. Daniilidou, M., Erolu, F., Alanko, V., Goikolea, J., Latorre-Leal, M., Rodriguez-Rodriguez, P., Griffiths, W. J., Wang, Y., Pacciarini, M., Brinkmalm, A., Zetterberg, H., Blennow, K., Rosenberg, A., Bogdanovic, N., Winblad, B., Kivipelto, M., Ibhghi, D., Cedazo-Minguez, A., Maioli, S., & Matton, A. (2023). Alzheimer's disease biomarker profiling in a memory clinic cohort without common comorbidities. *Brain Communications*, 5(5). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad200>
4. Fang, F., Zhan, Y., Hammar, N., Shen, X., Wirdefeldt, K., Walldius, G., & Mariosa, D. (2019). Lipids, apolipoproteins, and the risk of Parkinson disease: A prospective cohort study and a Mendelian randomization analysis. *Circulation*, 140(12), 1037-1047. <https://doi.org/xxxxx>
5. GBD Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
6. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Murray ME, Tosakulwong N, Liesinger AM, Petrucelli L, Senjem ML, Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW (2014) TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 127, 811-824.
7. King, L. A., Priest, K. C., Nutt, J., Chen, Y., Chen, Z. Z., Melnick, M., & Horak, F. (2014). Comorbidity and functional mobility in persons with Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(11), 2152-2157. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.07.396>
8. Li, Z., Chen, X., He, W., Chen, H., & Chen, D. (2024). The causal effect of Alzheimer's disease and family history of Alzheimer's disease on non-ischemic cardiomyopathy and left ventricular structure and function: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Genetics*, 15, Article 1379865. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1379865>
9. Maciejewska, K., Czarnecka, K., & Szymański, P. (2021). A review of the mechanisms underlying selected comorbidities in Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 73(6), 1565-1581. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00293-5>
10. Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., Caviness, J. N., Shill, H. A., Sue, L. I., Ziabreva, I., Perry, E., Ballard, C. G., Aarsland, D., Walker, D. G., & Beach, T. G. (2009). Parkinson disease with dementia: Comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(3), 295-297. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4>
11. Santiago, J. A., Bottero, V., & Potashkin, J. A. (2017). Biological and clinical implications of comorbidities in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 394. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00394>
12. Simonet, C., Bestwick, J., Jitlal, M., Waters, S., Ben-Joseph, A., Marshall, C. R., Dobson, R., Marrium, S., Robson, J., Jacobs, B. M., Belete, D., Lees, A. J., Giovannoni, G., Cuzick, J., Schrag, A., & Noyce, A. J. (2022). Assessment of risk factors and early presentations of Parkinson disease in primary care in a diverse UK population. *JAMA Neurology*, 79(4), 359-369. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2022.0003>
13. Wang, J.-H., Wu, Y.-J., Tee, B. L., & Lo, R. Y. (2018). Medical comorbidity in Alzheimer's disease: A nested case-control study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(2), 773-781. <https://doi.org/10.3233/JAD-170786>

14. Wen, M.-C., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2016). Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: Insights from neuroimaging studies. *European Journal of Neurology*, 23(6), 1001-1019. <https://doi.org/10.1111/ene.13002>
15. Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, Hauw JJ (2002) Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol (Berl)* 103, 481-487.

КОРЕЛАЦИЈА НА СОЦИОДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ СО ПОЗИТИВЕН CAPTURE ТЕСТ ВО ИДЕНТИФИКУВАЊЕ НА ЛИЦА СО НЕДИЈАГНОСТИЦИРАНА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ ВО ПРИМАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

Катерина Ковачевиќ¹, Сашка Јаневска¹, Беким Исмаили², Катарина Ставриќ³, Ирена Кондова Топузовска⁴

¹ПЗУ, „Вита Катерина”, Скопје

²ПЗУ „Др.БЕКИМ-И”

³Центар за семејна медицина, Медицински Факултет, УКИМ, Скопје

⁴ЈЗУ УК за Инфективни болести и фебрилни состојби, Скопје, Медицински Факултет, УКИМ, Скопје

Адреса: ул.Орце Николов, бр.186 2/32, Скопје

Email: vitakaterina@gmail.com

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 29-36

АПСТРАКТ

Вовед: Македонија има висока преваленца на ХОББ (7.16%) и преваленца на пушење 46%. Недостапност на спирометрија во ПЗЗ, ограничени здравствени капацитети на СЗЗ, резултира со недијагностицирана ХОББ. Развиени се прашалници за идентификување на пациенти со ХОББ. Цел: Поврзаност на социодемографските карактеристики на пациентите со позитивен CAPTURE тест во детектирање на недијагностицирана ХОББ во ПЗЗ. Материјал и методи: Вклучени се 50 лица на возраст ≥ 40 години кои немаат респираторни симптоми. Пополнуваа социодемографски и CAPTURE прашалник. Резултатите од CAPTURE се споредуваа со спирометрија на СЗЗ. Резултати: Поканивме 89 лица, од нив 56% прифатија учество. Комплетно тестирани се 36% од испитаниците. CAPTURE тестот покажа сензитивност 100% (95% CI 2,50%-100%) и специфичност 60% (95% CI 32,29- 83.66%) споредено со спирометрија. Испитаниците од женски пол беа почесто застапени во групите со негативен и позитивен тест ($p=0.56$). Просечната возраст со позитивен и негативен тест беше слична (52.0 ± 8.7 vs 52.7 ± 7.2 години, $p=0.75$). Во етничката структура во двете групи доминираа Македонци (72% и 68%, соодветно, $p=0.75$). Испитаниците кои пушат, имаат изложеност на хемикалии и честички не покажаа поврзаност со CAPTURE тестот. Заклучок: Согласно добиените резултати, социо-демографските карактеристики на испитаниците не беа сигнификантно асоцирани со позитивен CAPTURE тест.

Клучни зборови: ХОББ, примарна здравствена заштита, прашалници, скрининг

ВОВЕД

Хроничната Опструктивна Белодробна Болест (ХОББ) е една од трите најчести причини за вкупниот морталитет на светско ниво [1]. Повеќе од 90% од смртните случаи потекнуваат од ниско и средно економски развиените земји.[2].Преваленцата на ХОББ изнесува од 5%-10%, поголема е кај мажите во споредба со жените и се зголемува со возраста.[3]

Во светски рамки, ХОББ е недијагностицирана. Најголемиот дел од податоците потекнуваат од развиените земји во светот а многу малку од земјите во развој. [4]

Причините за недијагностицирање на ХОББ се различни иако недостапност на спирометрија е една од водечките причини. Во развојот на ова заболување покрај одредени фактори (генетски) од страна на пациентот влијаат и фактори од животната средина како пушачкиот статус, изложеност на аерозагадување, едукациското ниво на населението, возраста. Доста често се наведува и ниската свест и незнање за болеста и нејзините компликации од страна на населението, но и ненавремено препознавање на пациенти со ризик за ХОББ од страна на лекарите, ограничени здравствени капацитети на примарно ниво на здравствена заштита. [5][6] Поради горенаведеното, ХОББ е класифицирана како важен јавен здравствен предизвик.

ХОББ е превентивно заболување и болест која се третира [7]. Матичниот лекар треба да постави сомневање за ХОББ кај секој пациент на возраст ≥ 40 години со диспнеја, хронична кашлица или екскреција на спутум, а притоа има историја на чести долно-респираторни инфекции и/или историја за експозиција на некои од ризик факторите кои се поврзуваат со појава на ова хронично заболување. Дефинитивна дијагноза се поставува со спирометрија, каде спирометриски критериуми за утврдување на ограничување на протокот на воздух после бронходилататорен тест останува фиксниот сооднос $FEV_1/FVC < 0.70$. [6][8]

Нашата земја припаѓа на групата земји со низок среден економски развој кои се соочуваат со висок морбидитет од ХОББ. Преваленца на ХОББ во Македонија е 7.16%. [9] Преваленцата на пушење, кој е еден од најважните ризик фактори за појава на ХОББ во Македонија е 46%. Исто така ризиците од загадениот воздух се особено високи. Хроничната обструктивна белодробна болест е трета најчеста причина за посета на амбулантата на

семејниот лекар, втора најчеста причина за упатување на секундарно ниво на здравствена заштита и е на прво место по број на хоспитализирани пациенти [10].

Горенаведените податоци беа мотив за спроведување на истражување за употреба на скрининг тест, прашалник CAPTURE кој се применува за Проценка на ХОББ во примарна заштита за идентификација на недијагностицирана респираторна болест и ризик за егзацербации (COPD Assesment in Primary care to identify Undiagnosed Respiratory Disease & Exacerbation Risk)

Цел: да се истражи поврзаноста на социодемографските карактеристики на испитаниците со позитивен CAPTURE тест во идентификување на недијагностициран ХОББ во примарна здравствена заштита кај возрасни пациенти ≥ 40 годишна возраст.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Испитувањето е спроведено во период на 3 месеци во 2024 година. Се одвива во ординација по семејна медицина на примарно ниво на здравствена заштита во Скопје. Поканата за учество во истражувањето е при посета на амбулантата за преглед или консултација, согласно поставените инклузии и ексклузии критериуми и потпишаа информирана согласност. Се вклучија 50 пациенти на возраст од ≥ 40 до 75 години.

Инклузии критериуми: лица ≥ 40 до 75 годишна возраст кои се јавуваат на преглед без присуство на респираторни тегоби, и лица кои потпишаа информирана согласност.

Ексклузии критериуми: лица со дијагностицирана ХОББ, пациенти со дијагностицирана астма, пациенти со когнитивни нарушувања и невролошки дегенеративни заболувања, лица кои не можат да изведат спирометрија, лица со контраиндикација за спирометрија, пациенти со акутна долно респираторна инфекција (АДРИ), бременост/доење, лица кои се преосетливи на салбутамол, пациенти кои нема да потпишат информирана согласност.

Истражувањето е дизајнирано по следниот протокол. На сите учесници најнапред им се мереше ТТ, ТВ, ИТМ, потоа пополнуваа социодемографски прашалник и CAPTURE прашалник. Социодемографскиот прашалник содржи 3 дела: демографски карактеристики (возраст, пол, етничка припадност, ИТМ, степен на образование, социолошки статус) дел

кој се однесува на пушачки навики (времетраење и интензитет на пушење), изложеност на ризик фактори (пареи на готвење, гориво од биомаса, пареи од разни материји, гасови и прашина) во домот, место на живеење и/или работното место) и дел за здравствената состојба на пациентот, заболувања и коморбидитети.

CAPTURE прашалникот е прашалник за проценка на ХОББ во примарна заштита за идентификација на недијагностицирана респираторна болест и ризик за егзацербации. Составен е од 5 прашања кои го проценуваат присуството или отсуството на симптоми (проблеми со дишењето и лесно заморување), изложеност на ризик и неодамнешна историја на акутни респираторни заболувања. Одговорите се сумираат и можеше да дадат резултат кој се движи од 0 (ако се одговори НЕ на сите 5 прашања) до 6 (ако се одговори ДА на сите прашања) и имале 2 респираторни настани во текот на изминатата година. Препорачан скор за идентификација на пациенти со ризик за ХОББ за CAPTURE прашалникот е cut-off скор ≥ 2 ; [11] кој укажува на потреба за понатамошна дијагностичка проценка за ХОББ. (Слика 1).

Сите испитаниците беа упатени на понатамошна проценка на секундарно ниво на здравствена заштита за изведба на спирометрија и се одредува форсиран експираторен волумен во прва секунда (FEV₁), форсиран витален капацитет (FVC) и сооднос FEV₁/FVC. Критериуми за утврдување на ограничување на протокот на воздух после бронходилататорен тест останува фиксниот сооднос FEV₁/FVC < 0.70. [7]

Собирање на податоци: Секој пациент има свое досие со идентификационен број кој ќе биде поврзан со неговиот образец за информативна согласност. Пристап до досието до завршување на студијата имаше само нивниот лекар. Податоците беа внесени во електронска база на податоци. После завршување на истражувањето податоците се прегледуваат и обработуваат од главниот истражувач и вклучен статистичар.

Статистичка анализа: Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23.0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли

се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк. За компарирање на квалитативните варијабли беа користени Chi-square и Fisher's exact test, за споредување на квантитативните варијабли беа користени Student t-test и Mann-Whitney U test. Се одреди индивидуално дијагностичката вредност на тестот CAPTURE. Анализата на поединечен индексен тест CAPTURE при дијагностицирање на ХОББ (потврдена со спирометрија) се истражуваше со прикажување табели 2x2 и пресметување на сензитивноста, специфичноста, позитивната предиктивна вредност и негативната предиктивна вредност, заедно со 95% CI. Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа поканети 89 лица, од нив 50 лица (56 %) се согласија да учествуваат во студијата. Од почетокот на студијата, 36 % од учесниците (16) го завршија истражувањето а 64 % (32) немаат контролен тест спирометрија. Сигнификантно има поголема застапеност на кандидати од градска средина 70 % споредено со кандидати кои живеат во село 30 %. Според етничката припадност поголема застапеност на Македонци 70 % во споредба со Албанци 28%. Доминираат лица од женскиот пол 64 % во споредба со машки пол 36 %. Средната старосна возраст на кандидатите е 52,4. Просечна вредност на ИТМ е 29,2, од нив 76% имаат ИТМ ≥ 25 .

Во однос на навики на пушење цигари и фактори на изложеност, 62% од испитаниците моментално пушат цигари или пушеле порано а 46 % се изложени секојдневно на дим од цигари во домовите. Изложеност на пареи од готвење пријавиле 28%, изложеност на гориво од биомаси 42% и на прашина 42% од испитаниците.

Во однос на здравствената состојба и присуство на заболувања, во испитуваната група доминираат испитаници со хипертензија 46 % споредно со испитаници кои имаат дијабет 18 %, анксиозност 16 % депресија 12 %.

Прашалникот CAPTURE детектирало испитаници со ризик за ХОББ со Cutt off скор ≥ 2 кај 50 % (25) Од нив 64 %, (16) се тестирани со контролен тест спирометрија. Резултатите од прашалникот CAPTURE споредни со

контролен тест спирометрија покажаа: ВП 1 (вистински позитивни) , ЛП (6) (лажно позитивни), ЛН 0 (лажно негативни) и ВН 9 (вистински негативни). (Табела 1).

Прашалникот покажа сензитивност 100% (95% CI 2,50%-100%) и специфичност 60% (95% CI 32,29- 83.66%) позитивна предиктивна вредност 14,29% (95% CI 8,23% - 23, 65%) негативна предиктивна вредност 100% (95% CI 66,37%-100,0%) и точност 62,50% (95% CI 35,43%-84,80%). (Табела 2).

Согласно добиените резултати, социо-демографските карактеристики на испитаниците не беа сигнификантно асоцирани со позитивен CAPTURE тест.

Испитаниците од женски пол беа почесто застапени во групите со негативен и позитивен тест ($p=0.56$). Просечната возраст на испитаниците со позитивен и негативен тест беше слична (52.0 ± 8.7 vs 52.7 ± 7.2 години, $p=0.75$). Испитаниците кои живеат во град беа почесто застапени во групите со позитивен и негативен тест ($p=0,76$). Во етничката структура во двете групи доминираа Македонци (72% и 68%, соодветно, $p=0.75$). Просечниот ВМI на испитаниците со позитивен и негативен тест ($p=0.1$) (Табела 3).

Согласно добиените резултати, пушачките навики на испитаниците и изложеноста на хемикалии и честички, испитаниците кои се моментално пушачи беа незначително повеќе присатни во групата со позитивен тест ($p=0,43$) како и испитаниците кои се изложени секојдневно на пушење ($p=0,3$). Испитаниците кои имаат изложеност на гориво од биомаса ($p=0.821$), пареи ($p=0.28$), гасови ($P=1.0$), прашина ($P=0.82$) не беа сигнификантно асоцирани со позитивен CAPTURE тест. (Табела 4).

Корелација на актуелната здравствена состојба на испитаниците, присатни заболувања и позитивен CAPTURE тест не покажаа сигнификантна поврзаност: кај испитаниците со дијабет во двете групи со негативен и позитивен тест резултатите беа слични ($p=1.0$), испитаниците со хипертензија беа незначително повеќе присатни во групата со позитивен тест ($p=0.395$) испитаниците со депресија незначително повеќе во групата со позитивен тест во споредба со негативен тест ($p=0.189$), лицата со анксиозност беа незначително повеќе присатни во групата со позитивен тест ($p=0.247$). (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Во оваа пресечна студија ја истражувавме поврзаноста на социодемографските карактеристики на испитаниците со позитивен CAPTURE тест во идентификување на недијагностициран ХОББ во примарна здравствена заштита кај возрасни пациенти ≥ 40 годишна возраст.

Влијанието на надворешната и внатрешната средина се повеќе се препознаваат како главен фактор кој влијае и придонесува на појава на респираторните заболувања. Според податоците објавени во Европската Lung White Book во делот Б, која ги разгледува и опишува главните ризик фактори за респираторни заболување, пушењето, еколошките и професионалните агенсии, укажува на влијанието на епидемијата на пушење на појавата на епидемија на ХОББ [3]. Иако повеќето од овие карактеристики на населението се фактори асоцирани со зголемен ризик за ХОББ, во нашето истражување резултатите покажаа дека не постои нивна асоцираност со позитивен CAPTURE тест.

Развиени се повеќе скрининг тестови за да се идентификуваат пациенти со недијагностицирана ХОББ вклучувајќи прашалници и уреди за мерење на проток на воздух. [11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19]. Сепак не постои консензус за оптимален тест или комбинација на тестови што треба да се користат за активно пребарување на случаеви во примарна заштита [20]. Студиите кои ја истражуваат точноста на скрининг тестови главно се спроведуваат во високоразвиени земји и не е познато дали примената на овие тестови кај нас ќе биде слична, бидејќи тежината на недијагностицирана болест, присуството на коморбидитети и други социокултуролошки карактеристики се разликуваат од високоразвиените земји.

Студијата на Кош покажала рано детектирање на случаеви со ХОББ со примена на прашалник и претставува брз и економичен пристап во идентификување на овие ризични лица за понатамошно дефинитивно тестирање со спирометрија и соодветен третман во Кина [21].

Препорачан скор за идентификација на пациенти со ризик за ХОББ за CAPTURE прашалникот е cut-off скор ≥ 2 ; [11] кој укажуваа на потреба за понатамошна дијагностичка проценка за ХОББ. Резултатите од прашалникот се движат од 0 до 6, а поголем резултат претставува поголема респираторна изложеност,

симптоми или акутни респираторни заболувања. Споредено со студијата на Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al, во која се истражуваше точноста на алатката CAPTURE во САД, позитивен резултат од скрининг бил дефиниран како (1ва група) резултат на прашалникот CAPTURE од 5 или 6 или (2ра група) резултат од прашалникот од 2, 3 или 4 со PEFr помала од 350 L/min за мажи или помала од 250 L/min за жени. Во оваа пресечна студија на примерок од 4325 пациенти алатката CAPTURE покажала сензитивност од 48,2% и специфичност од 88,6% за откривање на клинички значајна ХОББ [22]. Резултатите од нашето истражување покажаа висока сензитивност од 100%, специфичност 60% (95% CI 32,29- 83.66%) на примерок од 50 испитаници.

Споредено со резултатите од студијата на Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al, и Leidy NK, Martinez FJ et al, сензитивноста и специфичноста на CAPTURE тестот е поголема кога се користи во комбинација со PeakFlow метар. [22] [23].

Во Бразил спроведена е пресечна студија која ја истражува прецизноста на тестовите за скрининг меѓу пациенти на возраст ≥ 40 години кои имаат хипертензија за да се идентификува оптималниот скрининг тест/или комбинации на скрининг тестови за откривање на недијагностицирана ХОББ. Хипертензијата често коегзистира со ХОББ поради присуство на ризик фактор, пушење цигари кој асоцира зголемен ризик за ХТА и ХОББ. Во нашата студија резултатите не покажаа значителна поврзаност на испитаниците кои имаа хипертензија со позитивен CAPTURE тест[24]

ЗАКЛУЧОК

Индивидуални тестови за скрининг за ХОББ покажуваат помала сензитивност и специфичност во споредба со комбинирани тестови за детектирање на недијагностицирана ХОББ кои покрај прашалник користат и уред за мерење на проток на воздух, микроспирометар и/ или Peak Flow метар.

Се детектираше потреба за едукација на населението и подобрување на знаењата за ХОББ и нејзините компликации од страна на населението и подобрување на здравствени капацитети (спирометрија) на секундарно ниво на здравствена заштита.

Резултатите не покажаа значајна корелација на социодемографски карактеристики со позитивен

CAPTURE тест во идентификување на лица со недијагностицирана хронична обструктивна белодробна болест во примарна здравствена заштита. Потребно е исполнување на целиот протокол на студијата за да се оптимизираат перформансите на прашалникот CAPTURE како алатката за скрининг за хронична обструктивна белодробна болест и да се разбере дали неговата употреба влијае на клиничките резултати.

ПРИЛОЗИ

Слика 1 : Прашалник за проценка на Хронична Обструктивна Белодробна Болест во примарна заштита за идентификација на недијагностицирана респираторна болест и ризик за егзацербации CAPTURE

Табела 1: Точност на Capture тест

capture	спирометрија		ВКУПНО
	+	-	
+	1	6	7
-	0	9	9
вкупно	1	15	16

Табела 2: Сензитивност и Специфичност на CAPTURE тест

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	100.00%	2.50% to 100.00%
Specificity	60.00%	32.29% to 83.66%
Positive Predictive Value (*)	14.29%	8.23% to 23.65%
Negative Predictive Value (*)	100.00%	66.37% to 100.00%
Accuracy (*)	62.50%	35.43% to 84.80%

Табела 3: Социодемографски карактеристики на учесници во истражувањето

Варијабла < 2 n (%)		CAPTURE		p-level
		≥ 2 n (%)		
пол	Женски	15 (60)	17 (68)	X ² =0.35 p=0.56
	Машки	10 (40)	8 (32)	
возраст	mean ± SD	52.0 ± 8.7	52.7 ± 7.2	t=0.31 p=0.75
	min- max	40 - 73	42 - 69	
етникум	Македонец-ка	18 (72)	17 (68)	Fisher's exact test p=0.75
	Албанец-ка	6 (24)	8 (32)	
	Србин-ка	1 (4)	0	
BMI	mean ± SD	28.03 ± 4.2	30.42 ± 5.8	t=1.7 p=0.1
	min- max	21.6 - 34.9	20.7 - 43.3	
Образование	основно	5 (20)	8 (32)	Fisher's exact test p=0.49
	средно	10 (40)	5 (20)	
	факултет	7 (28)	8 (32)	
	докторски	3 (12)	4 (16)	
Брачна состојба	Никогаш не сум бил во брак	3 (12)	1 (4)	Fisher's exact test p=0.6
	Во брак или живеам со партнерка	22 (88)	24 (96)	
Место на живеење	град	18 (72)	17 (68)	X ² =0.1 p=0.76
	село	7 (28)	8 (32)	
Објект на живеење	Станбена зграда	12 (48)	12 (48)	
	Куќа	13 (52)	13 (52)	

X² (Chi-square test); t(Student t-test)

Табела 4: Карактеристики на учесници во истражувањето -изложеност на загадувачи

Варијабла < 2 n (%)		CAPTURE		p-level
		≥ 2 n (%)		
пушење	Моментално пушач	8 (32)	12 (48)	X ² =1.7 p=0.43
	Никогаш не сум пушел	10 (40)	9 (36)	
	Поранешен пушач	7 (28)	4 (16)	
Домашно пушење	Секој ден	9 (36)	14 (56)	Fisher's exact test P=0.3
	Помалку од месечно	5 (20)	5 (20)	
	Никогаш	7 (28)	3 (12)	
	Месечно	2 (8)	2 (8)	
	неделно	2 (8)	1 (4)	
Година на редовно пушење	mean ± SD	52.25 ± 42.9	46.83 ± 40.6	Z=0.41 p=0.68
	min- max	0 - 102	0 - 102	
	median (IQR)	20 (18 - 102)	19 (18 - 102)	
Пареи за готвење	Не никогаш	18 (72)	18 (72)	Fisher's exact test P=0.28
	Да, моментално	3 (12)	6 (24)	
	Да, во минатото	4 (16)	1 (4)	
Гориво од биомаса	Не никогаш	15 (60)	13 (52)	X ² =0.4 p=0.821
	Да, моментално	3 (12)	3 (12)	
	Да, во минатото	7 (28)	9 (36)	
Пареи од разни материјали	Не никогаш	24 (96)	23 (92)	Fisher's exact test p=0.28
	Да, во минатото	0	2 (8)	
	Да, моментално	1 (4)	0	
Гасови	Не никогаш	21 (84)	22 (88)	Fisher's exact test P=1.0
	Да, во минатото	2 (8)	2 (8)	
	Да, моментално	2 (8)	1 (4)	
Прашина	Не никогаш	14 (56)	15 (60)	Fisher's exact test P=0.82
	Да, моментално	10 (40)	8 (32)	
	Да, во минатото	1 (4)	2 (8)	
Година на изложување	mean ± SD	30.9± 31.5	34.1± 26.9	Z=0.9 p=0.34
	min- max	0 - 101	0 - 101	
	median (IQR)	19 (10 - 40)	25 (16 - 51.5)	
оцак/ издувен ситем	да	16 (64)	18 (72)	Fisher's exact test P=0.66
	не	7 (28)	7 (28)	
	/	2 (8)	0	

X² (Chi-square test);Z (Mann-Whitney test)

Табела 5: Карактеристики на учесници во истражувањето – присуство на болести

варијабла	CAPTURE		p-level
	< 2 n (%)	≥ 2 n (%)	
Дијабет	4 (16)	5 (20)	Fisher's exact test p=1.0
Висок крвен притисок	10 (40)	13 (52)	X ² =0.72 p=0.395
Коронарна срцева болест / Ангина / Срцев Удар	1 (4)	1 (4)	
Алергија на нос	3 (12)	5 (20)	Fisher's exact test p=0.702
Алергија на кожа	1 (4)	5 (20)	Fisher's exact test p=0.189
Алергија на убој од инсекти	1 (4)	2 (8)	Fisher's exact test p=1.0
Туберкулоза	0	1 (4)	Fisher's exact test p=1.0
Осетоартрит	1 (4)	1 (4)	
Остепороза	1 (4)	1 (4)	
Депресија	1 (4)	5 (20)	Fisher's exact test p=0.189
Анксиозност	2 (8)	6 (24)	Fisher's exact test p=0.247
Егзем	1 (4)	4 (16)	Fisher's exact test p=0.349

X² (Chi-square test)

ЛИТЕРАТУРА

- López-Campos, J.L., et al. "Global burden of COPD". 2016. *Respirology*. 21(1), 14-23. doi: 10.1111/resp.12660. PMID: 26494423.
- Siddharthan, T., et al. "A Novel Case-Finding Instrument for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Country Settings". *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 3(15), 2769-2777 (2020). doi: 10.2147/COPD.S268076. PMID: 33173289; PMCID: PMC7648534
- Gibson, G.J., et al. "Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book". *European Respiratory Journal*. 42(3), 559-63. doi: 10.1183/09031936.00105513. PMID: 24000245.
- Ho, T., et al. "Under and over-dianosis of COPD: a global perspective". *Breathe (Sheff)*.15(1), 24-35 (2019). doi: 10.1183/20734735.0346-2018
- López-Campos, J.L., et al. "Global burden of COPD". *Respirology* 21, 14-23 (2016). doi: https://doi.org/10.1111/resp.12666
- Ho, T., et al. "Under and over-dianosis of COPD: a global

- perspective". *Breathe (Sheff)*.15(1), 24-35 (2019). doi: 10.1183/20734735.0346-2018
- GOLD. *Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD*. (2022)
- National Institute for Health and Care Excellence. *COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. NICE Guidel [NG168]. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng168/chapter/4-Modifications-to-usual-care-and-service-delivery>
- Primary health care organization, performance and quality in North Macedonia (2019) <https://www.euro.who.int/en/countries/north-macedonia/publications/more-publications/primary-health-care-organization,-performance-and-quality-in-north-macedonia-2019>
- Tino Marti Joan Tello, Primary health care organization, performance and quality in North Macedonia (2019) <https://www.euro.who.int/en/countries/north-macedonia/publications/more-publications/primary-health-care-organization,-performance-and-quality-in-north-macedonia-2019>
- Martinez, F.J., et al. "A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 195, 748-756 (2017). doi: 10.1164/rccm.201603-0622OC
- Price, D.B., et al. "Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers". *Respiration*. 73, 285-295 (2006). doi: 10.1159/000090142
- Frith, P., et al. "Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6 in primary care". *Primary Care Respiratory Journal* 20, 190-198 (2011). doi: 10.4104/pcrj.2011.00040
- Represas-Represas, C., et al. "Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Validity and Reliability of a Portable Device in Non-Specialized Healthcare Settings". *PLoS ONE*11, (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0145571
- Ronaldson, S.J., et al. "Determining the optimal approach to identifying individuals with chronic obstructive pulmonary disease: The DOC study". *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 24, 487-495 (2018).
- Martinez, F.J., et al. "Development and initial validation of a self-scored COPD population screener questionnaire (COPD-PS)". *COPD*. 5, 85-95 (2008).
- Jackson, H., Hubbard. R., "Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey". *BMJ* 327, 653-654 (2003).

18. Dickens, A.P., et al. "Accuracy of vitalograph lung monitor as a screening test for COPD in primary care". *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 30(1), 2 (2020) doi: 10.1038/s41533-019-0158-2
19. Leidy, N.K., et al. "Can CAPTURE be used to identify undiagnosed patients with mild-to-moderate COPD likely to benefit from treatment?". *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13, 1901-1912 (2018).
20. Haroon, S., et al. "Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis". *BMJ Open* 5, e008133 (2015). doi: 10.1136/bmjopen-2015-008133.
21. Koch, M., et al. "Characteristics and health burden of the undiagnosed population at risk of chronic obstructive pulmonary disease in China". *BMC Public Health* 19, 1727 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-8071-8>
22. Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative Accuracy of the CAPTURE Tool for Identifying Chronic Obstructive Pulmonary Disease in US Primary Care Settings. *JAMA*. 2023;329(6):490-501. doi:10.1001/jama.2023.0128
23. Leidy NK, Martinez FJ, Malley KG, Mannino DM, Han MK, Bacci ED, Brown RW, Houfek JF, Labaki WW, Make BJ, Meldrum CA, Quezada W, Rennard S, Thomashow B, Yawn BP. Can CAPTURE be used to identify undiagnosed patients with mild-to-moderate COPD likely to benefit from treatment? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Jun 13;13:1901-1912. doi: 10.2147/COPD.S152226. PMID: 29942123; PMCID: PMC6005334.
24. Martins, S. M., et al. "Accuracy and economic evaluation of different screening tests and their combinations for undiagnosed COPD among people with hypertension in Brazil." *NPJ Primary Care*

COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOHISTOLOGICAL RESULTS FROM PROSTATE BIOPSY SAMPLES AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS – OUR EXPERIENCES

Minev I^{1,2}, Ivcev J^{1,2}, Markovski D^{1,3}, Izairi A^{1,2}, Stojkovski V¹

¹City General Hospital 8th of September Skopje, Republic of North Macedonia

²Faculty of Medical Sciences, University Goce Delcev Stip

³Medical Faculty, Saint Cyril and Methodius University, Skopje

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 37-44

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of prostate cancer has seen significant advancements in recent decades, primarily due to the increased accuracy of diagnostic tools and histopathological techniques. Among these, prostate biopsies and specimens from radical prostatectomies play key roles in the diagnosis, staging, and treatment of prostate cancer (Ca) (1). This paper focuses on a comparative analysis of the pathohistological results obtained from prostate biopsy samples and specimens after radical prostatectomy, explaining their differences and implications for clinical practice.

Prostate cancer remains one of the most common malignancies among men worldwide. Early detection and accurate histopathological analysis are crucial for effective treatment and improving patient outcomes. Prostate biopsy, often guided by ultrasound, is the standard diagnostic procedure for detecting prostate cancer. However, it provides limited tissue samples that often fail to represent the full extent of the tumor or its heterogeneity. Compared to this, specimens from radical prostatectomies, obtained after the surgical removal of the prostate gland, offer a clearer picture of the malignancy's characteristics by determining tumor size and location, the degree of invasiveness, and the status of surgical margins (2).

Materials and Methods: The study includes 105 patients who underwent TRUS (transrectal ultrasound-guided prostate biopsy) at the Urology Department of the General Hospital "8th September" in Skopje over a three-year period (from early 2021 to the first half of 2024). The biopsy samples were processed and analyzed at the Pathohistology Department. After confirming prostate cancer, patients underwent surgical treatment—radical prostatectomy (open or laparoscopic)—and the specimens obtained during the operation were analyzed again at the same Pathohistology Department in the General Hospital "8th September" in Skopje.

Demographic data, serum PSA levels, prostate size, pathological stage, and malignancy grade were recorded. The data obtained from the study were statistically analyzed and presented using mean values, percentages, tables, and graphs.

Objectives: To determine the pathohistological characteristics of TRUS biopsy samples to make informed decisions regarding surgical or conservative treatment for prostate cancer. Comparative analysis of pathohistological findings and differences between Gleason Scores from prostate biopsy samples and radical prostatectomy specimens. Identifying the most common pathohistological characteristics of prostate cancer as predictive factors for determining appropriate postoperative treatment.

Results: Out of the 105 patients included in the study, 50 patients (48%) showed identical pathohistological findings (Gleason Score) in both the biopsy and radical prostatectomy specimens. However, in 55 patients (52%), there was a significant difference, with the Gleason Score from radical prostatectomy specimens being higher in most cases.

Conclusion:

The comparative analysis of pathohistological results from prostate biopsy samples and radical prostatectomy

specimens highlights the complementary nature of these diagnostic methods. While biopsies are indispensable for initial diagnosis and treatment planning, radical prostatectomy specimens provide a definitive pathological assessment, offering insights that guide postoperative monitoring and long-term care.

Understanding the advantages and limitations of each method is crucial for optimizing patient outcomes. Future advancements in imaging diagnostics, molecular diagnostics, and artificial intelligence are expected to bridge the gap between biopsy and prostatectomy findings, enhancing the precision of prostate cancer diagnosis and treatment.

INTRODUCTION

The diagnosis of prostate cancer has seen significant advancements in recent decades, primarily due to the increased accuracy of diagnostic tools and histopathological techniques. Among these, prostate biopsies and specimens from radical prostatectomies play key roles in the diagnosis, staging, and treatment of prostate cancer (Ca) (1). This paper focuses on a comparative analysis of the pathohistological results obtained from prostate biopsy samples and specimens after radical prostatectomy, explaining their differences and implications for clinical practice.

Prostate cancer remains one of the most common malignancies among men worldwide. Early detection and accurate histopathological analysis are crucial for effective treatment and improving patient outcomes. Prostate biopsy, often guided by ultrasound, is the standard diagnostic procedure for detecting prostate cancer. However, it provides limited tissue samples that often fail to represent the full extent of the tumor or its heterogeneity. Compared to this, specimens from radical prostatectomies, obtained after the surgical removal of the prostate gland, offer a clearer picture of the malignancy's characteristics by determining tumor size and location, the degree of invasiveness, and the status of surgical margins (2).

Materials and Methods:

The study includes 105 patients who underwent TRUS (transrectal ultrasound-guided prostate biopsy) at the Urology Department of the General Hospital "8th September" in Skopje over a three-year period (from early 2021 to the first half of 2024). The biopsy samples were processed and analyzed at the Pathohistology Department. After confirming prostate cancer, patients underwent surgical treatment—radical prostatectomy (open or laparoscopic)—and the specimens obtained during the operation were analyzed again at the same Pathohistology Department in the General Hospital "8th

September" in Skopje.

Demographic data, serum PSA levels, prostate size, pathological stage, and malignancy grade were recorded. The data obtained from the study were statistically analyzed and presented using mean values, percentages, tables, and graphs.

OBJECTIVES

- To determine the pathohistological characteristics of TRUS biopsy samples to make informed decisions regarding surgical or conservative treatment for prostate cancer.
- Comparative analysis of pathohistological findings and differences between Gleason Scores from prostate biopsy samples and radical prostatectomy specimens.
- Identifying the most common pathohistological characteristics of prostate cancer as predictive factors for determining appropriate postoperative treatment.

DISCUSSION

Prostate biopsy is a minimally invasive procedure that allows for the collection of tissue samples for pathohistological analysis. In contrast, radical prostatectomy involves the surgical removal of the entire prostate, enabling a complete and precise assessment of the pathological characteristics of the carcinoma. This analysis explores the differences and similarities in the pathohistological findings obtained through these two approaches, with a particular focus on the Gleason Score as an indicator of tumor aggressiveness.

The Gleason Score is a grading system used to evaluate the aggressiveness of prostate cancer (Ca) by examining the pattern of cancer cells in prostate biopsy or surgical specimens. This score is essential for determining the prognosis and treatment options for patients with prostate cancer.

Gleason

Pattern:

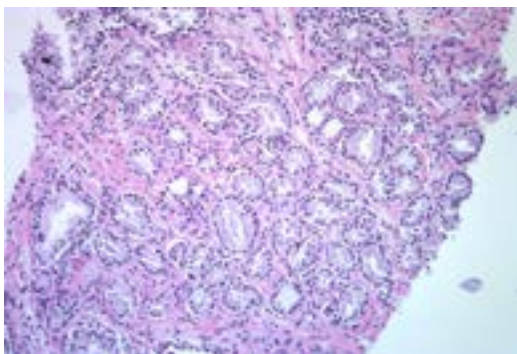
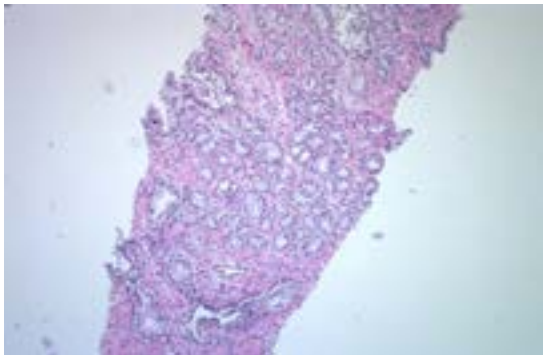
Prostate cancer cells are graded based on how closely they resemble normal prostate tissue. Scores range from 1 to 5, where 1 indicates the least abnormal tissue and 5 indicates the most abnormal. Pathologists examine the most common and second most common patterns of cancer cells and assign a grade to each.

Gleason Score: The final score is the sum of these two grades. For example, if the most common pattern is graded as 3 and the second most common as 4, the Gleason Score would be 7 (3+4). Scores typically range from 6 to 10, with higher scores indicating more aggressive cancer:

- 6 or less: Low-grade Ca (well-differentiated)
- 7: Intermediate-grade Ca (further divided into 3+4 or 4+3) (moderately differentiated)
- 8-10: High-grade Ca (poorly differentiated—highly invasive)

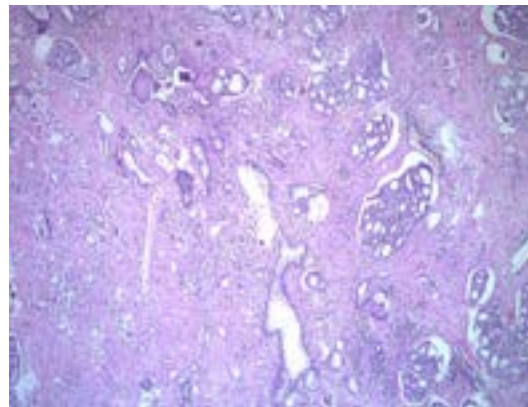
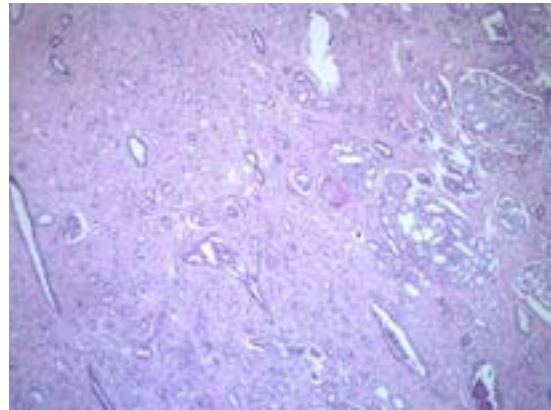
Significance: The Gleason Score helps physicians predict the aggressiveness of the cancer and guide treatment decisions. A higher Gleason Score indicates a more aggressive cancer requiring more intensive treatment, while a lower score usually suggests a less aggressive form of the disease.

Understanding the Gleason Score is crucial for both clinicians and patients when planning treatment strategies, whether surgery, radiation, or other therapies.



(Example 1. Specimen from prostate biopsy) There are

areas of varying extent with a neoplastic proliferation of malignant epithelial neoplasm with characteristics of acinar prostate cancer and a histoarchitectural appearance of Gleason score 3+3.



(Example 2. Specimen from radical prostatectomy) There is a dense fibromuscular prostate stroma with hyperplastic glandular formations, among which focal and diffuse accumulations of hyperchromatic oval cells with prominent nucleoli are observed, irregularly arranged in nests, sheets, small acinar formations, and individual cells. In some areas, glandular formations with fenestrations in the lumen are observed. The finding corresponds to a Gleason score of 3+4.

Pathohistological Evaluation of Prostate Biopsies: Prostate biopsies are usually performed under ultrasound or magnetic resonance (MRI) guidance. During this procedure, multiple cores are taken from different zones of the prostate. Key parameters assessed in biopsy samples include:

Gleason Scale: Provides critical information on tumor aggressiveness.

Tumor Volume: The percentage of cores involved and the extent of tumor invasion in each core.

Perineural Invasion (PNI): The presence of cancerous cells

around nerves, which may indicate a higher likelihood of extraprostatic extension.

Although prostate biopsies are indispensable for initial diagnosis, their limitations include sampling errors, underestimation of tumor grade, and inability to detect multifocal disease.

Pathohistological Evaluation of Radical Prostatectomy Specimens: Radical prostatectomy specimens provide a comprehensive evaluation of the prostate gland. The entire organ is sectioned and analyzed, allowing pathologists to assess:

Extent and Staging of Tumor: The anatomical extent of the tumor, including extraprostatic extension and seminal vesicle invasion.

Surgical Margins: Presence or absence of cancer cells at the surgical margins indicates the completeness of tumor resection.

Lymph Node Involvement: When lymphadenectomy is performed, lymph node involvement can be assessed.

Final Gleason Score: The larger tissue volume allows for a more accurate determination of the Gleason Score.

Radical prostatectomy specimens often reveal additional pathological features not identified in biopsy samples, such as higher tumor grade, multifocality, or invasion of adjacent structures.

Similarities and Differences: Many studies have investigated the similarity between biopsy findings and radical prostatectomy specimens. Key conclusions include:

Gleason Scale Similarities: While biopsies provide an initial Gleason Score, discrepancies often occur. Upgrading (assigning a higher Gleason Score) or downgrading (assigning a lower Gleason Score) happens in a significant proportion of cases when comparing biopsies to prostatectomy specimens. Upgrading is more common and has implications for treatment planning.

Tumor Volume: Biopsies tend to underestimate the true tumor volume due to limited sampling, while radical prostatectomy specimens provide a more accurate assessment of tumor extent.

Multifocal Disease: Multifocality is a common feature of prostate cancer. Biopsies may miss secondary or tertiary cancer foci, which are often detected in prostatectomy specimens.

Extraprostatic Extension and Margins: Biopsies cannot reliably determine the status of extraprostatic extension or surgical margins, which are crucial for prognosis and postoperative follow-up.

Clinical Implications The differences between biopsy findings and prostatectomy specimens have significant clinical implications:

Risk Stratification: Accurate grading and staging are essential for stratifying patients into risk categories, guiding decisions on treatment such as active surveillance, surgery, or radiotherapy.

Treatment Planning: Underestimation of tumor grade or extent in biopsies may lead to undertreatment, while overestimation can result in overtreatment.

Prognosis: Pathological findings from radical prostatectomy specimens provide a clearer prognosis, aiding in predicting recurrence and long-term outcomes.

Research and Biomarkers: Comprehensive pathological analysis of prostatectomy specimens contributes to the identification of new biomarkers and understanding tumor biology.

Advantages and Limitations of Each Method

Prostate Biopsy: Advantages: Minimally invasive, diagnostic utility, suitable for repeated sampling.

Limitations: Sampling errors, underestimation of grade and volume, inability to assess extraprostatic extension.

Radical Prostatectomy: Advantages: Complete pathological evaluation, precise staging, and prognostic insights.

Limitations: Invasive procedure, associated with morbidity, and limited applicability in patients unsuitable for surgery.

RESULTS

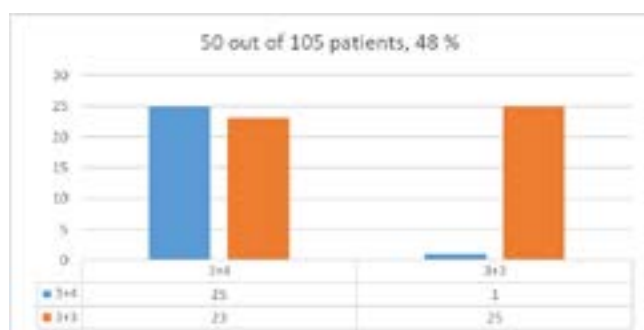
Among the 105 patients included in the study, 50 patients (48%) had identical pathohistological results (Gleason Score) from both biopsy and radical prostatectomy specimens. However, in 55 patients (52%), there were significant differences, with the Gleason Score from radical prostatectomy specimens being higher in most cases.

No.	Patient ID	Gleason score biopsy	G.S radical prostatectomy	PSA before procedures
1	97298	3+4	3+3	5.5
2	111159	3+3	3+4	152.0
3	35200	3+4	4+3	7.84
4	103723	3+4	4+3	17.8
5	153539	3+4	4+3	9.32
6	103968	3+4	4+3	94
7	343248	3+3	3+3	5
8	203856	3+3	4+3	9.63
9	239588	3+3	3+3	17
10	40562	3+3	3+3	10.6
11	199034	3+3	3+3	8.6
12	80060	4+3	4+5	24
13	419261	3+3	3+3	10
14	130892	3+3	3+3	9.5
15	413506	3+3	3+4	12.94
16	370395	3+3	3+3	11.4
17	295961	3+3	3+3	13.5
18	416004	3+3	3+4	7.8
19	419288	3+3	3+4	8.9
20	25941	3+3	3+4	4.09
21	143685	3+4	3+4	15
22	350431	3+4	3+4	9.34
23	421396	3+3	3+4	14.82
24	239986	3+4	3+4	7.18
25	221989	3+4	4+3	37
26	171952	3+3	3+3	4.28
27	191820	3+3	4+3	8.15
28	212284	3+3	3+4	8.67
29	161609	3+3	3+4	14
30	210216	3+3	3+3	6.1
31	434611	3+3	3+3	7.5
32	380407	3+4	3+4	5.8
33	430677	3+3	3+3	5.5
34	131954	3+3	4+3	11.9
35	378405	3+4	4+3	12+3
36	221353	3+4	4+3	6.4
37	425026	3+4	3+4	7.77
38	191296	3+4	3+4	8.4
39	441412	3+4	3+4	12.3
40	459798	3+4	4+3	26
41	457316	3+4	4+3	15.3
42	373505	3+4	4+3	14
43	455327	3+4	3+4	25.9
44	121439	3+3	4+3	4.47
45	454599	3+3	3+4	20
46	459941	3+3	3+3	5.63
47	460399	3+3	3+3	4.27

48	309223	3+3	3+3	6.87
49	466943	3+4	3+4	25.6
50	468340	3+3	3+4	14.2
51	465590	3+3	3+3	11.17
52	134752	3+3	3+3	6.3
53	26866	3+3	3+4	8.5
54	469198	3+4	4+3	9.2
55	143120	3+3	3+3	7.83
56	191876	3+3	3+4	14.6
57	421356	3+4	3+4	6.72
58	53377	3+3	3+3	4.69
59	81884	3+4	4+3	46
60	441863	3+4	3+4	12
61	242220	3+4	3+4	13.53
62	329296	3+3	3+4	12.2
63	148031	3+4	4+5	16.9
64	449737	3+3	3+3	8.61
65	448373	3+3	3+4	8.3
66	448426	3+4	4+3	19.1
67	450773	3+4	4+3	11.2
68	445900	3+4	3+4	7.6
69	63284	3+4	3+4	12
70	451461	3+4	4+5	19.2
71	451921	3+4	4+4	11
72	445082	3+3	3+4	21.5
73	166706	3+4	3+4	8.6
74	65478	3+3	3+4	23.03
75	127769	3+4	3+4	7.6
76	22799	3+4	4+5	15
77	444915	3+3	3+4	12.8
78	199662	3+4	4+5	23.9
79	463149	3+4	3+5	18.9
80	461488	3+3	3+4	6.9
81	122940	3+4	4+3	17.4
82	475257	3+4	4+3	55
83	410987	3+3	3+3	7.4
84	470964	3+3	3+4	8.13
85	397186	3+4	4+3	10.6
86	466707	3+3	3+4	17.00
87	456533	3+4	3+4	30.07
88	473582	3+3	3+3	5.31
89	480667	3+4	3+4	9.35
90	476684	3+4	3+4	5.13
91	228709	3+3	3+4	6.01
92	483279	3+4	3+4	8.5
93	479671	4+3	4+5	28
94	51177	3+4	3+4	17.5

95	481212	3+4	4+5	11.7
96	131333	3+4	4+5	34.3
97	476344	3+3	3+4	12
98	88610	3+3	3+3	11
99	851	3+3	3+3	8.32
100	484919	3+3	3+4	6.12
101	483991	3+4	3+4	25
102	100459	3+4	3+4	4.6
103	488818	3+4	3+4	12.5
104	450097	3+4	3+4	4.9
105	491283	3+3	3+3	5.4

The same result in both columns was observed in 50 out of a total of 105 patients, or 48%.



Gleason score biopsy & G.S radical prostatectomy	
	3+3 ; 3+4
Patients with the same result	50
Total number of patients	105
% Participation	47,6%



PSA findings

PSA before procedures			
Result	od 4 do 10	od 10,1 do 20	nad 20
Total number of patients	51	38	16
	105	105	105
% Participation	48,6%	36,2%	15,2%



CONCLUSION

The comparative analysis of histopathological results from prostate biopsy samples and radical prostatectomy specimens highlights the complementary nature of these diagnostic methods. While biopsies are indispensable for initial diagnosis and treatment planning, radical prostatectomy specimens provide definitive pathological evaluation, offering insights that guide postoperative follow-up and long-term care.

Understanding the strengths and limitations of each method is crucial for optimizing patient outcomes. Future advancements in imaging diagnostics, molecular diagnostics, and artificial intelligence are expected to bridge the gap between biopsy and prostatectomy findings, enhancing the precision of prostate cancer diagnosis and treatment.

Recommendations for Improvement:

- Utilizing MRI-guided biopsies for better representativeness.
- Adopting “Fusion Imaging” biopsy as a routine diagnostic procedure.
- Increasing the number of samples taken during biopsy.
- Advancing histopathological techniques for analysis.

Future research should focus on developing non-invasive methods with greater accuracy, which will help improve clinical practice and optimize prostate cancer treatment (24)(25).

LITERATURE

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2021;79:243–62.
2. Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int.* 2011;108:E202–10.
3. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. ISUP grading workshop panel members. The 2019 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44:e87–99.
4. Wenzel M, Würnschimmel C, Chierigo F, Mori K, Tian Z, Terrone C, et al. Pattern of Biopsy Gleason grade group 5 (4 + 5 vs 5 + 4 vs 5 + 5) predicts survival after radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *Eur Urol Focus.* 2022;8:710–7.
5. Wenzel M, Würnschimmel C, Chierigo F, Flammia RS, Tian Z, Shariat SF, et al. Nomogram predicting downgrading in national comprehensive cancer network high-risk prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2022;8:1133–40.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. Grading committee. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:244–52.
7. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer.* 2009;115:2388–99.
8. Diamand R, Oderda M, Al Hajj Obeid W, Albisinni S, Van Velthoven R, Fasolis G, et al. A multicentric study on accurate grading of prostate cancer with systematic and MRI/US fusion targeted biopsies: comparison with final histopathology after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2019;37:2109–17.
9. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehrli-vand S, Gomella PT, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N. Engl J Med.* 2020;382:917–28.
10. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, et al. Concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology in the era of targeted biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020;3:10–20.
11. Miller J, Perumalla C, Heap G. Complications of transrectal versus transperineal prostate biopsy. *ANZ J Surg.* 2005;75:48–50.
12. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol.* 2012;61:1110–4.
13. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, et al. Sepsis and “superbugs”: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* 2014;114:384–8.
14. Zattoni F, Marra G, Kasivisvanathan V, Grummet J, Nandurkar R, Ploussard G, et al. The detection of prostate cancer with magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies is superior with the transperineal vs the transrectal approach. a European association of urology-young academic urologists prostate cancer working group multi-institutional study. *J Urol.* 2022;208:830–7.
15. Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, Kallidonis P, Nagele U, Tokas T. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided transperineal versus magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided transrectal prostate biopsy-a systematic review. *Eur Urol Oncol.* 2021;4:904–13.
16. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol.* 2019;76:340–51.
17. de Rooij M, Israël B, Tammers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists’ training. *Eur Radio.* 2020;30:5404–16.
18. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2019;75:582–90.
19. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate can-

- cer: AUA/ASTRO/SUO guideline. part I: risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol.* 2018;199:683–90.
20. Qu LG, Al-Shawi M, Howard T, Papa N, Poyet C, Kelly B, et al. Gleason grade accuracy of transperineal and transrectal prostate biopsies in MRI-naïve patients. *Int Urol Nephrol.* 2021;53:2445–52.
 21. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012;61:1019–24.
 22. Marra G, Eldred-Evans D, Challacombe B, Van Hemelrijck M, Polson A, Pomplun S, et al. Pathological concordance between prostate biopsies and radical prostatectomy using transperineal sector mapping biopsies: validation and comparison with transrectal biopsies. *Urol Int.* 2017;99:168–76.
 23. Evans SM, Patabendi Bandarage V, Kronborg C, Earnest A, Millar J, Clouston D. Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: a cohort study from prostate cancer outcome registry - Victoria. *Prostate Int.* 2016;4:145–51.
 24. Zattoni F, Marra G, Martini A, Kasivisvanathan V, Grummet J, Harkin T, et al. Is there an impact of transperineal vs. transrectal mri-targeted biopsy on the risk of upgrading in final pathology in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy? An EAU-YAU prostate cancer working group multi-institutional study. *Eur Urol Focus.* 2023;9:621–8.
 25. Mai Z, Zhou Z, Yan W, Xiao Y, Zhou Y, Liang Z, et al. The transverse and vertical distribution of prostate cancer in biopsy and radical prostatectomy specimens. *BMC Cancer.* 2018;18:1205.

PREOPERATIVE CHARACTERISTICS OF SQUAMOUS KERATINIZING METAPLASIA OF THE BLADDER IN WOMEN

Markovski D^{1,4}, Grozdanovski K^{2,4}, Ivcev J^{1,3}, Minev I^{1,3}, Izairi A^{1,3}

¹City General Hospital 8th of September Skopje,

²Clinic for Infective diseases, Skopje

³Faculty of Medical Sciences, University Goce Delcev, Stip

⁴Medical Faculty, Saint Cyril and Methodius University, Skopje

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 45-49

APSTRACT

Introduction: The squamous keratinizing metaplasia (SCM) of the urine bladder. also known as leukoplakia of the urine bladder, is a rare disease of the bladder, in which the normal transitional epithelium transforms in squamous epithelium above whom is found layer of keratin. In most female patients there are typical non-specific urinary symptoms, i.e. symptoms of the lower urinary tract, such as frequency. urgency. suprapubic pain. discomfort. as well as microhematuria and less often macrohematuria.

Goal: The goal of the study is to determine the association of the preoperative characteristics of leukoplakia of the bladder in women, with the positive finding of leukoplakia on cystoscopic examination.

Materials and methods: In this study we present a series of 5 patients with leukoplakia proven by cystoscopy and then preoperatively monitored according to a specific protocol. Before the cystoscopy, the severity of the patient's symptoms was determined according to the international classification for urinary symptoms International Prostate Symptom Score (IPSS), questionnaire who is used for urinary symptoms. Then laboratory analyses, ultrasonography of the urinary tract, cytological analysis of the urine, BTA (Bladder Tumor Antigen) immunohistochemical test, urine culture and cystoscopy were performed.

Results: In every female patient the symptoms of the lower urinary tract and the pain were the most common symptoms. All patients had high initial IPSS score. urine culture was positive in three patients, cytological analysis varied between the first and second classification groups, ultrasonography showed thickened bladder walls in 3 patients, BTA (bladder tumor antigen) immunohistochemical tests were negative in all patients, on cystoscopy in all patients were diagnosed with a "leukoplakia like" change in the trigonum of the bladder.

Conclusion: The bipolar transurethral resection. will relieved the symptoms in women with squamous keratinizing metaplasia, will improve the quality of life, and will be superior in relationship on the conservative treatment.

INTRODUCTION

Rare bladder diseases include leukoplakia (white plaques on the bladder), malakoplakia (brown plaques on the bladder), bladder amyloidosis, bladder sarcoidosis, and megacystic bladder syndrome.

Squamous keratinizing metaplasia (SCM) of the bladder, also known as leukoplakia of the bladder, is defined as the

transformation of the normal multilayered transitional epithelium of the bladder into a multilayered squamous (squamous) epithelium, which may be covered with a layer of keratin in squamous keratinizing metaplasia, or to be without a keratinized layer in squamous metaplasia.

Pathohistologically, leukoplakia is a metaplastic lesion, which occurs as a reaction of the normal multilayered transitional epithelium to chronic irritation such as

frequent and long-lasting urinary infections, calculus of the bladder, or a foreign body.

In the literature, chronic infection is often associated with leukoplakia. (1,3) It is often found in chronic cystitis, calculus of the bladder, schistosomiasis and long-term wearing of a urinary catheter. However, in some patients neither functional nor anatomical obstruction can be proven, and urine cultures are sterile.

Leukoplakia can appear in different places in the bladder and urinary tract, but the most common localization is in the trigonum of the bladder. Microscopically, there is a picture of multilayered squamous epithelium with keratinization. Apart from squamous metaplasia, histopathological criteria for leukoplakia include acanthosis, cellular atypia and dysplasia.

Preoperative symptoms of leukoplakia are long-lasting and refractory to conservative therapy. Lower urinary tract symptoms (LUTS). pollakisuria, dysuria, urgent urination, as well as signs of urinary infection are common and most common. The infection is present in 50% of patients. Some patients have difficult and painful urination as well as hematuria. In certain cases, calculi have also been found in the bladder. (1)

The preoperative gold standard for diagnosis is cystoscopy. Cystoscopy shows a “ blizzard “ phenomenon (floating scrums) and characteristic shiny, whitish “ velvet “ plates. In rare cases. almost the entire wall of the bladder is covered with irregular whitish membranes. Tumor-like inflammatory changes can also be seen. Therefore, a definitive diagnosis requires a biopsy that shows the nature of the change.

GOAL

The goal of this research is to confirm the association of symptoms of the lower urinary tract with cystoscopically proven leukoplakia changes in the trigone of the bladder.

MATERIALS AND METHODS

Subjects of evaluation were female patients with dysuric symptoms and a high initial score on the IPSS scale, aged 18 to 70 years, and cystoscopy-proven leukoplakia.

Exclusion criteria were : age below 18 and over 70 years, male, negative cystoscopy findings, acute cystitis and neurogenic bladder.

The patients were recruited through the urology

department at the GOB “8th of September”. and then the rest of the examinations followed, which were also performed at the GOB “8th of September”. After getting acquainted with the work protocol, the patients signed an informed consent. Basic follow-up included :

IPSS score (international prostate symptom score) questionnaire - patients filled it in the urology clinic

Questionnaire - contains demographic and anamnestic data

Anthropometric measurements - body height (cm); body weight (kg)

Physical review - including measurement on bloody pressure (BP) and heart rate (HR)

Laboratory analyzes - were carried out in the central laboratory in GOB “8th of September” and included : complete blood count (CBC), basic biochemical analyses, urine, hemostasis, as well as hepatitis and HIV viral markers, blood group and Rh factor

Urine culture done in a microbiological laboratory

Ultrasonography of the urinary tract - performed in the urology clinic

Cytological analysis of urine - performed at the pathology department

BTA (bladder tumor antigen) immunohistochemical test - performed in a certified laboratory

Cystoscopy - performed in the cystoscopy clinic at the urology department

The patient follow-up protocol has been modified according to the latest recommendations of the EAU (European Association of Urology) for preoperative preparation of patients

RESULTS

Table 1. Demographic characteristics and anthropometric measurements

characteristics	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Age (years)	40	36	48	51	62
Gender	w	w	w	w	w
Ethnicity	Macedonian	Albanian	Macedonian	Macedonian	Macedonian
Height (cm)	163	165	161	174	160
Weight (kg)	70	63	65	71	72

Table 2. Medical history surrounding the underlying disease

Operative treatment and finding	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Positive cystoscopy finding	yes	yes	yes	yes	yes
Positive urine culture	yes	yes	no	no	yes
Positive BTA test	no	no	no	no	no
Cytological analysis of urine	* Cl. group I	* Cl. group I	* Cl. group I	* Cl. group II	* Cl. group I
Viral markers	negative	negative	negative	negative	negative
Blood group	A, Rh +	A, Rh+	O, Rh+	A, Rh-	AB, Rh+

* classification group

Table 3. Biochemical characteristics at baseline evaluation

Laboratory analysis	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Erythrocytes (10 ¹² / L)	4.8	4.4	4.6	4.3	3.9
Hemoglobin (g/ dL)	13.0	12.3	13.4	11.9	12.6
Leukocytes (10 ⁹ / L)	7.1	6.1	10.1	4.8	9.3
Platelets (10 ⁹ /L)	270	263	310	298	356
Glycemia (mmol /L)	6.3	4.5	4.7	3.8	7.2
Urea (mmol /L)	5.1	5.9	4.7	3.6	6.0
Kreatinine (umol)	76	81	90	86	74
*AST (U/l)	18	26	17	24	19
*ALT (U/l)	21	32	30	17	37
Intravenous bilirubin (umol /L)	12.4	9	13	11	16
Sodium (mmol /L)	141	139	140	138	143
Potassium (mmol /L)	4.6	3.9	4.2	3.7	4.0

* AST/ALT - aspartate/alanine aminotransferase

Table 4. Physical examination

A review of cardiology interest	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Blood pressure (mm/Hg)	120/80	130/80	110/60	110/70	140/80
Pulse (beats/min)	70	75	68	59	65

Table 5. * IPSS score international questionnaire part one

IPSS score parameters	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
How often in the past month have you had a feeling of incomplete emptying of the bladder after urinating? (0-5)	3	3	2	4	3
How often in the last month did you have to urinate again in less than 2 hours? (0-5)	2	2	4	2	4
How often in the last month did you stop and start urinating several times? (0-5)	3	2	3	3	3
How often in the last month have you had difficulty holding (delaying) urination? (0-5)	4	3	3	4	4
How often in the last month did you have a weak stream of urine? (0-5)	2	1	2	2	2
How often in the last month did you have to strain to urinate? (0-5)	1	2	3	2	3
How often in the last month have you woken up to urinate? (points according to the number of urinations) (0-5)	2	2	3	1	3
* Total IPSS score	17	15	20	18	22

* a score of 0-7 indicates mild symptoms, 8-19 indicates moderate-severe symptoms, 20-35 indicates severe symptoms

* never 0, less than once 1, less than half the time 2, about half the time 3, more than half the time 4, almost always 5

Table 6. * Quality of life as a result of urinary symptoms

If you had to spend the rest of your life with the urinary symptoms you have now, how would you feel?	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Delighted 0					
Satisfied 1					
Generally satisfied 2					
Mixed, equally satisfied and dissatisfied 3	H	H			
Mainly dissatisfied 4					
Unlucky 5			H	H	H
Terrible 6					
Quality of life rating	3	3	5	5	5

* second part of the IPSS score questionnaire

Table 7. Urine analysis

Laboratory analyses	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Color	yellow	dark yellow	yellow	yellow	orange
Blurredness	clear	clear	blurred	clear	blurred
Glucose	negative	negative	negative	negative	positive
Bilirubin	negative	negative	negative	negative	negative
Ketones	negative	negative	negative	negative	negative
Specific gravity	1,008	1,012	1,014	1,010	1,015
Erythrocytes	5	2	0	0	3
Leukocytes	12	8	3	5	8
Urobilinogen (mmol/L)	3.2	5	2.1	3.7	4.8
Nitrites	+	+	-	-	+
Proteins	-	-	-	-	+
Ph urine value	5.5	5.8	5.4	5.3	6

DISCUSSION

All patients in our study were female. The patients ranged in age from 36 to 62 years old, with a median value of 47.4 years. All patients reported lower urinary tract symptoms lasting from three months to one year previously. All were treated with antibiotic therapy for lower urinary tract symptoms at least once every 3 months. Three of the patients had a positive urine culture at the first examination. BTA (bladder tumor antigen) test was negative in all five patients, and ultrasonography showed thickening of the bladder wall in three patients. Cytological analysis of urine varied between the first and second classification groups. All patients had negative markers of hepatitis B, hepatitis C and HIV. The urine analysis showed the finding of erythrocytes in 3 patients (subject 1, 2 and 5), leukocytes were found in all examined patients, 3 patients were positive for nitrites (subject 1, 2 and 5), there was protein in the urine in one patient (subject 5) and Ph the urine value varied from 5.3 to 6. In all patients, cystoscopically, "leukoplakia like" changes on the trigonum of the bladder were confirmed. In two patients, the changes were larger than 2 cm in diameter.

According to the IPSS score (international prostate symptom score) questionnaire, we divided the patients into two groups, that is, three patients belonged to the group with medium-severe symptoms, while two belonged to the group with severe symptoms.

According to the evaluation of the quality of life, two female patients gave a rating of 3, that they feel mixed,

equally satisfied and dissatisfied, (subject 1 and 2) and three female patients gave a rating of 5, that they feel unhappy (subject 3, 4 and 5).

Squamous keratinizing metaplasia of the bladder (SCM) is considered a rare disease of unclear etiology for which there is currently no effective medical therapy. Patients with SCM present severe lower urinary tract symptoms refractory to conservative therapy. Antibiotics, alpha blockers, and anticholinergics are effective in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia but not in squamous keratinizing metaplasia of the bladder. Therefore, in these cases, for now, the only treatment that offers improvement and disappearance of symptoms is the transurethral resection of the bladder lesion. According to Benelli 's study (5) improvement of the lower urinary tract symptoms was observed postoperatively in 75% of the patients.

The results of this study show us that bipolar transurethral resection of the bladder leukoplakia could significantly relieve the symptoms of female patients.

The entire procedure (preoperative, operative and postoperative) was explained in detail to all patients, all patients signed consent for operative treatment and informed consent for the study.

LITERATURE

1. Markovik V, Urologija Tom 2. Novinarsko-izdavacka institution Sluzben list SRJ. Belgrade 1997. Surgery mokracnih organs. Rare sick besike. pp. 885-892
2. Hussain SA, Alhalabi F, Zimmern PE. Long-term efficacy of fulguration of trigonitis for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Sci.* 2015;26:197-201.
3. A1 S, Schlechte H, Sachs M, Kristiansen G, Burkhardt M, Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyzes of the tumor suppressor gene TP 53. *Int J Urol.* 2006; 13: 1092-1097.
4. Lee KS, Yoo TK, Liao L, et al. Association of lower urinary tract symptoms and OAB severity with quality of life and mental health in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study. *BMC Urol.* 2017;17:108. [
5. Benelli A, Varca V, Vaccaro C, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: our experience and current approaches. *Urologia.* 2018;3:391560318810197.
6. Ablove T, Bell LN, Liang H, Chappell RJ, Toklu HZ, Yale

- SH. The effect of solifenacin on postvoid dribbling in women: results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2018;29:1051-1060.
7. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology.* 2019; 74: 68-76.
 8. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on a review of 54 years of experience. *Eur Urol.* 2002; 42: 469-474.
 9. Steven PP, Pinkstaff DM, Kevin JW, Kenneth JB. Leukoplakia of the bladder. *Infect Urol.* 2003; 16: 95-102.
 10. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int.* 2006; 76: 134-138.
 11. Grzech-Leśniak K, Sculean A, Gašpirc B. Laser reduction of specific microorganisms in the periodontal pocket using Er:YAG and Nd:YAG lasers: a randomized controlled clinical study. *Lasers Med Sci.* 2018;33:1461-1470.
 12. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2001; 166: 134-136.
 13. Connery DB. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 1953;69:121-7. 10.1016/S0022-5347(17)68038-8

INCIDENCA E TRAUMAVE GJATË LINDJES TEK TË POSALINDURIT TË ANALIZUAR GJATË NJË PERIUDHE PESË VJEÇARE NË INSTITUCIONIN TONË

Luljeta Beqiri, Besa Pocesta, Iskra Martinovska, Besa Demiri

Spitali i Specializuar për Gjinekologji dhe Akusheri “Nëna Terezë”- Shkup, R e Maqedonisë Veriut

Corresponding author:

Dr. Luljeta Beqiri

Specialized Hospital of Gynecology and Obstetrics “Mother Teresa” Skopje, R. of North Macedonia

E-mail: lulebeqirii@gmail.com

Tel 070799582

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 50-53

ABSTRACT

HYRJA: Traumata tek të posalindurit paraqesin lëndime fizike që mund të ndodhin gjatë aktit të lindjes si pasojë e lindjeve natyrore apo të asistuara dhe mund të variojnë nga ato më të lehta në ata më serioze me pasojat dhe komplikime afatgjate.

METODA: Studim retrospektiv i të dhënave gjatë një periudhe 5 vjeçare nga 01.01.2019-01.01.2024, të mara nga databaza e të dhënave në repartin e neonatologjisë pranë institucionit tonë, Spitali i Specializuar për Gjinekologji dhe Obstetrikë “Nëna Terezë”- Shkup.

QËLLIMI: Analizimi i traumave më të shpeshta që mund të ndodhin gjatë lindjes, faktorët që kontribuojnë në këto lëndime, identifikimi dhe trajtimi i këtyre lëndimeve për të parandaluar komplikimet afatgjate.

REZULTATET: Janë analizuar gjithsej 19,495 të posalindur të gjallë në institucionin tonë dhe varësisht prej mënyres së lindjes, javës së gestacionit dhe peshës trupore, incidenca e traumave gjatë lindjes është: 1375 (7,05 %) ku numri më i madh janë kefalhematoma 723 (3,70 %), fraktura të klavikulës 230 (1,17%), hemorragjitë intrakraniale 366 (1,87%), pareza e nervit facial 32 (0,16%), pareza e nervit brachial 24 (0,12).

KONKLUZION: Rëndësia e diagnozës dhe menaxhimit të hershëm mundëson mirëqenien e të posalindurit dhe minimizon pasojat dhe komplikimet afatgjate. Qasja mjekësore e personalizuar, përdorimi i teknikave të sigurta të lindjes dhe rëndësia e vlerësimeve obstetrike kanë rëndësi të madhe në rezultatet më të volitshme klinike tek të posalindurit.

FJALËT KYÇE: kefalhematom, frakturë, hemoragji, TL.

HYRJE

Instituti për Statistikat Vitale Nacionale definojnë traumat tek të posalindurit si “një lëndim i integritetit struktural apo funksional tek të posalindurit që ndodh gjatë procesit të lindjes”. Traumat tek të posalindurit më së shpeshti paraqiten në fazën e dytë të aktit të lindjes si rezultat i forcave normale të lindjes si kontraksioni, përdredhja, traksioni i të posalindurit duke kaluar nëpër kanalet e lindjes ose si pasojë e intervenimeve obstetrike.

Faktorët e rrezikut që kontribuojnë në paraqitjen e këtyre traumave tek të posalindurit ndahen në ato maternale, fetale komplikime obstetrike, mungesa e kujdesit antenatal dhe përcjellja e shtatzënise.

Lindja spontane vaginale është proces që zhvillohet pa ndihmën e medikamenteve apo teknikave të cilat indukojnë procesin e lindjes ndërsa lindja vaginale e asistuar përfshin përdorimin e instrumenteve siç janë forcepsi dhe vakumi për të ndihmuar lindjen. Lindjet vaginale të asistuar performohen për mirëqenien e nënës dhe të posalindurit mirëpo shpesh mund të shoqërohen me morbiditetin e dy palëve. Indikacion për lindje vaginale të asistuar janë zgjatja e fazës së dytë të lindjes për shkak të distresit fetal ose rrezikimi i gjendjes së nënës. Lindja e asistuar është kryesore për nënat që ballafaqohen me lindje të vështirësuar. Të dy mënyrat forcepsi dhe vakumi duhet të përdoren nga ana e mjekëve obstetër me eksperiencë për të minimizuar komplikimet potenciale. Me rëndësi është të theksohet edhe momenti kritik i vlerësimit të mjekut obstetër për të vazhduar lindjen me prerje cezariene për të optimizuar përfundimin e lindjes si për nënën ashtu edhe për të posalindurin.

Traumata më të shpeshta që hasen përfshijnë indet e buta, sistemin muskuloskeletal, boshtin e kurrizit dhe nervat periferike (Backet et al., 2007). Incidenca e traumave në vendet e zhvilluara ka hasur rënie të rëndësishme për shkak të përmirësimit të kujdesit obstetrik dhe diagnostifikimit prenatal (Parker 2005), mirëpo në vendet me resurse të limituara kjo rënie është më pak e dukshme (Barry 2008). Këto trauma mund të jenë shkak për deformim dhe disfunksion me pasoja afatshkurte apo afatgjate për të posalindurit.

METODAT DHE MATERIALET

Mënyra e studimit:

Studim retrospektiv i të dhënave të mara nga databaza e

të dhënave në Repartin e Neonatologjisë në institucionin tonë “Spitali i Specializuar për Gjinekologji dhe Obstetrikë “ Nëna Terezë”- Shkup.

Periudha e përfshirë në studim;

Është bërë studim i të dhënave për një periudhë pesëvjeçare nga data 01.01.2019 deri në 01.01.2023.

Popullata e përfshirë në studim:

Të gjithë të posalindurit pranë spitalit tonë përgjatë periudhës së studimit.

Sasia e të analizuarve:

Nga 19,485 të posalindur, traumat gjatë lindjes kanë qenë prezente në 1375 prej tyre.

Te papëfshirë: Foetus mortus dhe të posalindur jashtë spitalit tonë.

Analiza statistikore:

Pas analizimit të traumave tek të posalindurit, të dhënat janë paraqitur në tabela dhe janë vendosur me numra dhe përqindje.

REZULTATET

Tabela 1.

Distribucioni i të posalindurve me lëndime sipas peshës trupore:

Variabël	Kategoria	Frekuenca (n)	Përqindja (100%)	Përqindja (n)
Java e gestacionit	Prematur	80	5,81%	0,41%
	Matur	1295	94,18%	6,64%
Peshja e lindjes	<2500 gr	21	1,52%	0,10%
	2500-3999 gr	990	72%	5,07%
	>4000 gr	364	26,48%	1,86%

Tabela 2.

Distribucioni i të posalindurve me lëndime sipas gjinisë dhe mënyrës së lindjes:

Variabël	Kategoria	Frekuenca (n)	Përqindja (100%)	Përqindja (n)
Gjinia	Mashkullore	781	56,80%	4,00%
	Femërore	594	43,20%	3,04%
Mënyra e lindjes	Spontane vaginale	917	8,09 %	4,70%
	Sectio ceaserea	387	4,79 %	1,98%
	Vakum extractor	71	87,07 %	0,36%

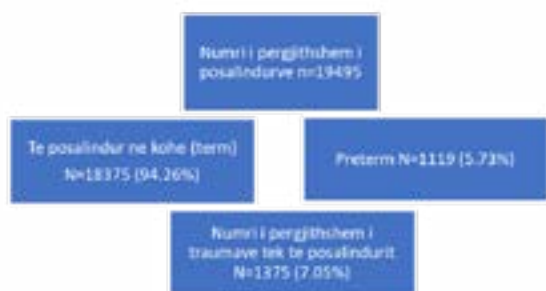
Tabela 3.

Llojet e traumave gjate lindjes

Variablet	Frekuenca (n)	Përqindja (100%)	Përqindja (n)
Cephalhaematoma	723	27,60%	3,70%
F-ra clavicularae	230	16,70%	1,17%
IVH	366	26,60%	1,87%
Paresis n. facialis	32	2,32%	0,16%
Paresis n. brahialis	24	1,74%	0,12%

Tabela 4.

Numri përfundimtar i traumave tek të posalindurit në institucionin tonë gjatë periudhës pesëvjeçare



DISKUTIMI

Duke ju referuar të dhënave nga Organizata Botërore Shëndetësore (WHO) të vitit 2018, TL tek të posalindurit sillen nga 0,18 deri në 33 në 100 000 të posalindur në vendet më pak të zhvilluara dhe të pazhvilluara. Këto trauma janë ndër dhjetë shkaktarët kryesorë në nivel global për morbiditetin dhe mortalitetin e të posalindurve.

Sherbimet neonatale dhe obstetrike antenatale, gjatë lindjes dhe pas lindjes që ju ofrohen shtatëzënave dhe të posalindurve janë kryesore për zvogëlimin e incidencës së traumave tek të posalindurit gjatë lindjes. Prandaj qëllimi i këtij studimi është të prezantojë faktorët predispozues si dhe incidencën e këtyre traumave tek të posalindurit në institucionin tonë.

Incidenca e traumave tek të posalindurit

Nga 19,495 të posalindur, të lindur gjatë periudhës së studimit tonë, me trauma gjatë lindjes janë 1375 (7,055) të cilët kanë pësuar paktën një lloj traumë gjate lindjes.

Distribuími sipas gjinisë

Në studimin tonë nga numri i përgjithshëm i të posalindurve me trauma gjatë lindjes 781 (4,0) i përkasin gjinisë mashkullore ndërsa 594 (3,04), gjinisë femërore. Nga këto të dhëna mund të konkludojmë që incidenca e traumave gjatë lindjes është më e lartë tek të posalindurit e gjinisë mashkullore që korespondon me statistikën globale nga CDC.

Java e gestacionit dhe pesha e lindjes

Nga 19459 të posalindur të përfshirë në studimin tonë 1119 (5,73%), janë prematurë ndërsa 80 (5,81%) prej tyre janë me TL krahasuar me femijët e lindur në kohë(matur), numri i përgjithshëm është 18376 (94,2%), prej tyre me TL janë 1295 (94,18 %). Sipas këtyre të dhënave mund të konkludojmë që incidenca e TL është dukshëm më e madhe tek femijët e lindur në kohë (matur).

Sa i përket peshës gjatë lindjes nga numri i përgjithshëm i të posalindurve me TL: me peshë trupore <2500 gr janë 21 (0,10%), me PT 2500-3999 janë 990 (5,0%), me PT > 364 (26,48%).

Mënyra e lindjes:

Nga të dhëtat e grumbulluara sa i përket mënyres së lindjes nga numri i përgjithshëm i lindjeve, me lindje spontane vaginale janë 11,328 (58,1%), ndërsa prej tyre me TL janë 917 (8,09 %), me prerje cezariane janë: 8076 (e prej tyre me TL 387 (4,79%), dhe me lindje të asistuar gjegjësisht vakum ekstraktor janë: 81 e prej tyre me TL 71 (5,16%). Nga këto të dhëna mund të themi që përqindja relativisht e lartë e TL ndodh tek të posalindurit me lindje spontane vaginale.

Llojet e traumave dhe incidenca e tyre

Ne studimin tonë mund të shihet që TL më të shpeshta janë: kefalhematoma 723(3,70), gjakderdhje intrakraniale (IVH) 366 (1,87%) fraktura te klavikulës 230 (1,17%), pareza të nervit facial 329 (0,16%), pareza te nervit brachial 24 (0,12%).

KONKLUZIONI

Duke marrë parasysh që ne jemi vend në zhvillimin e sipër, bazuar në këtë studim vërehet që incidenca e traumave të lindjes nuk është shumë e lartë. Mirëpo duhet të potencohet incidenca e traumave dukshëm e lartë tek lindjet e asistuar në krahasim me lindjet spontane dhe prerjet cezariane. Në dekadat e fundit dukshëm është zvogëluar numri i TL për shkak të performimit të prerjeve cezariane në vend të lindjeve spontane të vështira për atë arsye bazuar në studimin tonë vlen të theksohet përgatitja

profesionale dhe vlerësimi i mjekut obsteter është krucial për të minimizuar apo optimizuar pasojat si për nënën ashtu edhe për të posalindurin.

REFERENCA

1. Uhing MR. Management of birth injuries. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1169-86.
2. Cromeens BP, Abubakar AM, Kenney BD. Birth injuries. In: Ameh EA, Bickler SW, Lakhoo K, Nwomeh BC, Ponenaru D, editors. *Pediatric Surgery: A Comprehensive Textbook for Africa*. Cham: Springer International Publishing; (2020). 385-91
3. Organization WH. World health statistics 2019: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; (2019).
4. Jeergal NA, Thobbi A, Katti SV. A clinical study of neonatal birth injuries in a tertiary care hospital-NICU, Bijapur. *Indian J Child Health*. (2020) 7(7):288-90.10.32677/IJCH.2020.07.107.002 [DOI@]
5. Emeka CK, Uchenna E, Tochukwu EJ, Chukwuebuka NO, Chikaodili ET, Chigozie IC. Profile of birth injuries in a tertiary hospital in Enugu, Nigeria. *Am I Biomed Sci*. (2019) 7(5):99-103.10.11648/j.ajbls.20190705.11 [DOI @] [Google Scholar a]
6. Akangire G, Carter B. Birth injuries in neonates. *Pediatr Rev*. (2016) 37(11):451-62.10.1542/pir.2015-0125 [DOI [2]
7. Papanagiotou P, Rohrer T, Roth C, et al. Cranial birth trauma. *Radiologe* 2009; 49: 913-7.
8. Abedzadeh-Kalahroudi M, Talebian A, Jahangiri M, et al. Incidence of neonatal birth injuries and related factors in Kashan, Iran. *Arch Trauma Res* 2015; 4(1): e22831.
9. Perlow JH, Wigton T, Hart J, et al. Birth trauma. A five-year review of incidence and associated perinatal factors. *J Reprod Med* 1996; 41: 754-60.
10. Naomi Ojumah, Rebecca C Ramdhan, Charlotte Wilson, et al. Neurological neonatal birth injuries: A literature review. *Cureus* 2017; 9 (12): e1938.

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF WOMEN IN REPRODUCTION ABOUT THEIR REPRODUCTIVE RIGHTS

Natalija Dechovski¹, Valentina Gorichanec¹, Meral Rexhepi^{1 2}

¹International Balkan University Skopje

²Clinical Hospital Tetovo

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 54-59

ABSTRACT

Objective of the study To assess the level of knowledge of women in the reproductive period regarding reproductive rights according to age, education, occupation, nationality, and employment.

Materials and methods: Prospective transferal (cross-sectional) study that was made on database obtained from field research on the reproductive health of women in the reproductive period. The target population of the research was 600 women in the reproductive period. Non-parametric statistical tests were used to test the significance of differences in the distributions of the obtained response variables.

Results: In the age group from 15 to 19 years, the highest percentage of 70.4% of respondents who do not know the legal rights regarding reproductive health is registered. 62.3% of respondents with low and 52.8% of respondents with primary education have no knowledge of legal rights regarding reproductive health. 60.8% of the beneficiaries of social assistance and 72.9% of the respondents who study in the largest percentage do not know the legal rights in relation to reproductive health. 23.6% of the unemployed, 16.7% of the housewives and 27.1% of the employed respondents know about taking swabs for free. In the largest percentage, from 83.1% to 90.7%, those surveyed in all forms of work status know that childbirth is free.

Conclusion. There is a low level of knowledge of the respondents and a difference in the level of knowledge about reproductive rights. Most of the respondents partially know or do not know reproductive rights, especially the right to a free microbiological smear and a preventive breast examination. However, the greatest ignorance of reproductive rights was observed in the age group of 15-19 years, among respondents with a low level of education, students and beneficiaries of social assistance, and women from the Roma nationality.

Keywords: reproductive rights, women in the reproductive period

INTRODUCTION

Sexual and reproductive rights include human rights already accepted in national legislations, international human rights documents as well as all other documents reached by consensus. (1) They are based on the right of all individuals and couples to freely and responsibly decide on the number and expansion of the family, to have information and means to do so, on the right to achieve the highest standard of sexual and reproductive health. Everyone has the right to make reproductive decisions

without coercion, discrimination or violence (2).

In the Republic of North Macedonia, sexual and reproductive health and rights are regulated according to numerous international strategic recommendations and legal documents, such as Health for all in the 21st century, the Convention on the Rights of the Child, the Universal Declaration of Human Rights, but also laws of the national legislation: Law on Health Care, Law on Health Insurance, Law on Patients' Rights, Law on Termination of Pregnancy, etc. (3) (4) (8).

An important part of the legal framework for the promotion of sexual and reproductive health are the preventive programs, especially the Program for Active Health Protection of Mother and Child, which provides for activities for the promotion and improvement of reproductive health among women through health education activities and advice on protection from unwanted pregnancy and safe sexual behavior involving about 10% of women of reproductive age (5) (6).

The Program for the Early Detection and Prevention of Diseases of the Female Reproductive Organs offered free cervical screenings to 20% of uninsured women, the Program for the Detection and Treatment of Breast Cancer allows 30,000 women over the age of 40 to have free ultrasounds and mammograms, while The program for the protection of the population from AIDS includes activities for the health education activity of the population for sexually transmitted diseases with special emphasis on the risk groups of the population (7).

The aim of this study was to assess the level of knowledge of women in the reproductive period regarding reproductive rights according to age, education, occupation, nationality, and employment.

MATERIALS AND METHODS

A prospective transferal (cross-sectional) study that was made based on a database obtained from field research on the reproductive health of women in the reproductive period. The target population of the research was female respondents in the reproductive period aged 15-49 divided into 7 age groups from 15-19 years; 20-24 years; 25-29 years; 30-34 years; 35-39 years; 40-44 years and 45-49 years.

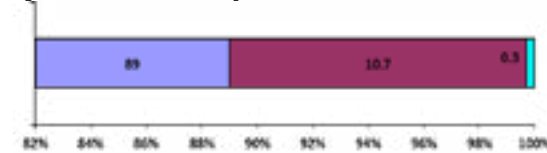
A total of 600 respondents participated. The basic instrument of the research was the survey questionnaire on the sexual and reproductive health of women in the reproductive period. To test the significance in the differences in the distributions of the obtained answers to the variables, tests of non-parametric statistics were used, namely: Pearson's or X2 test (Chi - square test) for two or more independent samples, Mann-Whitney U - test, Kruskal-Wallis test, ANOVA - Analysis of Variance and Tukey HSD test.

RESULTS

The study included a total of 600 respondents, 60 from

each local community (a total of 10 local communities were registered).

Graph 1. Percentage difference registered between the species of the family



In the largest percentage of 89.0%, the respondents are from a family where one of the family members is employed. 10.7% of respondents are from families where no member of the family is employed. The percentage difference registered between the species of the family is statistically significant for p<0.05 (graph 1).

Table 1. Presentation of the average number of household members and the average number of household members in the reproductive period

	Number	Average	Min.	Max	± St.Dev
Household members	600	4,39	2,0	11,0	1,26
Household members in the reproductive period	600	2,72	1,0	9,0	0,99

The average number of household members is 4.4±1.3, minimum 2, maximum 11 members. The average number of household members during the reproductive period of the respondents is 2.7 ±1.0, minimum 1, maximum 9 members (tab. 1).

Table 2. Distribution of respondents according to age groups

Age	Number	%
15-19 years old	81	13,5
20-24 years old	89	14,9
25-29 years old	96	16,0
30-34 years old	90	15,0
35-39 years old	86	14,3
40-44 years old	78	13,0
45-49 years old	80	13,3
Total	600	100,0

The percentage representation of female respondents in the age groups is approximately the same with a minimum of 13.0% to 16.0%, which means that it is a homogeneous distribution of female respondents according to age. The percentage difference is statistically insignificant for p>0.05 (tab. 2).

Table 3. Distribution of respondents in terms of age and knowledge of legal rights in relation to reproductive

health

Age	Yes	Partially	No	Total
15-19 years old	0	24	57	81
20-24 years old	6	46	37	89
25-29 years old	16	67	13	96
30-34 years old	21	58	11	90
35-39 years old	26	49	11	86
40-44 years old	16	47	15	78
45-49 years old	9	56	15	80
Total	94	347	159	600

In the age group from 15 to 19 years the highest percentage of 70.4% of respondents who do not know their legal rights regarding reproductive health is registered. In the other age groups, partial knowledge of legal rights regarding reproductive health is registered from 51.7% to 69.8%. The percentage difference between forms in age groups is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 3).

Table 4. Distribution of respondents in terms of nationality and knowledge of legal rights in relation to reproductive health

Nationality	Yes	Partially	No	Total
Macedonian	85	304	104	493
Roma	2	25	36	63
Turkish	0	6	6	12
Vlach	6	12	12	30
Serbs	1	0	0	1
Bosniaks	0	0	1	1
Total	94	347	159	600

57% of the surveyed Roma women, 40% of the Vlach women and 50% of the Turkish women do not know their legal rights regarding reproductive health. 17% of Macedonian women and 20% of Vlach women know their legal rights regarding reproductive health. The percentage difference between forms among nationalities is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 4).

Table 5. Distribution of respondents in terms of education and knowledge of legal rights in relation to reproductive health

Level of education	Yes	Partially	No	Total
Low education	1	19	33	53
Primary education	1	33	38	72
Secondary education	46	239	84	369
Tertiary Higher education	2	14	2	18
Tertiary Faculty education	44	42	2	88
Total	94	347	159	600

62.3% of respondents with low and 52.8% of respondents with primary education have no knowledge of legal rights in relation to reproductive health. 47.7% of those surveyed with tertiary higher education and 50% of those with tertiary faculty education have partial knowledge. 50% of respondents with tertiary faculty education have knowledge. The percentage difference between the patterns among respondents regarding education is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 5).

Table 6. Distribution of respondents in terms of employment status and knowledge of legal rights in relation to reproductive health

Employment status	Yes	Partially	No	Total
Unemployed	13	62	14	89
Housewife	2	16	6	24
Employed as a volunteer or under contract	2	6	5	13
Employed	77	215	29	321
Study	0	26	70	96
Technologically redundant or bankrupt	0	2	4	6
Beneficiary of social assistance	0	20	31	51
Total	94	347	159	600

60.8% of the beneficiaries of social assistance and 72.9% of the respondents who study in the largest percentage do not know the legal rights in relation to reproductive health. 14.6% of the unemployed and 24% of the employed know the legal rights regarding reproductive health. The percentage difference between the forms among the respondents regarding the work status is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 6).

Table 7. Distribution of respondents in terms of age and knowledge about taking a free cervical screening test, free childbirth and free breast examination

Age	Free cervical screening test		Free childbirth		Free breast examination	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
15-19 years old	1	80	52	8	7	53
20-24 years old	13	76	42	18	33	27
25-29 years old	34	62	44	16	21	39
30-34 years old	22	68	47	13	25	35
35-39 years old	22	64	43	17	17	43
40-44 years old	15	63	44	16	31	29
45-49 years old	6	74	49	11	17	43
Total	113	487	450	150	197	403

The lowest percentage of knowledge about free cervical

screening test is registered among respondents aged 15 to 19 years from 1.2% and age from 45 to 49 years from 75%. In the rest of the age groups, registration among the surveyed in terms of knowledge about the existence of free cervical screening test ranges from 14.7% (20-24 years); 19.2% (40-44 years); 24.4% (30-34 years); 25.6% (35-39 years) and 35.4% in the age group from 25 to 29 years. The percentage difference between the forms in the age groups is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 7).

Table 8. Distribution of respondents in terms of nationality and knowledge about taking a free cervical screening test, free childbirth and free breast examination

Nationality	Free cervical screening test		Free childbirth		Free breast examination	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Macedonian	102	391	369	124	176	317
Roma	4	59	54	9	6	57
Turkish	1	11	7	5	2	10
Vlach	6	24	18	12	12	18
Serbs	0	1	1	0	1	0
Bosniaks	0	1	1	0	0	1
Total	113	487	450	150	197	403

20.7% of the surveyed Macedonian women and 20% of the Vlachian women know that taking a cervical screening test at the family gynecologist is free. 74.8% of Macedonian women surveyed, 60% of Roma women and 90% of Vlachian women know that childbirth is free. 35.7% of the surveyed Macedonian women and 40% of the Vlachian women know their rights for breast examination. The percentage difference between forms among nationalities is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 8).

Table 9. Distribution of respondents in terms of education and knowledge about taking a free cervical screening test, free childbirth and free breast examination

Level of education	Free cervical screening test		Free childbirth		Free breast examination	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Low education	1	52	48	5	3	50
Primary education	4	68	31	41	4	68
Secondary education	65	304	277	92	110	259
Tertiary Higher education	3	15	14	4	11	7
Tertiary Faculty education	40	48	80	8	69	19
Total	113	487	450	150	197	403

45.5% of respondents with higher education know about taking cervical screening test. The percentage difference between the forms among the respondents regarding level of education is statistically significant for $p < 0.05$. 90.5% of respondents with low education, 75.1% with primary education, 77.8% with higher education and 90.9% with faculty education know about free childbirth. The percentage difference between the forms among the respondents regarding education is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 9). Respondents with higher education in 61.1% of respondents and faculty education in 78.4% know the most about the rights to breast examination.

Table 10. Distribution of respondents in terms of employment status and knowledge about taking a free cervical screening test, free childbirth and free breast examination

Employment status	Free cervical screening test		Free childbirth		Free breast examination	
	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Unemployed	21	68	74	15	18	71
Housewife	4	20	20	4	3	21
Employed as a volunteer or under contract	0	13	8	5	5	8
Employed	87	234	291	30	158	163
Study	0	96	9	87	8	88
Technologically redundant or bankrupt	0	6	2	4	2	4
Beneficiary of social assistance	1	50	46	5	3	48
Total	113	487	450	150	197	403

23.6% of the unemployed, 16.7% of the housewives and 27.1% of the employed respondents know about taking cervical screening test for free. In the largest percentage, from 83.1% to 90.7%, those surveyed in all forms of work status know that childbirth is free. Regardless of the employment status, the respondents are not familiar with the rights to free breast examination. The percentage difference between the forms among the respondents regarding the employment status is statistically significant for $p < 0.05$ (tab. 10).

DISCUSSION

The level of knowledge about reproductive rights and the use of those rights by women can certainly have a positive effect on the improvement of their reproductive

health. Unfortunately, this research showed a low level of knowledge of the regulations that the respondents can use, which are prescribed by the current legal and by-laws in the Republic of North Macedonia and refer to reproductive health.

The largest part of respondents, 57.8%, partially know reproductive rights or do not know them at all, 26.5%. 81.2% of respondents do not know that the examination and taking of a cervical screening test at the family gynecologist is free of charge for all pregnant women, and 67.2% do not know their rights for a preventive breast examination. Statistically significant differences for $p < 0.05$ were also shown during the analysis of the level of knowledge of reproductive rights in relation to age, education, occupation, nationality and place of residence.

A statistically significant difference for $p < 0.05$ was obtained from the analysis of age and knowledge about reproductive rights, so that the highest percentage of ignorance of 70.4% was observed in the age group from 15 to 19 years unlike other age groups. Only 1.2% of respondents aged 15-24 and 7.5% of respondents aged 45-49 had knowledge about the regulations for taking a free cervical screening test, free childbirth and preventive breast examination.

A statistically significant difference for $p < 0.05$ was obtained from the analysis of the level of education and knowledge about reproductive rights, so that 62.3% of those surveyed with low and 52.8% of primary education have no knowledge, and 50% of those surveyed with high education have knowledge. Respondents with higher education have the greatest knowledge about taking free cervical screening test and breast examination (45.4%, 78.4%) in contrast to other respondents with a lower level of education.

A statistically significant difference of $p < 0.05$ was obtained from the analysis of employment status and knowledge about reproductive rights. The greatest ignorance of reproductive rights was observed among the beneficiaries of social assistance (60.8%) and those surveyed who are studying (72.9%), in contrast to the employed and the unemployed, who know the legal rights in 24% and 14%. The same difference is observed in relation to the knowledge of taking a free cervical screening and breast examination.

A statistically significant difference for $p < 0.05$ was obtained from the analysis of nationality and knowledge about reproductive rights between Roma and Turkish

women who do not know in 57% and 50% and Vlach and Macedonian women who only in 20% and 17% they don't know reproductive rights. The same difference is observed in relation to the knowledge of taking a free cervical screening and breast examination.

Most of the respondents partially know or do not know reproductive rights, especially the right to a free cervical screening and a preventive breast examination. However, the greatest ignorance of reproductive rights was observed in the age group of 15-19 years, among respondents with a low level of education, students and beneficiaries of social assistance, belonging to Roma and Turkish nationality. According to the IPPF, knowledge of sexual and reproductive rights is a framework for well-being and promotion of sexual and reproductive health among women (8).

CONCLUSION

There is a low level of knowledge of the respondents and a difference in the level of knowledge about reproductive rights under the influence of public health determinants age, nationality, level of education, employment status. The majority of respondents partially or completely do not know the legal rights that relate to and can improve women's reproductive health.

Therefore, in general, the entire population should be covered by the measures for the promotion of reproductive rights with a special reference to the above target groups to which special attention should be paid. These are young people aged 15-19 and women 45-49 years old, women with a lower level of education, women with a lower socioeconomic status and students, and Roma women.

REFERENCES

1. International Planned Parenthood Federation, IPPF Sexual rights: an IPPF declaration. Available from: URL: https://www.ippf.org/sites/default/files/sexualright-sippfdeclaration_1.pdf
2. International Planned Parenthood Federation, ICPD Programme for Action, Chapter 7. Reproductive rights and reproductive health para 7.3.1994. Available from: URL: <http://www.ippf.org/en/About/Chapter+7.htm>
3. XEPA - Асоцијација за здравствена едукација и истражување, Репродуктивно здравје и социјална благосостојба на ромите во Република Северна

Македонија. Иницијатива за правата на жени од Шуто Оризари (2022), Компаративна анализа на состојбата со сексуалното и репродуктивно здравје на Ромките во Шуто Оризари, Available from: URL: <https://hera.org.mk/wp-content/uploads/2022/12/2022-EU-Enlargement-Review-Roma-people-MK.pdf>

4. HERA – Health Education and Research Association, Roma reproductive health and social wellbeing in the Republic of North Macedonia, Enlargement Review 2023, Available from: URL: <https://hera.org.mk/wp-content/uploads/2023/11/2023-eu-enlargement-review-roma-people-n.macedonia.pdf>
5. International Planned Parenthood Federation, IPPF Framework for Comprehensive Sexuality Education (CSE). Available from: URL: https://www.ippf.org/sites/default/files/ippf_framework_for_comprehensive_sexuality_education.pdf
6. Програма за активна здравствена заштита на мајките и децата во РСМ за 2024 година, Службен весник на Република Македонија бр. 28/2024. 10 февруари 2025.
7. Министерство за здравство на Република Северна Македонија. Програми за превентивна и куративна здравствена заштита <https://zdravstvo.gov.mk/programi/>
8. International Planned Parenthood Federation. IPPF Charter on sexual and reproductive rights, IPPF, Regent`s College London, 2003 Available from URL: <http://www.ippf.org/NR/rdonlyres/6C9013D5-5AD7-442A-A435-4C219E689F07/0/charter.pdf>

INFLUENCE OF COVID 19 ON THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER AT CLINICAL HOSPITAL ACIBADEM-SISTINA IN SKOPJE-STUDY OF 264 CASES

Blagica Krsteska^{1,3}, Vanja Filipovski^{2,3}, Katerina Kubelka-Sabit^{2,3}, Dzenis Jasar^{2,3}, Nevenka Velickova³

¹Institute of pathology, Faculty of medicine, University Ss Cyril and Methodius in Skopje, North Macedonia

²Department of histopathology and cytology, Clinical Hospital Acibadem-Sistina, Skopje, North Macedonia

³Faculty of medical sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia

Corresponding author:

Blagica Krsteska, Institute of pathology, Faculty of medicine, University Ss. Cyril and Methodius in Skopje, North Macedonia,

Adress: 50 Divizija no.6, 1000 Skopje North Macedonia,

mob:+389 70 67 82 09

<https://orcid.org/0000-0001-8610-9119>

Faculty of medical sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia

mail: blagicadr@yahoo.com

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 60-63

ABSTRACT

Objective: Colorectal carcinoma is the third most common malignancy in the world with the leading cause of a cancer related mortality. The aim of this retrospective single center study was to determine whether the COVID-19 pandemic had an impact on diagnosis and stage in presentation of colorectal carcinoma.

Methods: We analyzed 264 surgically treated patients for colorectal carcinoma in the Clinical Hospital Acibadem Sistina in Skopje in the period of 2018-2020. All cases were diagnosed by light microscope and analyzed according to TNM Classification for malignant tumors, UICC, 8edition.

Results: A total of 112 patients underwent surgery for colorectal carcinoma before the pandemic period (2018-2019) and 152 patients in the pandemic period (2019-2020). There was a significant increasing rate of advanced stage (IIIB, IIIC, IVA, IVB) colorectal cancer in the pandemic period.

Conclusion: Although new studies are ongoing to evaluate the impact of COVID19 in different countries, in our study patients presented with more advanced stage of the disease.

Keywords: colorectal cancer, COVID19

INTRODUCTION

According to Globocan, in 2020 in R. North Macedonia were diagnosed 948 new cases of colorectal cancer (CRC) and it is on the third place after lung cancer and breast cancer [1]. The COVID-19 pandemic has significantly impacted healthcare systems worldwide, leading to

disruptions in cancer screening and diagnosis, including colorectal cancer. Several factors contributed to this: reduced screening and diagnostic procedures, strain of Health systems, patient concerns and reluctance and backlog of cases [2,3].

Lockdowns, social distancing measures, and the

redirection of healthcare resources towards COVID-19 led to a decrease in routine colorectal cancer screenings (such as colonoscopies) and diagnostic procedures. This resulted in delayed diagnoses and potentially more advanced stages of cancer at presentation. Overwhelmed healthcare systems faced challenges in accommodating patients for non-emergency procedures, including cancer diagnoses. Limited hospital beds, staff shortages, and prioritization of COVID-19 patients contributed to delays in diagnosis and treatment. Fear of contracting COVID-19 in healthcare settings led some individuals to postpone or avoid routine screenings and medical appointments, further contributing to delayed diagnoses. As healthcare systems gradually recover, they face a substantial backlog of patients requiring diagnostic procedures and treatments, including those with suspected colorectal cancer. This backlog further extends the time to diagnosis and treatment initiation [4-6].

These disruptions have likely led to a decrease in early-stage colorectal cancer diagnoses and an increase in later-stage diagnoses, potentially impacting patient outcomes. Research is ongoing to fully understand the long-term effects of the pandemic on colorectal cancer incidence and mortality.

Our aim in this study was to evaluate the impact of the pandemic period on diagnosis of colorectal cancer patients in Clinical Hospital Acibadem-Sistina in Skopje, North Macedonia. To our knowledge this is the first study of this kind in our country.

MATERIALS AND METHODS

We analyzed 264 surgically treated patients for colorectal carcinoma in the Clinical Hospital Acibadem Sistina in Skopje in the period of 2018-2020. All tissue specimens were formalin fixed and paraffin embedded, cutted in 4µ sections and routinely stained with Hematoxylin and eosin. On light microscope a histologic type of the carcinoma was detected, nuclear grade, tumor depth of invasion, and number of positive lymph nodes. The Stage of the disease was obtained according to TNM classification for malignant tumors, 8ed, UICC.

RESULTS

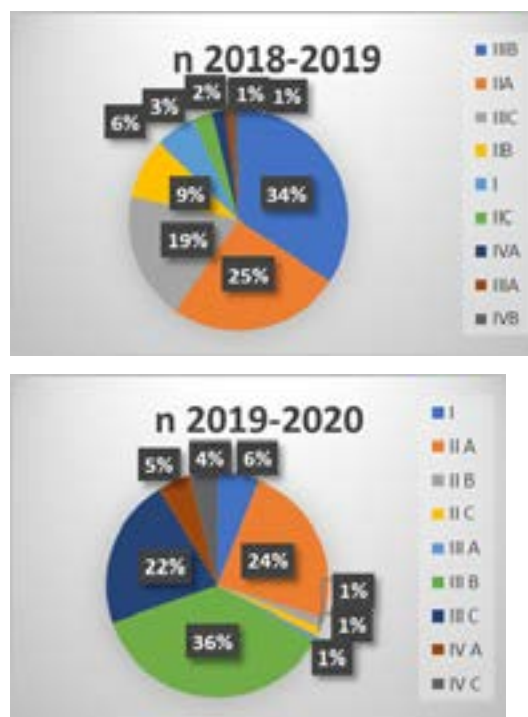
Our results showed that the number of metastatic cases were increased in the pandemic period, and the cases with lower Stage were decreased (Table 1).

Table 1. Number of cases with Stage distribution in pre-pandemic and pandemic period

Stage	n (2018-2019)	n (2019-2020)
IIIB	35	54
IIA	26	35
IIIC	19	32
IIB	9	2
I	6	9
IIC	3	2
IVA	2	7
IIIA	1	1
IVB	1	6

There were 36% of the cases in Stage IIIB in pandemic period and 34 % were in pre-pandemic. The number of cases with distant metastasis were also increased (Stage IVA, IVC) (Figure 1).

Figure 1. Percentage distribution of cases according to Stage of the disease in the two groups



DISCUSSION

The COVID-19 pandemic significantly disrupted healthcare systems globally, impacting various aspects of cancer care, including the diagnosis of colorectal cancer. Studies using varied methodologies and populations have revealed a complex picture of the pandemic's influence [7-9]. One major consequence was the reduction in screening and diagnostic procedures. D'Ovidio et al. in

their study discusses the impact on screening programs, while Kelkar et al. focuses on the effects within a large U.S. health system [5,7]. Lockdowns, resource reallocation, and patient apprehension contributed to delays and decreases in colonoscopies and other essential diagnostic activities. This led to a shift in stage at diagnosis, with potentially more advanced presentations observed during the pandemic period [10-13].

Takashima et al. directly investigated the severity of CRC in patients before and after the COVID-19 outbreak in a single institution, noting a higher incidence of advanced CRC during the pandemic period [14]. Similarly, Xu et al. observed changes in patient demographics and clinical care in their single-center retrospective study [15]. Song et al. employed bioinformatics and systems biology techniques to explore the interplay between COVID-19 and CRC, offering a different perspective on the pandemic's influence [16].

The challenges faced by healthcare systems in managing CRC during the pandemic are highlighted in Italy, Denmark and US [17-19]. These challenges, coupled with the disruptions in screening and diagnosis, likely contributed to the observed changes in diagnostic patterns.

While the long-term consequences of these disruptions are still being investigated, the available evidence suggests a concerning trend towards later-stage diagnoses and potential negative impacts on patient outcomes. Further research is crucial to fully understand the extent of these effects and to develop strategies to mitigate the pandemic's lasting impact on CRC diagnosis and care [20,21].

CONCLUSION

This study showed that Covid19 pandemic period have faced serious challenges in our country diagnosing the patients with colorectal carcinoma. Efforts should be made in health care systems worldwide because of the increasing number of patients treated in advanced oncologic stages.

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon,

- France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [25.12.2024].
2. Abu-Freha, Naim, Reut Hizkiya, Muhammad Abu-Abed, Tal Michael, Binil Mathew Jacob, Keren Rouvinov, Doron Schwartz, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal and Gastric Cancer Diagnosis, Disease Stage and Mortality. *Frontiers in Medicine* 9 (2022). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.954878>.
3. Cubiella, Joaquín, Beatriz Calderón-Cruz, Raquel Almazán, and Ángel Gómez-Amorín. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Colorectal Cancer within a Population-Based Organized Screening Program. *Cancers* 15, no. 19 (January 2023): 4853. <https://doi.org/10.3390/cancers15194853>.
4. Domper-Arnal, María José, Gonzalo Hijos-Mallada, and Ángel Lanás. The Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Management of Colorectal Cancer Patients. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 15 (January 1, 2022): 17562848221117636. <https://doi.org/10.1177/17562848221117636>.
5. D'Ovidio, Valeria, Cristina Lucidi, Giovanni Bruno, Daniele Lisi, Lucia Miglioresi, and Marco Emilio Bazuro. Impact of COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Screening Program. *Clinical Colorectal Cancer* 20, no. 1 (March 1, 2021): e5-11. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.07.006>.
6. Hijos-Mallada, Gonzalo, Enrique Alfaro, Mercedes Navarro, Pablo Cañamares, Inés Ariño, Mara Charro, Carlo Bruno, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic in Colorectal Cancer Diagnosis and Presentation. *Gastroenterología Y Hepatología*, January 27, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.01.007>.
7. Kelkar, Amar H., Jing Zhao, Shu Wang, and Christopher R. Cogle. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal and Prostate Cancer Screening in a Large U.S. Health System. *Healthcare* 10, no. 2 (February 2022): 264. <https://doi.org/10.3390/healthcare10020264>.
8. Lesi, Omotara Kafayat, Ebuwa Igho-Osagie, and Sarah-Jane Walton. The Impact of COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Patients at an NHS Foundation Trust Hospital-A Retrospective Cohort Study. *Annals of Medicine and Surgery* 73 (December 15, 2021): 103182. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103182>.
9. Mazidimoradi, Afrooz, Fatemeh Hadavandsiri, Zohre Momenimovahed, and Hamid Salehiniya. Impact of the

- COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 54, no. 1 (2023): 171-87. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00752-5>.
10. Meijer, Joyce, Marloes A. G. Elferink, Jolanda C. van Hove, Jeroen Buijsen, Felice van Erning, Iris D. Nagtegaal, Pieter J. Tanis, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Care in the Netherlands: A Population-Based Study. *Clinical Colorectal Cancer* 21, no. 3 (September 1, 2022): e171-78. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.02.005>.
 11. Morris, Eva J. A., Raphael Goldacre, Enti Spata, Marion Mafham, Paul J. Finan, Jon Shelton, Mike Richards, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Detection and Management of Colorectal Cancer in England: A Population-Based Study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 6, no. 3 (March 2021): 199-208. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00005-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00005-4).
 12. Pirozzi, B. M., L. Siragusa, G. Baldini, M. Pellicciaro, M. Grande, C. Efrati, R. Finizio, V. Formica, G. Del Vecchio Blanco, and G. S. Sica. Influence of COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Presentation, Management and Outcome during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Clinical Medicine* 12, no. 4 (January 2023): 1425. <https://doi.org/10.3390/jcm12041425>.
 13. Ren, Xianghai, Baoxiang Chen, Yuntian Hong, Weicheng Liu, Qi Jiang, Jingying Yang, Qun Qian, and Congqing Jiang. The Challenges in Colorectal Cancer Management during COVID-19 Epidemic. *Annals of Translational Medicine* 8, no. 7 (April 2020): 498-498. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.158>.
 14. Takashima, Junpei, Hirotoishi Kobayashi, Yuta Suzuki, Ayaka Koizumi, Fumi Shigehara, Kenji Yamazaki, Daisuke Fujimoto, Fumihiko Miura, and Keizo Taniguchi. Evaluating the Burden of the COVID19 Pandemic on Patients with Colorectal Cancer. *Oncology Letters* 24, no. 2 (August 1, 2022): 1-6. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13383>.
 15. Xu, Yun, Zong-Hao Huang, Charlie Zhi-Lin Zheng, Cong Li, Yu-Qin Zhang, Tian-An Guo, Fang-Qi Liu, and Ye Xu. The Impact of COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Patients: A Single-Center Retrospective Study. *BMC Gastroenterology* 21, no. 1 (April 20, 2021): 185. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01768-8>.
 16. Song, Yujia, Tengda Huang, Hongyuan Pan, Ao Du, Tian Wu, Jiang Lan, Xinyi Zhou, Yue Lv, Shuai Xue, and Kefei Yuan. The Influence of COVID-19 on Colorectal Cancer Was Investigated Using Bioinformatics and Systems Biology Techniques. *Frontiers in Medicine* 10 (June 30, 2023): 1169562. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1169562>.
 17. Rottoli, Matteo, Alice Gori, Gianluca Pellino, Maria Elena Flacco, Cecilia Martellucci, Antonino Spinelli, Gilberto Poggioli, and COVID-Colorectal Cancer (CRC) Study Group. Colorectal Cancer Stage at Diagnosis Before vs During the COVID-19 Pandemic in Italy. *JAMA Network Open* 5, no. 11 (November 21, 2022): e2243119. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43119>.
 18. Smith, Henry G, Kristian K Jensen, Lars N Jørgensen, and Peter-Martin Krarup. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Management of Colorectal Cancer in Denmark. *BJS Open* 5, no. 6 (November 1, 2021): zrab108. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab108>.
 19. Violante, Tommaso, Davide Ferrari, Courtney N. Day, Kellie L. Mathis, Eric J. Dozois, and David W. Larson. The Effect of the Pandemic on Colorectal Cancer in the United States: An Increased Disease Burden. *Surgical Oncology Insight* 1, no. 1 (March 1, 2024): 100014. <https://doi.org/10.1016/j.soi.2024.100014>.
 20. Sutton, Tia S., Scarlett Hao, Mizuki Suzuki, Aimei Chua, Anna Lisa Ciarrocca, and Michael D. Honaker. Rectal Cancer Presentation during the COVID-19 Pandemic: Are Decreasing Screening Rates Leading to an Increase in Acute Presentations? *PLOS ONE* 18, no. 9 (September 14, 2023): e0291447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291447>
 21. Worthington, Joachim, Francine Van Wifferen, Zhuolu Sun, Lucie De Jonge, Jie-Bin Lew, Marjolein J.E. Greuter, Rosita Van Den Puttelaar, et al. Potential Global Loss of Life Expected Due to COVID-19 Disruptions to Organised Colorectal Cancer Screening. *eClinicalMedicine* 62 (August 2023): 102081. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102081>.

ANALYSIS OF BODY FAT COMPONENT IN MALE ATHLETES AGED FROM 15 TO 18 YEARS ACCORDING TO SPORT CATEGORY

Engin Emini¹, Lidija Todorovska², Ertan Rustemi³, Stevce Spasenoski³

¹Private healthcare institution “Dr. Engin Emini” Tetovo

²Institute of ME Physiology and Anthropology, Faculty of Medicine, University of “St. Cyril and Methodius” Skopje

³Department of Orthopaedic Diseases, Clinical Hospital Tetovo

Corresponding Author: Engin Emini, Private healthcare institution “Dr. Engin Emini” Address: “29th November” BB, 2648 Tetovo

E-mail: hipofiza@live.com

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 64-68

ABSTRACT

Objective: We aimed to analyze the differences in body fat and its distribution on trunk/extremities in male athletes aged from 15 – 18 years, according to sport category.

Material and methods: In analytical cross-sectional study were included 112 male athletes from school leagues in Republic of North Macedonia, divided in sports categories U16 (aged from 15 to 16 years) and U18 (aged from 17 to 18 years). Body fat was analyzed with bioelectrical impedance on InBody 720. Investigated BIA variables were: total and segmental body fat mass in kg (BFM) and percents (%BFM), body mass index (BMI), body fat mass index (BFMI), percent %BFMI and protein-fat index (PFI).

Results: BMI and PFI were significantly higher in U18 (22.51 ± 1.94 and 1.82 ± 0.78), compared with U16 (21.64 ± 1.72 and 1.75 ± 0.70 , respectively). BFM was higher in U18 (8.54 ± 3.55 kg), compared with U16 (7.83 ± 2.83 kg), but the difference was not significant. Also, differences in segmental fat were not significant.

Conclusion: U16 and U18 male young athletes from RNM have similar size of total and segmental fat mass.

Keywords: body fat component, athletes, U16, U18, bioelectrical impedance

INTRODUCTION

Body fat mass is very important body component in athletes, due to its complex effect on health, especially in young athletes. The category of “young athletes” was defined in 2022 year, by the International Olympic Committee (IOC), and included athletes aged from 15 to 18 years.(1) This category is one of the most vulnerable groups in sports medicine and regular sports examinations, including the analysis of body composition, are especially important for them. Deviations in body fat component

(BFC), whether it is an increased or decreased percentage of body fat, have negative health consequences. In sports, the fat component represents “ballast” tissue that affects physical abilities, and has a negative impact on aerobic and anaerobic capacity.(2) Low body fat also has a negative impact on physical performance and is associated with low energy reserves and a lack of macro- and micronutrients.(3)

The method of choice in evaluation of total body composition, and also the fat component, among young

athletes is bioelectrical impedance (BIA) according to its simplicity, safety and proven accuracy.⁽⁴⁾ In Republic of North Macedonia (RNM) there are only few studies about the total body composition evaluated with BIA in young karate athletes,^(5,6) and there is no data about the segmental distribution of the body fat in young athletes, which was the main motive for this research.

The age range from 15 to 18 years covers two sports categories, U16 and U18, which are included in this research. Data from the world literature about the differences in fat component in relation to the sports category are controversial. Only a little data shown that there are differences in body fat component, in relation to higher sports categories.^(7,8) Based on these results from the world literature, in conditions of scarce data on young athletes from the RNM, we defined following hypothesis to be tested in a cross-sectional study: There are significant differences in the size of the body fat component analyzed with BIA, as well as in its segmental body distribution between different sports categories in male young athletes from RNM.

The aims of this study were: 1. to analyze the differences in total body fat component evaluated with the method of BIA, in male athletes from 15 - 18 years according to sport category; and 2. to analyze the segmental distribution of body fat on following body segments: trunk, upper and lower extremities, in male athletes from 15 - 18 years according to sport category.

The results of this study will provide insight into the patterns of body fat component related to sports categories in young athletes from RNM, as well as more precise guidelines about the interpretation of the results of body fat component in health and sports management of young athletes.

MATERIAL AND METHODS

In this cross-sectional study were included 112 male athletes aged from 15 to 18 years, who participating in regular school sports leagues in the RNM. This study was conducted during the 2025 year, at the Institute of ME Physiology and Anthropology, Faculty of Medicine - Skopje, in collaboration with private healthcare institution "Dr. Engin Emini" - Tetovo. The study is a part of larger research for a doctoral dissertation, which will include young athletes from both genders, and their age peers who are not athletes (all participants have not yet been processed) and was approved by the Ethics

Committee for Research on Human Subjects number 0396/3 from 16.01.2025 year at the University of "St. Cyril and Methodius" - Faculty of medicine in Skopje.

Each athlete was evaluated once, during one of the regular sports examinations in the current competitive season. The athletes were divided in two groups according to the sport category: U16 (n = 60) consists of athletes aged from 15 to 16 years, and U18 (n = 52), consists of athletes aged from 17 to 18 years. The inclusion criteria were: male school children from RNM; age 15-18 years; good health condition; absence of disease, injury and any condition that limits movements; at least 2 years of continuous competitive sporting; stable training process of at least 5 training sessions/week; usual diet without any nutritional intervention; pharmacological anamnesis without consumption of drugs and other chemical substances; absence of any metal implant; and signed informed consent by the child and the parent. Following respondents were excluded from the study: who did not meet all the inclusion criteria, for whom the data were not complete, or who subsequently requested to be excluded from the study.

For each athlete, anamnesis data were collected, a standard examination was performed by a sports physician, body height and body composition measurements were done. Body height was measured with Martin anthropometer, with a reading accuracy of 1.0 mm, according to standard methodology of International Biological Program.⁽⁹⁾ Body fat component (BFC) was analyzed with multi-frequency bioelectrical impedance (MF-BIA), on validated body analyzer InBody 720, according to the methodology of Kushner and recommendations for measurement accuracy.^(10,11)

First, a check was made to see if the athlete has fulfilled the following instructions given to him when scheduling the sports examination: not to consume a large meal, caffeine and alcohol on the day of the examination; not to smoke for several hours before the examination; and to avoid intense physical activity 24 hours before the examination.⁽¹¹⁾ Athletes who do not comply with the instructions, their sports examinations were rescheduled. Before the measurement begins, the subject was instructed: to go to the toilet; strip to sports shorts and a T-shirt; spend 5 minutes in a standing position; take off the shoes, wipe the feet and palms of sweat with absorbent paper, which will be then coated with an electrolyte solution; to stand with feet over the foot electrodes; to grasp the hand electrode holders with all

their fingers from the bottom, and place their thumb on the top of the holder; and to assume a correct upright position without moving, with all limbs extended at the joints and slightly spread. After assuming the position, the examiner entered basic data about the subject on the BIA device screen and start the measurement. The result was ready after one minute.(12)

Following BIA variables were used in analysis of total BFC: body weight (BW, kg); body height (BH, cm); body mass index (BMI, kg/m²) - ratio between BM in kg and square of BH in m; body fat mass (BFM, kg); body fat percentage (%BFM); body fat mass index (BFMI, kg/m²) - ratio between BFM in kg and the square of BH in m; index of %BFM and BMI (%BFM/BMI); protein-fat index (PFI, kg/kg) - ratio of protein mass in kg and BFM in kg. BIA variables of segmental fat mass expressed in both, kg (absolute values) and percentages (relative values), were performed on: right arm, left arm, trunk, right leg and left leg.

The data were analyzed with the standard statistical package STATGRAPHICS 18 and were presented in tables. From descriptive statistics for each variable were calculated: arithmetic mean, standard deviation and median. The normal statistical distribution was tested with Kolmogorov-Smirnov test (K-S test). For variables that showed a normal statistical distribution, the significance of the differences in relation to the two sports categories was analyzed with the unpaired t-test (two-tailed). For variables that showed an asymmetric statistical distribution, the significance of the differences between the two sports categories was analyzed with the Mann-Whitney U test. The significance level was $p < 0.05$.

RESULTS

Table no 1 shows the data from the descriptive statistics and the significance of the differences between U16 and U18 for BH and following BIA variables: BW, BMI, and variables of the total BFC. K-S test had shown normal statistical distribution for these variables, and their differences were tested with t-test for independent samples. Basic variables like BH, BW and BMI are significantly higher in U18 athletes, than in U16. Also, PFI was significantly higher ($p < 0.05$) in U18 (1.82 ± 0.78), compared with U16 (1.75 ± 0.70 , respectively). The other differences were not significant.

Table no 1. Descriptive statistics and significance of the differences in body height, body weight and in total body

fat component in male athletes aged from 15-18 years according to sports categories

Variable	Sport category U16 (N=60)		Sport category U18 (N=52)		significance p (t value)
	Mean \pm sd	Median	Mean \pm sd	Median	
1BH, cm	177.58 \pm 7.74	177.0	181.03 \pm 5.39	181.0	0.00822 (2.691)
BW, kg	68.32 \pm 7.52	69.45	73.75 \pm 7.17	72.40	0.00017 (3.902)
BFM, kg	7.83 \pm 2.83	7.15	8.54 \pm 3.55	8.05	0.23977 (1.182)
%BFM	11.45 \pm 3.84	10.95	11.44 \pm 4.18	11.25	0.99367 (0.008)
BMI	21.64 \pm 1.72	21.60	22.51 \pm 1.94	22.4	0.01333 (2.515)
BFMI	2.50 \pm 0.95	2.28	2.61 \pm 1.07	2.35	0.72561 (0.142)
%BFMI	0.53 \pm 0.16	0.51	0.57 \pm 0.22	0.53	0.85340 (0.062)
PFI	1.75 \pm 0.70	1.62	1.82 \pm 0.78	1.78	0.035572 (3.07)

1BH, body height; BW, body weight; BFM, body fat mass; BMI, body mass index; BFMI, body fat mass index; PFI, protein-fat index.

The data from descriptive statistics and the significance of the differences in fat mass between the different body segments for U16 and U18 sports categories are shown in table no 2. Athletes from U18 category had higher values of the segmental body fat component of the trunk, left arm and right arm, compared to U16. These differences were not significant, and were tested with t-test, except for fat mass on right arm (both absolute (kg) and relative fat mass (%), which data were not normally distributed.

Table no 2. Descriptive statistics and significance of the differences in segmental fat mass in male athletes aged from 15-18 years according to sports categories

Segmental fat mass	Sport category U16 (N=60)		Sport category U18(N=52)		significance p (t/U value)
	Mean \pm sd	Median	Mean \pm sd	Median	
1RA kg	0.33 \pm 0.18	0.30	0.35 \pm 0.24	0.30	2U = 1545 NS
RA %	53.77 \pm 30.81	50.0	54.40 \pm 37.78	50.0	U = 1532.5 NS
LA kg	0.34 \pm 0.20	0.30	0.36 \pm 0.24	0.30	0.51756 (0.649)
LA %	54.60 \pm 33.22	50.0	56.17 \pm 37.83	50.0	0.81518 (0.234)
Trunk kg	3.58 \pm 1.82	3.15	4.06 \pm 2.21	3.75	0.21392 (1.250)
Trunk %	80.32 \pm 40.68	69.50	88.98 \pm 49.08	83.5	0.30930 (1.021)
RL kg	1.34 \pm 0.37	1.30	1.39 \pm 0.44	1.35	0.49681 (0.682)
RL %	75.55 \pm 22.59	74.0	75.23 \pm 25.66	73.0	0.95435 (0.057)
LL kg	1.33 \pm 0.37	1.30	1.37 \pm 0.44	1.35	0.57374 (0.564)
LL %	74.78 \pm 22.20	71.0	74.20 \pm 25.25	73.0	0.86500 (0.170)

1RA, right arm; LA, left arm; RL, right leg; LL, left leg; 2U, U-value of Mann-Whitney test

DISCUSSION

Evaluation of total body composition, including fat component, is a part of regular sports examinations in RNM, but only few variables are included, like BW, BMI, BFM (kg) and %BFM. Each body component has a different meaning for athletes. The BFC is important, both for assessing the health status of athletes, and also for insight into the physical performance of athletes, which significantly depends on the size of the body fat component.(13,14) The main objective of this study was to analyze the body fat component in male athletes, aged from 15 to 18 years according to sport category.

The results of this study show significant differences in basic variables like BW, BH and BMI. Athletes from U18 sport category are taller ($p < 0.01$), heavier ($p < 0.001$) and have higher BMI ($p < 0.05$), compared to U16, who are younger athletes and are expected to be lower and lighter. These results are related to growth of the body that is likely not yet complete in these athletes. The BFM is about 1 kg higher in U18, but other BIA variables of the fat component, like %BFM, BFMI and %BFMI are similar between the younger (U16) and older sport category (U18). Only PFI is significantly higher in U18 (1.82 ± 0.78), compared with U16 (1.75 ± 0.70), indicating that U18 athletes have more fat per kilogram of protein mass. BIA variables of fat component show that the size of this component is similar between U16 and U18 athletes. These results support those authors who also did not find clearly pronounced differences in the fat component between different sports categories.(7,8,14) In handball players from the categories U14 (13 and 14 years old), U16 (15 and 16 years old) to U18 (17 and 18 years old), with the increase in the category, almost all physical performances increased, and among the body components, soft tissue mass showed a significant increase, as opposed to fat mass.(7) Spehnjak et al. (2021) investigated the body composition and physical performance in soccer players from the following sports categories: U15 (ages 14 and 15), U17 (ages 16 and 17), U19 (ages 18 and 19) and seniors (over 19 years). There were no differences in fat mass between the groups.(8) Zaric et al. (2020) concluded that even statistically insignificant differences in fat component distinguishes the elite athletes from the rest.(14)

The athletes examined in this study had similar nutritional status and similar training regimens, factors that could influence fat component to be also similar between younger U16 and older U18 athletes. Nutrition and physical fitness are environmental factors that have

been shown to have a major impact on body composition, especially the fat component.(15,16)

The same like total body fat, and segmental fat component of the athletes in this study shows similar results. The results of segmental body fats are published for the first time in RNM. As expected, the arms have the lowest fat content, followed by the legs and finally the by the trunk. We did not find any asymmetry in the distribution of body fat between the right and the left side of the body. There are not significant differences in the distribution of the fat component in various parts of the body, between U16 and U18 athletes. In this research can be concluded following:

- BH, BW and BMI have significantly higher values in U18 male athletes, compared with the younger group of U16 athletes;
- BIA variables which are indicators of total body fat component, BFM, %BFM, BFMI and %BFMI, show discrete differences between the U16 and U18. These differences are not significant;
- PHI showed a clear distinction between U16 and U18 sports category, and we recommend this variable to be mandatory included in the analysis of the fat component with BIA, during sports examinations for younger athletes;
- Absolute and relative values of segmental fat components do not show significant differences between sport categories U16 and U18 in male athletes;
- U16 and U18 male athletes from RNM have similar size of total and segmental fat mass during the age period from 15 to 18 years old. Probably maturation status of the young athletes from RNM, between the age of 15 and 18 years, has a weak effect on the body fat mass. This is consistent with the results of Kalčíková et al. (2023) who found that the body maturity status in young soccer players had an impact on the size of body components determined by BIA, with the exception of fat mass.(17)

The statistical analysis in this study did not confirm our research hypothesis. The results showed the opposite, that there are no significant differences according to sports categories in either the total or segmental fat component in male athletes from RNM, aged from 15 to 18 years. It would be interesting to examine the changes in other body components in athletes aged from 15 to 18 years, and also in those youth who are not athletes, which will be of interest in our further research.

This research has following limitations:

- BIA is not a gold standard for analysis of body composition, but the use of other complex methods due to various types of radiation or application of radioactive substances is questionable in the child population;
- Variations in the results, especially as a result of various external influences, which should be minimized;
- Depends on biological conductors, which are unpredictable like the hydration level or electrolyte concentration;
- The number of the participants, but this research will continue and the size of the groups will increase, which will allow more complex analyses.

REFERENCES

1. International Olympic Committee. Winter Youth Olympic Games Gangwon 2024 Qualification System Principles. IOC EB, September 2022.
2. Esco RM, Snarr LR, Leatherwood DM, Chamberlain AN, Redding LM, Flatt AA, Moon JR, Williford NH. Comparison of Total and Segmental Body Composition Using DXA and Multi-Frequency Bioimpedance in Collegiate Female Athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2015; 29(4):918-25.
3. Deutz CR, Bernadot D, Martin ED, Cody MM. Relationship between energy deficits and body composition in elite female gymnasts and runners. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000; 32(3):659-68.
4. Lukaski CH, Raymond-Pope JC. New Frontiers of Body Composition in Sport. *Int J Sports Med* 2021; 42(7):588-601.
5. Pluncevic-Gligoroska J, Todorovska L, Mancevska S, Karadjozova I, Petrovska S. Bioelectrical impedance analysis in karate athletes: BIA parameters obtained with InBody720 regarding the age. *Research in Physical Education, Sport and Health* 2016; 5(2):117-21.
6. Pluncevic Gligoroska J, Manchevska S, Kostovski Z, Dejanova B, Maleska V, Todorovska L. Comparison of Selected Body Composition Parameters in Karate Athletes: Matiegka and Bioelectrical Impedance Analysis. *International Journal of Science Culture and Sport* 2016; 4(4):443-52.
7. Molina-López J, Zarzuela BJ, Sáez-Padilla J, Tornero-Quiñones I, Planells E. Mediation Effect of Age Category on the Relationship between Body Composition and the Physical Fitness Profile in Youth Handball Players. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(7):2350.
8. Spehnyak M, Gušić M, Molnar S, Baić M, Andrašić S, Selimi M, Mačak D, et al. Body Composition in Elite Soccer Players from Youth to Senior Squad. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021; 18:4982.
9. Maver H, Rudan P, Tarbuk D. *Fiziološke Metode III. Praktikum biološke antropologije*, Zagreb 1980, str.16-34.
10. Kushner FR, Gudivaka R, Schoeller AD. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:423S-7S.
11. Aldobali M, Pal K. Bioelectrical Impedance Analysis for Evaluation of Body Composition: A Review. Conference paper, July 2022. <https://www.researchgate.net/publication/353497831>
12. https://inbodyanalyse.no/gamell/images/stories/inbody/dokumenter/InBody_720_er_Manual.pdf. InBody720 Users Manual, Biospace Co., Ltd. Korea.
13. Richmond P, Zhu J, Kennedy T, Sindledacker LC, Kiefer AK, Haney CA, dos Santos MJ. The effect of fat distribution and nutritional behavior on balance and equilibrium of acrobatics and tumbling athletes: Body composition and Performance. *Proc West Virginia Acad Sci* 2023; 95(1):29-35.
14. Zaric I, Dopsaj M, Markovic M, Zaric M, Jakovljevic S, Beric D. Body composition characteristics measured by multichannel bioimpedance in young female basketball players: Relation with match performance. *Int. J. Morphol.* 2020; 38(2):328-35.
15. Oukheda M, Bouaouda K, Mohdati K, Lebrazi H, Derouiche A, Kettani A, Saile R, Taki H. Association between nutritional status, body composition, and fitness level of adolescents in physical education in Casablanca, Morocco. *Front Nutr* 2023; 10:1268369.
16. Dimitrova A. Body Composition Assessment in Young Bulgarian Tennis Athletes. *Coll. Antropol.* 2018; 42(3):169-75.
17. Kalčíková P, Přidalová M. The Influence of Somatic Maturity on Anthropometrics and Body Composition in Youth Soccer Players. *Children* 2023; 10(11):1732.

IMPACT OF COMORBIDITIES ON CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS

Milena Srbinoska Bogatinoska¹, Rron Elezi³, Kornelija Gjorgjieska³, Evgenija Baneva⁴, Gazmend Amzai²

¹Health Center MakedonskiBrod, R. North Macedonia

²University Clinic for Hematology, Skopje, North Macedonia;

³University Clinic for Traumatology, Orthopedic Diseases, Anesthesia, Resuscitation, Intensive Care and Emergency Center

⁴University Clinic for Radiotherapy and Oncology

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 69-74

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has emerged as a significant global health challenge, particularly for patients with pre-existing conditions. This study investigates the relationship between comorbidities—such as diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular disease, hypertension, and dyslipidemia—and the clinical severity and mortality of COVID-19. A retrospective observational study involving 250 unvaccinated COVID-19 patients from various healthcare centers in North Macedonia, was conducted from November 2020 to November 2021. Patients with and without comorbidities were categorized into mild, moderate, and severe COVID-19 disease groups based on CDC criteria. The analysis revealed that comorbidities had a significant impact on COVID-19 severity and outcomes. Notably, patients with diabetes, COPD, and cerebrovascular incidents faced much higher risks of severe outcomes and mortality. The study found a synergistic effect between hypertension and dyslipidemia, which markedly increased mortality risk. In contrast, conditions such as hypothyroidism and well-controlled allergic asthma did not significantly affect the outcomes. Additionally, the study highlights the role of ACE2 receptors in multiple organs in mediating SARS-CoV-2 infection. The findings point out that COVID-19 patients who have multiple comorbidities have a higher mortality rate. The study highlights the necessity of identifying high-risk patients early which is consistent with global data.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, comorbidities, mortality, disease severity

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has become a complex global health issue that extends beyond respiratory illness. Initially identified primarily as a lung disease leading to pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS), our understanding

of COVID-19 has evolved to recognize its widespread impact on various organ systems, particularly in patients with pre-existing comorbidities. A key factor in developing COVID-19 infection is the presence of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, which enable the virus's entry into cells. These receptors are found throughout different organs in the body, and with their

help, the virus can affect multiple organs and systems.

Throughout the years, it became clear that there is a significant connection between COVID-19 and pre-existing comorbidities. Individuals with specific conditions often face more severe challenges when infected with the virus. Comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive respiratory issues, and obesity can worsen the clinical condition and increase mortality rates. Understanding the relationship between COVID-19 infection and comorbidities is critical for understanding the disease and providing better treatment.

For example, patients with cardiovascular diseases have increased risks because the virus can exacerbate conditions like hypertension and heart failure, as well as complications such as myocarditis. (13) Individuals with liver disease or chronic kidney disease are at a higher risk for severe outcomes due to the interactions between pre-existing conditions and the infection. (14) Also, individuals with diabetes are similarly at an elevated risk for experiencing severe outcomes. (15)

In this cross-sectional report, we investigate the influence of specific comorbidities on patients infected with SARS-CoV-2. COVID-19 was diagnosed through PCR tests, and all the patients in the study were older than 18 years. The goal was to understand how these additional health issues can influence the progression of the disease.

METHODS

Study design

We conducted a retrospective observational study of 250 patients with COVID-19 disease treated as outpatients or were hospitalized in several health facilities: Health Center Makedonski Brod, General Hospital Prilep, Health Center Shtip, General Hospital Kocani and the modular hospital at the University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions in Skopje in a period of one year, from November 2020 till November 2021. The inclusion criteria specified that all patients had positive SARS-CoV-2 RT-PCR swabs and were older than 18 years. For all patients included in the study, we recorded demographic characteristics and the date of the SARS-CoV-2 positive test. We classified the patients according to the CDC classification of disease severity into three groups: 1. mild illness (fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell) 2. moderate illness (patients with evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging,

with SpO₂ ≥94% on room air), treated as outpatients and 3. severe illness (patients with SpO₂ <94% on room air at sea level, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, a respiratory rate >30 breaths/min, or lung infiltrates >50%) which required hospitalization. None of the patients included in the study were vaccinated.

Statistical analysis

The data were analyzed using the statistical program SPSS 23.0. Categorical (attributive) variables are shown with absolute and relative numbers. The non-parametric Chi-square test was used to compare the categorical variables. P<0.05 was considered statistically significant. The data are presented as tables and graphs.

RESULTS

Patient characteristics

Out of 250 subjects included in the study, 115 (46%) were male and 135 (54%) were female. The average age of the patients was 51.3 ± 16.4 years, with 143 (57.2%) being older than 50 years. The demographic characteristics are detailed in Table 1.

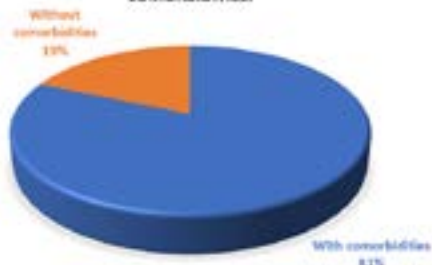
Variable	n(%)
Sex female male	115 (46) 135 (54)
Age group >49 <50	107 (42.8) 143 (57.2)
Age/years (mean ±SD)	51.3 ± 16.4

In the group of deceased patients, 81.48% had overall 22 comorbidities. Some of these comorbidities included arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, chronic cardiomyopathy, hyperlipidemia, and hypothyroidism, among others. The statistical analysis revealed a significantly higher prevalence of associated chronic conditions in patients who passed away, indicating a strong correlation between the outcome and the presence of comorbidities ($X^2 = 12.3$, $p = 0.00045$). (See Figure 2 and Figure 2a.)

FIGURE 2. GRAPHIC REPRESENTATION SHOWING THE DISTRIBUTION OF SURVIVOR PATIENTS, CATEGORIZED BY THE PRESENCE OR ABSENCE OF COMORBIDITIES.



FIGURE 2A. GRAPHIC REPRESENTATION SHOWING THE DISTRIBUTION OF DECEASED PATIENTS WITH AND WITHOUT COMORBIDITIES.



The statistical analysis confirmed that the frequency of exitus lethalis in patients with comorbidities is remarkably higher compared to patients without any comorbid conditions. This suggests that the presence of additional health issues may contribute to an increased risk of mortality in affected individuals.

The number of comorbidities affects patient outcomes ($p=0.000021$), and the number of comorbidities was especially high in the group of patients with lethal outcomes.

Out of the patients with lethal outcomes, only 4 (14,81%) have had only one comorbidity in comparison with healed COVID-19 infections, in which 51 patients (22,87%) have had only one comorbidity. Among the deceased patients with two comorbidities were 18 (66,67%), and among the patients with healed COVID-19 infections, with two comorbidities, were 54 (24,22%). There was a statistically significant difference between the number of comorbidities and the end result of Covid 19 in both groups. The results are shown in Table 5.

Table 5. Patient outcomes depend on the number of comorbidities

Number of comorbidities	Total number of patients	Outcome		p-value
		Survived	Deceased	
0	123	118 (52.91)	5 (18.52)	$\chi^2=21.6$ $**p=0.000021$
1	55	51 (22.87)	4 (14.81)	
2	72	54 (24.22)	18 (66.67)	

χ^2 (Chi-square test); $***p<0.0001$

The analysis of the association between outcomes and various types of comorbidities revealed a significant correlation with certain conditions. Specifically, the lethal outcome from COVID-19 was significantly associated with diabetes mellitus ($p=0.048$), chronic obstructive pulmonary disease ($p=0.0037$), cerebrovascular diseases ($p=0.034$), and cardiomyopathy ($p=0.001$). In contrast, no significant association was found with high blood pressure, asthma, hyperlipidemia, hypothyroidism, or atrial fibrillation ($p>0.05$). The detailed statistics is presented in Table 6.

Table 6. Impact of Comorbidities on Patient Outcomes

Variable n		Outcome			p-value
		Survivedn(%)	Deceasedn(%)		
1HTA	yes	102	82 (36.77)	20 (74.07)	$\chi^2=0.5$ $p=0.49$
	no	148	2 (0.9)	0	
2DM	yes	34	27 (12.11)	7 (25.93)	$\chi^2=3.91$ $*p=0.048$
	no	216	196 (87.89)	20 (74.07)	
3COPD	yes	15	10 (4.48)	5 (18.52)	$\chi^2=8.41$ $**p=0.0037$
	no	235	213 (95.52)	22 (81.48)	
Asthma	yes	6	6 (2.69)	0	$\chi^2=0.74$ $p=0.39$
	no	244	217 (97.31)	27 (100)	
4CVA	yes	5	3 (1.35)	2 (7.41)	$\chi^2=4.5$ $*p=0.034$
	no	245	220 (98.65)	25 (92.59)	
5CMP	yes	12	8 (3.59)	4 (14.81)	$\chi^2=6.64$ $**p=0.001$
	no	258	215 (96.41)	23 (85.19)	
6HLP	yes	34	30 (13.45)	4 (14.81)	$\chi^2=0.04$ $p=0.84$
	no	216	193 (86.55)	23 (85.19)	
Hypo-thyroidisam	yes	10	9 (4.04)	1 (3.7)	$\chi^2=0.007$ $p=0.93$
	no	240	214 (95.96)	26 (96.3)	
7AFF	yes	7	5 (2.24)	2 (7.41)	$\chi^2=2.36$ $p=0.12$
	no	243	218 (97.76)	25 (92.59)	

χ^2 (Chi-square test); $*p<0.05$, $**p<0.0$; 1HTA- Hypertension Arterialis; 2DM- Diabetes Mellitus; 3COPD- Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 4CVA- Cerebrovascular Accident; 5CMP- Cardiomyopathy; 6HLP- Hyperlipidemy; 7AFF- Atrial Fibrillation;

The non-surviving patients had higher rates of diabetes

mellitus (n=7, 25.93%) compared to the surviving patients (n=27, 12.11%), chronic obstructive disease (n=5, 18.52% vs. n=10, 4.48%), stroke (n=2, 7.41% vs. n=3, 1.35%), and cardiomyopathy (n=4, 14.81% vs. n=8, 3.59%), as shown in Table 6.

Figure 3. Figure 3a.

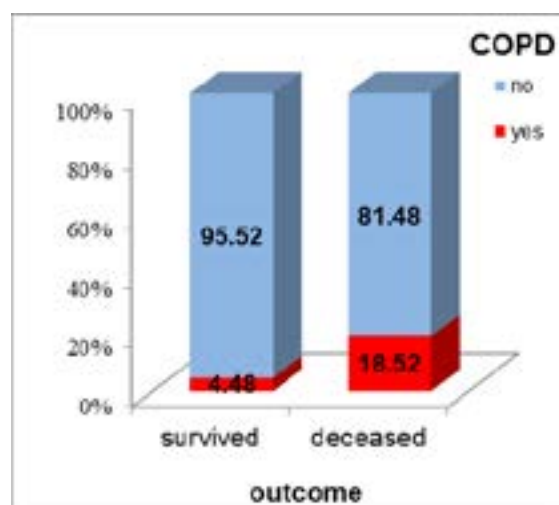
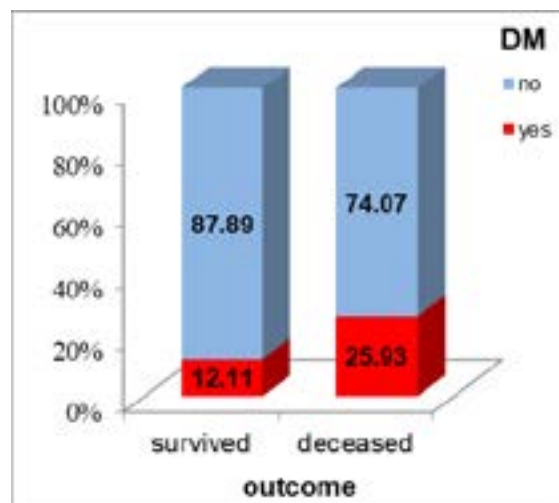
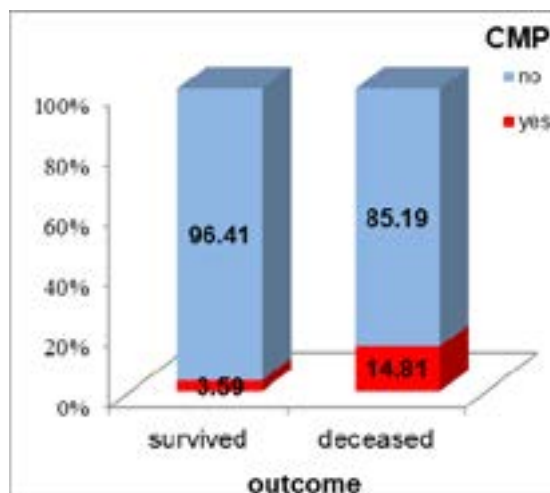
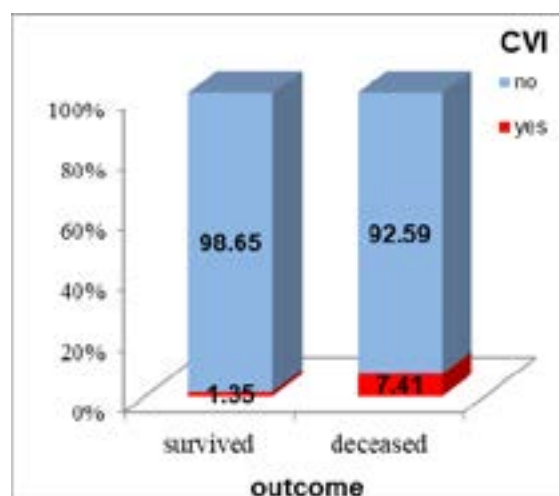


Figure 3b. Figure 3b.



DISCUSSION

This small multicentric study which was performed in North Macedonia, has led us to a conclusion that the presence and type of comorbidities significantly influence the prognosis of COVID-19 infection. Notably, more than 50% of our deceased COVID-19 patients had at least one comorbidity, which was consistent with the findings from Irawaty Djaharuddin et al. They reported a very similar association between comorbidities and mortality in COVID-19 patients. (2)

Comorbid conditions such as hypertension, diabetes, and cardiovascular disease often worsen the severity of COVID-19 infection, leading to poorer outcomes due to their impact on immune system responses and organ functions. (1, 4)

Hypertension is one of the most common comorbidities among patients infected with COVID-19. In our study, approximately 50% of the patients were diagnosed with hypertension. However, when the only comorbidity was hypertension, its effect on the outcome was minimal. There are similar findings from the study by Guan et al. But, when hypertension is combined with conditions like dyslipidemia, the risk of mortality significantly increases. The same was concluded by Atmosudigdo et al., who identified dyslipidemia as a risk factor for severe COVID-19 when it coexists with hypertension. (9)

Hyperlipidemia alone did not show a significant impact on the patient's outcomes. However, when it was present alongside multiple comorbidities, it contributed to an elevated risk of severe clinical presentation and mortality. This is consistent with findings by Atmosudigdo et al., who emphasized the synergistic effect of dyslipidemia

with other conditions like hypertension on worsening COVID-19 outcomes. (9)

Hypothyroidism does not significantly affect outcomes in COVID-19 patients. Our findings are consistent with those of Maaïke van Gerwen et al., whose study concluded that hypothyroidism does not significantly impact mortality or worsen clinical presentation in individuals infected with COVID-19. (5)

The relationship between asthma and COVID-19 outcomes has shown mixed findings. In our study, controlled allergic asthma did not significantly affect patient prognosis. This is consistent with the findings of the study by Murphy et al., who found a lower risk of severe outcomes in patients with allergic asthma. However, other studies, including those by Dolby et al. and Shi et al., have indicated that asthma, especially non-allergic or poorly controlled asthma, may increase the risk of severe outcomes and mortality. (7, 8)

In our study, patients diagnosed with diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, and cerebrovascular incidents showed a much higher probability of severe clinical presentation and a higher percentage of mortality in comparison to patients who do not have these conditions. Diabetes has been widely recognized as a key risk factor for severe COVID-19 due to its impact on immune function and metabolic health, and this is also reported by Lim et al. (12) Similarly, Puebla Neira et al. recognized COPD as a strong predictor of poor outcomes, particularly in hospitalized COVID-19 patients. (11) Cardiovascular disease, as highlighted by Vidal-Perez et al., further exacerbates the severity of COVID-19 due to its impact on the cardiovascular and immune systems. (10)

Comorbidities, such as chronic kidney disease and obesity, were not the primary focus of our study. Nonetheless, they were found to play a crucial role in the patient's outcome. According to Loganathan et al.'s literature, chronic kidney disease makes patients more susceptible to severe infections as a condition that impairs immune function. (1) Obesity, which is associated with chronic inflammation and respiratory difficulties, additionally increases the risk of severe disease and poor outcomes.

CONCLUSION

This cross-sectional study confirms that comorbidities are crucial in determining the severity and outcomes of COVID-19 infections. When comorbidities such as hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary

disease, dyslipidemia, and cardiovascular diseases are present, the risk of severe clinical manifestation and mortality is higher.

On the contrary, some comorbidities, such as hypothyroidism and allergic asthma, did not show a crucial role in the outcome.

An interesting fact is that hypertension and dyslipidemia demonstrate synergistic effects when present together.

By understanding the connection between COVID-19 and specific comorbidities, the healthcare system can use its resources more effectively. This knowledge enables healthcare professionals to better triage, prioritize high-risk patients, and start early treatment, ultimately aiming to improve outcomes.

Disclosures

None

Acknowledgement

None

REFERENCES

1. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID-19 gateway to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021 Jan;283:103548. doi: 10.1016/j.resp.2020.103548
2. Irawaty Djaharuddin et al., Comorbidities and mortality in COVID-19 patients, *Gac Sanit.* 2021;35:S530-S532, PMID: 34929892
3. Wang D et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
4. Guan W-J et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020;55:2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
5. Maaïke van Gerwen et al., Outcomes of Patients With Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:565. doi: 10.3389/fendo.2020.00565
6. Murphy TR et al., Patients with allergic asthma have a lower risk of severe COVID-19 outcomes than patients with nonallergic asthma. *BMC Pulm Med.* 2022;22:418. doi: 10.1186/s12890-022-02230-5

7. Dolby T et al., Relationship between asthma and severe COVID-19: a national cohort study. *Thorax*. 2023;78:120-127.
8. Shi T et al., Risk of serious COVID-19 outcomes among adults with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *The Lancet Respir Med*. 2022. doi:10.1016/S2213-2600(21)00543-9
9. Atmosudigdo IS et al., Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Sage Journals*. 2021. doi: 10.1177/1179551421990675
10. Vidal-Perez R et al., Cardiovascular disease and COVID-19, a deadly combination: A review about direct and indirect impact of a pandemic. *World J Clin Cases*. 2022 Sep;10(27):9556–9572.
11. Puebla Neira DA et al., Outcomes of Patients with COPD Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(4). doi: PMC8686850
12. Lim S et al., COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;11–30.
13. Xie Y, You Q, Wu C, Cao S, Qu G, Yan X, Han X, Wang C, Zhang H. Impact of cardiovascular disease on clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Circ J* 2020; 84: 1277–1283 doi:10.1253/circj.CJ-20-0348
14. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020 May 15;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080. PMID: 32429038; PMCID: PMC7345004.
15. Wu, Zh., Tang, Y. & Cheng, Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 58, 139–144 (2021). doi: 10.1007/s00592-020-01546-0

RISK FACTORS AND MATERNAL AND NEONATAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH VACUUM EXTRACTION DELIVERY

Ilir Shurlani¹, Anita Morarcalieva Chochkova², Ana Kocevska¹, Iskra Martinovska¹, Sashko Olumcev³

¹Specialized hospital for Gynecology and Obstetrics “Mother Teresa” – Chair, Skopje, Republic of North Macedonia

²PHI General Hospital - Gevgelija, Republic of North Macedonia

³Public Health Center - Veles, Republic of North Macedonia

Corresponding autor: Ilir Shurlani, MD, Specialized hospital for Gynecology and Obstetrics “Mother Teresa” – Chair, Skopje
 Adress: Kosta Abrasevic 3, Skopje
 Telephone number: 070372929
 e-mail: ilirdok@yahoo.com

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 75-80

ABSTRACT

Objective. To establish a correlation between maternal age, maternal BMI, conjugata externa, maternal abdominal circumference, parity, fetal weight and fetal head circumference and vacuum assisted delivery, as well as to analyze maternal and neonatal complications caused by the procedure.

Methods. In our hospital is preformed outlet vacuum assisted delivery exclusively, according to RCOG guideline for Assisted vaginal birth. Indication for vacuum assisted delivery was fetal distress in a term pregnancy. Soft caps were used and performance of mediolateral episiotomy was mandatory. The procedure was preformed by trained operators.

Conclusion. Our study showed that primiparous women with overweight and obesity and those with abdominal circumference of 100 cm and above, are more prone to vacuum extraction. The most common maternal complication is vaginal laceration, and such deliveries require treatment of the mothers and newborns, requiring hospitalization three days or more. Neonatal complications are most often associated with cephalhematoma and livid asphyxia of the newborn.

Key words: vacuum assisted delivery, maternal complications, neonatal complications, risk factors

INTRODUCTION

Most births occur naturally, without the physical assistance of a health care provider. Unassisted birth in the cephalic position accounts for nearly 95% of all births (1). The mother’s expulsive efforts, combined with the contractile force of the uterus, provide a coordinated force to push the baby out of the uterus and through the birth canal. Complications may arise and interfere with normal vaginal delivery or require acceleration of labor

by common factors, including narrowing of the birth canal, fetal distress, intrapartum infection, maternal exhaustion, pathological conditions, or the size of the baby.

Operative vaginal delivery refers to a delivery in which the operator uses forceps or a vacuum device to assist the mother deliver the fetus to extrauterine life. The instrument is applied to the fetal head and then the operator uses traction to extract the fetus, typically

during a contraction while the mother is pushing.

In the United States, 3.6 percent of all deliveries are accomplished via an operative vaginal approach (3). The overall rate of operative vaginal delivery has been diminishing, but the proportion of operative vaginal deliveries conducted by vacuum assisted births has been increasing and is more than four times the rate of forceps assisted births. Forceps deliveries account for 1 percent of vaginal births and vacuum deliveries account for about 4 percent of vaginal births. In recent years, the success rate for operative vaginal deliveries has been quite high (99 percent) (4).

Vacuum extraction (VE) is the completion of vaginal birth using negative pressure. Together with forceps, it is considered an instrumental (operative) assisted vaginal birth. While completion of birth with forceps is rarely performed today and is no longer used in clinical practice, due to the higher incidence of complications such as peripheral nerve damage, shoulder impingement, skull impression fractures, and birth canal injuries, completion of birth with VE is still present in clinical practice. The first records of the use of a vacuum cup are known since 1632, when Hildanus described the use of the ventouse suction cup, for the purpose of repositioning an impression fracture of the fetal skull. After him, in 1705, James Yonge suggested that this vacuum cup, can be used as an aid in “pulling out” the fetus through the birth canal. Nevertheless, the first successful vaginal birth completed using “suction traction” was described by James Simpson in 1849. As early as 1875, Stillman modified Simpson’s device, and since then instrumental completion of vaginal delivery with the help of a vacuum extractor has been continuously in use (5). In 1953, the Swedish obstetrician, Tage Malmström, introduced a hollow disc-shaped stainless steel metal cup for vacuum assisted delivery. Suction tubing attached to the dome of the cup and a traction chain passed through the tubing. The Malmström cup quickly became the template for all subsequent vacuum extractor systems (6).

On the other hand, efforts were also made in the production of soft and flexible vacuum cups that allow the cup to be adapted to the shape of the fetal head, which would prevent damage to the scalp. The first such cup was designed by Wood in 1963. There have been numerous modifications and redesigns of these cups, but it is also worth mentioning the “M” cup from 1973, which is still used today and Kiwi omnicup. Compared to the rigid metal Malmström cups, the soft materials

of these caps bend easily, with minimal risk of trauma. The extraction force is distributed evenly throughout the back of the head and thereby reduces the risk of cephalohematoma (7).

VE assisted delivery can be practiced only if the cervix is fully dilated, if a mediolateral episiotomy has been previously performed, if the fetus head has descended into the birth canal, and if we know the position of the fetal head. VE must not be done after other failed attempts at instrumental delivery. Therefore, the terms for a successful operative vaginal delivery are a fully dilated cervix, a performed mediolateral episiotomy, prior rupture of the fetal membranes, an engaged fetal head whose position the operator has previously determined, a prior assessment of fetal weight, a pelvis that is considered suitable for vaginal delivery, adequate anesthesia (often epidural), an empty maternal bladder, a signed informed consent and the possibility of a caesarean section in case the delivery does not go as expected (8,9).

Contraindications for performing VE are divided into absolute and relative. Absolute contraindications are proven coagulation disorders (hemophilia or alloimmune thrombocytopenia of newborns, von Willebrand disease..), fetal demineralization diseases (osteogenesis imperfecta), incomplete dilation of the cervix, unruptured membranes, fetal malpresentation, suspicion of cephalopelvic disproportion, gestation less than 34 weeks or estimated fetal weight <2500g and unsigned informed consent. Relative contraindications are suspected fetal macrosomia, inadequate anesthesia and previous attempts at operative completion of vaginal delivery (10).

A maximum of two to three cup detachments, three sets of pulls for the descent phase, three sets of pulls for the outlet extraction phase, and/or a maximum total vacuum application time of 15 to 30 minutes are commonly recommended, with most authors advising lesser time limits [11,12]. Vacuum suction pressures of 500 to 600 mmHg have been recommended during traction, although pressures in excess of 450 mmHg are rarely necessary (green zone). While lower suction pressures increase the risk of cup “pop-offs,” pressures beyond 600 mmHg increase the risks of fetal scalp trauma and cerebral, cranial and scalp hemorrhage (13,14).

Failure of the procedure is due to poor patient selection (e.g., attempted vacuum extraction in pregnancies complicated by cephalopelvic disproportion) and errors in

application or technique. Complications are more likely to occur when a metal cup is used rather than a soft cup. Selecting the wrong size or positioning of the vacuum cup and accidentally involving the mother's soft tissues in the cup, can result in worsening asynclitism or fetal head deflection, which can contribute to failed suction attempts. If traction is not applied in conjunction with labor or pushing is performed along the wrong plane, this can also result in failed suction. An increase in fetal scalp edema (caput succedaneum), lets more of the scalp to be drawn into the cup, which reduces the available vacuum area, and, in turn, lessens total traction. In these cases, the operator should recognize the failure and abandon instrumental completion of vaginal delivery to avoid fetal and maternal injury (15,16).

Short-term maternal risks from instrumental delivery include pain at delivery, perineal pain at 24 hours, lower genital tract lacerations and hematomas, urinary retention and incontinence, anemia, anal incontinence, and rehospitalization (17,18). Long-term maternal sequelae from operative delivery are primarily related to potential disturbances in urinary and anal function, such as urinary incontinence, fecal incontinence, pelvic organ prolapse, and, occasionally, fistula formation (19).

The short-term complications to the fetus from operative vaginal delivery are usually caused by head compression and traction on the fetal intracranial structures, face, and scalp. The most serious complication is intracranial hemorrhage and subdural hematoma that can occur within hours of delivery. Other complications include: bruises, abrasions and lacerations, facial nerve palsy, cephalohematoma, retinal hemorrhage, subgaleal hemorrhage, and skull fracture (20,21,22). Acute fetal injuries with potential long-term sequelae include intracranial hemorrhage (subdural, subarachnoid, intraventricular and/or intraparenchymal hemorrhage) and neuromuscular injury; however, these sequelae are rare (23).

MATERIALS AND METHODS

This study is retrospective by character and includes vacuum-assisted spontaneous deliveries performed at the Special Hospital for Gynecology and Obstetrics Mother Teresa- Chair, Skopje, N. Macedonia, in the period from January 1, 2020 to December 31, 2024. The aim of the study is to establish a correlation between maternal age, maternal BMI, conjugata externa, maternal abdominal circumference, parity, fetal weight and fetal head

circumference and vacuum-assisted delivery, as well as to analyze maternal and neonatal complications caused by the procedure. This can improve the assessment of the indication for vacuum-assisted delivery or cesarean section. Inclusion criteria were term pregnancy, previous augmentation with oxytocin, preformed mediolateral episiotomy, signs of fetal hypoxia (cardiotocographic recording and/or meconium amniotic fluid), completely dilated cervix and ruptured membranes, primiparas, multiparas. Exclusion criteria were fetal deflection positions, mothers with previous cesarean delivery, suspected fetopelvic disproportion, failure of an attempted vacuum assisted delivery. An atraumatic soft cup was used for delivery and the procedure was performed by trained operators. In our hospital is preformed outlet VE exclusively, according to RCOG guideline for Assisted vaginal birth (24).

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

RESULTS

Patients delivered by vacuum extraction were divided into two groups by age, from 18 to 29 years - 35 (72.92%) and over 30 years - 13 (27.08%). 44 (91.65%) were primiparas, and 4 (8.35%) were multiparas.

Body mass index (BMI) was also a parameter analyzed. There were no malnourished patients for analysis. Patients with normal BMI (18.6-24.9) who were delivered by vacuum extraction were 10 (20.83%), overweight (BMI 25-29.9) were 18 (37.50%) and obese (BMI>30) were 20 (41.67%) [table 1].

table 1: BMI and number of patients with vacuum extraction

BMI category	Number of patients	%
Normal (18,6-24,9)	10	20,83%
Overweight (25-29,9)	18	37,50%
Obese (BMI >30)	20	41,67%
Total	48	100%

Conjugata externa was 18cm in 8 patients (16.67%), 19cm in 10 (20.83%), 20cm in 17 (35.42%), 21cm in 10 (20.83%) and 22cm in 3 (6.25%). According to maternal abdominal circumference, they were divided into two groups. Patients with abdominal circumference greater than or equal to 100cm - 31 patients (64.58%) and abdominal circumference less than 100cm (35.42%).

According to the birth weight, the newborns were divided into three groups or newborns under 3000g- 10 (20.83%), from 3000g to 3700g- 30 (62.50%) and over 3700g- 8 (16.67%). The head circumference of the newborns was 33cm in 5 (10.42%) of them, 34cm in 13 (27.08%), 35cm in 14 (29.17%), 36cm in 9 (18.75%) and 37cm in 7 (14.58%).

The number of complications that occurred were 23, of which vaginal lacerations were 14 (60.83%), cervical lacerations were 5 (21.73%) and postpartum hemorrhage occurred in 4 patients (17.39%) [table 2].

table 2: Number of complications

Type of complication	N	%
Vaginal lacerations	14	60,83%
Lacerations of the cervix	5	21,73%
Postpartum hemorrhage	4	17,39%
Total	23	100%

Patients who stayed in the hospital for only 2 days were 6 (12.5%), 3-5 days 23 (47.92%) and over 5 days 19 (39.58%) [table 3].

table 3: Duration of hospitalization

Duration of hospitalization	Number	%
2 days	6	12,5%
3-5 days	23	47,92%
> 5 days	19	39,58%
Total	48	100%

A total of 132 complications occurred in a total of 79 newborns, of which 41 (31.06%) required resuscitation, pale asphyxia occurred in 20 (15.15%), livid asphyxia in 28 (21.21%), cephalhematomas were 26 (19.70%), clavicle fractures 2 (1.52%) and 15 intraventricular hematomas (11.36%) [table 4].

table 4: Complications in newborns

Type of complication	N	%
Need for resuscitation	41	31,06%
Pale asphyxia	20	15,15%
Livid asphyxia	28	21,21%
Cephalhematomas	26	19,70%
Fractures of the clavicle	2	1,52%
Intraventricular hematomas	15	11,36%
Total	132	100%

DISCUSSION

Our study showed that vacuum extraction assisted delivery was more commonly performed in the younger age group, i.e. under 30 years of age. This is a result of the relatively younger population delivering in our hospital. According to Schreiber et al. (2024), older nulliparous women are more likely to undergo vacuum extraction than younger primiparous women (25). This is consistent with our analysis, which showed that parity plays an important role in the need for vacuum assisted delivery. Namely, over 90% of vacuum assisted deliveries are in primiparous women.

According to body weight, it is well known that obese patients are more likely to require vacuum-assisted delivery. The rate of delivery with the application of a vacuum extractor in them, is twice as high as in patients with a normal BMI (26). Our study showed that two-thirds of the patients delivered with the help of vacuum extraction were overweight or obese according to BMI. The maternal abdominal circumference was greater than 100 cm in as many as 65% of them. All this depends not only on the maternal abdominal circumference, but also on the weight and head circumference of the delivery object. However, our study showed that over 60% of vacuum extractions were applied to neonates with normal birth weight and normal fetal head circumference. In contrast, Aberg et al. claim that macrosomic fetuses have a greater need for assisted delivery and the frequency of neonatal complications is directly proportional to the weight of the fetus. Larger fetuses are more likely to require assisted and cesarean delivery (27, 28).

The complication rate after vacuum extraction is higher than the complication rate after spontaneous birth. Over 60% of patients had vaginal laceration despite an episiotomy, and a smaller percentage had cervical laceration and postpartum hemorrhage. Chavanpaiboon et al. showed that the most common maternal complication after vacuum extraction is postpartum hemorrhage, as a result of macrosomic fetus and delayed second labor (29). As a result of the increased number of complications in vacuum assisted deliveries, the number of hospital days also increases. Typically, patients whose pregnancies end in spontaneous delivery without complications stay in the hospital for two days, while our study showed that over 87% of patients who delivered by vacuum extraction have more than three hospital days. From an economic point of view, spontaneous delivery is more cost-effective than assisted delivery.

One-third of vacuum-assisted deliveries required resuscitation, which is consistent with the rate reported by Simmons et al. of 25%. The most common complications occurring in neonates were pale asphyxia, livid asphyxia, cephalhematoma, clavicle fracture, and intraventricular hematoma, of which livid asphyxia and cephalhematoma were the most frequent. Chavanpaiboon reported caput succedaneum as the most common neonatal complication in the newborns delivered with vacuum extraction and stated that the rate of complications associated with vacuum-assisted delivery is low (30,31).

CONCLUSION

Vacuum-assisted delivery is a safe method of delivery, although complications associated with it are more common than in spontaneous delivery. Our study showed that primiparous women with overweight and obesity and those with abdominal circumference of 100 cm and above, are more prone to vacuum extraction. The most common maternal complication is vaginal laceration, and such deliveries require treatment of the mothers and newborns, requiring hospitalization three days or more. Neonatal complications are most often associated with cephalhematoma and livid asphyxia of the newborn.

REFERENCES

1. Sorbe B, Dahlgren S. Some important factors in the molding of the fetal head during vaginal delivery-a photographic study. *Int J Gynaecol Obstet.* 1983 Jun;21(3):205-12.
2. Baskett TF, Calder A. *Munro Kerr's operative obstetrics.* Edinburgh: Saunders Ltd, 2009.
3. Births: Final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61:1.
4. Menacker F, Martin JA. Expanded health data from the new birth certificate, 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2008; 56:1.
5. Miksovsky P, Watson WJ. Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:736
6. Malmström, T. The vacuum extractor: An obstetrical instrument. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1957; 36:5
7. Kuit JA. *Clinical and physical aspects of obstetric vacuum extraction.* Erasmus University Rotterdam; 1997.
8. FDA Public Health Advisory. Need for caution when using vacuum assisted delivery devices. U.S. Food and Drug Administration: Center for Devices and Radiological Health: www.fda.gov/cdrh/fetal598.html.
9. Johanson, RB. Instrumental vaginal delivery. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2001.
10. Ali UA, Norwitz ER. Vacuum-assisted vaginal delivery. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(1):5-17.
11. Vacca, A. *Handbook of vacuum assisted delivery in obstetric practice,* 2nd ed, Vacca Research, Brisbane, Australia 2003.
12. Johanson RB, Rice C, Doyle M, et al. A randomised prospective study comparing the new vacuum extractor policy with forceps delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:524.
13. Ross MG, Fresquez M, El-Haddad MA. Impact of FDA advisory on reported vacuum-assisted delivery and morbidity. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:321.
14. Billings, RG. The physics of vacuum extraction. *OBG Manag* 2004; Suppl S7.
15. Johanson R, Menon V. Soft versus rigid vacuum extractor cups for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000446.
16. Muise KL, Duchon MA, Brown RH. The effect of artificial caput on performance of vacuum extractors. *Obstet Gynecol* 1993; 81:170.
17. Liu S, Heaman M, Joseph KS, et al. Risk of maternal postpartum readmission associated with mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 105:836.
18. Pretlove SJ, Thompson PJ, Toozs-Hobson PM, et al. Does the mode of delivery predispose women to anal incontinence in the first year postpartum? A comparative systematic review. *BJOG* 2008; 115:421.
19. Johanson RB, Heycock E, Carter J, et al. Maternal and child health after assisted vaginal delivery: five-year follow up of a randomised controlled study comparing forceps and ventouse. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:544.
20. Smit-Wu MN, Moonen-Delarue DM, Benders MJ, et al. Onset of vacuum-related complaints in neonates. *Eur J Pediatr* 2006; 165:374.
21. Werner EF, Janevic TM, Illuzzi J, et al. Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1239.
22. Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Head trauma after instrumental births. *Clin Perinatol* 2008; 35:69.
23. Schot MJ, Halbertsma FJ, Katgert T, Bok LA. Development of children with symptomatic intracranial hemor-

- rhage born after vacuum extraction. *J Child Neurol* 2013; 28:520.
24. DJ MurphyBK Strackan, R. Bahi. Guidline No.26 Assisted vaginal delivery, Royal College of Obstetrics and Gynecology (2020) doi.org/10.1111/1471-0528.16092
 25. Schreiber H, Cohen G, Shalev-Ram H, Heresco L, Daykan Y, Arbib N, Biron-Shental T, Markovitch O. Vacuum-assisted delivery outcomes: is advanced maternal age a factor? *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Apr;309(4):1281-1286. doi: 10.1007/s00404-023-06983-0. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36867307.
 26. Inês Martins, Diogo Ayres-de-Campos, 41 - Assisted vaginal delivery in obese women, Editor(s): Tahir Mahmood, Chu Chin Lim, Handbook of Obesity in Obstetrics and Gynecology, Academic Press, 2023, Pages 353-356, ISBN 9780323899048,https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89904-8.00020-2.
 27. Åberg K, Norman M, Pettersson K, Ekéus C. Vacuum extraction in fetal macrosomia and risk of neonatal complications: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Oct;95(10):1089-96. doi: 10.1111/aogs.12952. PMID: 27472147.
 28. Åberg, Katarina (2017). Neonatal complications following birth by vacuum extraction. Karolinska Institutet. Thesis. https://hdl.handle.net/10616/46075
 29. Chawanpaiboon, S., Titapant, V. & Pooliam, J. Maternal complications and risk factors associated with assisted vaginal delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* 23, 756 (2023). https://doi.org/10.1186/s12884-023-06080-9
 30. Simonson C, Barlow P, Dehennin N, Sphel M, Toppet V, Murillo D, Rozenberg S. Neonatal complications of vacuum-assisted delivery. *Obstet Gynecol.* 2007 Mar;109(3):626-33. doi: 10.1097/01.AOG.0000255981.86303.2b. PMID: 17329513.
 31. Chawanpaiboon, S., Titapant, V. & Pooliam, J. Neonatal complications and risk factors associated with assisted vaginal delivery. *Sci Rep* 14, 11960 (2024). https://doi.org/10.1038/s41598-024-62703-x

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SARCOPENIA IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA

Lejla Manchev¹, Savo Trajanovikj², Nikola Orovchanec³, Valentina Koevska⁴

¹Private ambulance specialized in physiotherapy and rehabilitation “Matar Medika”, Skopje, R. of N. Macedonia

²Private ambulance specialized in physiotherapy and rehabilitation “Meridian Medikal”, Skopje, R. of N. Macedonia

³Institute of Epidemiology with Statistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, St. Cyril and Methodius University, Skopje, R. of N. Macedonia

⁴University clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, St. Cyril and Methodius University, Skopje, R. of N. Macedonia

Correspondent address: St. Tome Arsovski 31/3, 1000 Skopje

Mobile number: 078/447175

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 81-84

ABSTRACT

Background: According to the literary definition used for sarcopenia, the prevalence in 60–70-year-olds is reported as 5–13%, and the prevalence ranges from 11 to 50% in people >80 years. Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality.

Methods: This is a cross-sectional study with 75 patients in total included in the period of 5 months. The patients included are mostly from Nursery homes in R. of N. Macedonia, aged 60 and over. The patients included were diagnosed with sarcopenia through assessment of muscle mass (bioimpedance analysis); physical performance (gait speed), muscle strength (handgrip strength) and a SARC-F score equal or over 4. Those patients diagnosed with sarcopenia fulfill the - 36 questionnaire for assessment of quality of life.

Results: In terms of Muscle Quality (MQ), non-sarcopenic patients have a statistically significant ($p=0,001$) higher MQ compared to sarcopenic patients. In terms of Muscle Strength (MS), patient group without sarcopenia have statistically significant ($p=0,001$) higher Muscle Strength compared to patient group with sarcopenia.

Discussion and Conclusions: The quality of life in patients with sarcopenia is being decreased on average, if the age increases for 1 year only. What this study showed is that most influenced parameter on the quality of life in patients with sarcopenia is Muscle Strength. If Muscle Quality increases for one unit only, the quality of life in patients with sarcopenia is being increased on average.

Key words: Sarcopenia, muscle strength, muscle quality, quality of life

BACKGROUND

According to the literary definition used for sarcopenia, the prevalence in 60–70-year-olds is reported as 5–13%, and the prevalence ranges from 11 to 50% in people >80 years. Sarcopenia since 1989 when Irwin Rosenberg

proposed the term has been defined as a loss of skeletal muscle mass and strength that occurs with advancing age. [1]

Because a variety of definitions for sarcopenia existed and different criteria regarding definitions and diagnosis

therefore a European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) was formed in 2010 and established a definition for sarcopenia. In 2019, almost 10 years after the first meeting, the same group (EWGSOP2) made an update to the definition and parameters for setting the diagnosis and treatment of sarcopenia. The operational definition for sarcopenia is that is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality. [2]

Sarcopenia is now formally recognized as a muscle disease with an ICD-10-MC Diagnosis Code, which is a major step forward for clinical practice. [3]

According to the population census from 1994 in R. of N. Macedonia, 13% of the population is over 60 years old, 15% in 2002, 16,6% in 2008 and 15,01 in 2021.[4] This means that our population is aging, and this condition has a high personal, economic and social burden if left untreated. Although sarcopenia is dominantly a geriatric condition our community does need a concept for increased awareness regarding recognizing the symptoms, treatment and most importantly actions for preventing the condition. Last 10 years the research findings related to sarcopenia has increased still there is a lack of knowledge regarding recognition of diseases among health professionals and often stays undiagnosed health issue. This research work must be transformed into clinical practice.

For the diagnosis of sarcopenia, EWGSOP2 recommends using the presence of both low muscle mass and low muscle function (strength or performance). A sarcopenia diagnosis is confirmed by the presence of low muscle quantity or quality. When these three parameters: low muscle strength, low muscle quantity/quality and low physical performance are all detected, sarcopenia is considered severe. [2,8,9,10,11]

Sarcopenia, although it is a part of normal aging, leads to disability, falls, injuries, hospitalization, and increased mortality.

METHODS

The aim of this study was to assess the quality of life through SF-36 questionnaire in patients (who are not in wheelchair and 'bed-tight') age 60 and over, diagnosed with sarcopenia in relation to Muscle Quality and Muscle Strength.

This was a cross-sectional study (prevalence study), performed in the period of October 2023 until February 2024 in RNM with 75 patients included. The patients included are mostly from Nursery homes in the region of Skopje, who are not in wheelchair and bed-thigh and ambulatory patients, age 60+.

The patients included were diagnosed with sarcopenia through assessment of muscle quality (bioimpedance analysis), muscle strength (handgrip strength), physical performance (gait speed) and a SARC-F score equal or over 4. [11]

Each patient involved in the study was assessed with the SARC-F questionnaire, which is a 5-item questionnaire (strength, walking ability, rising from a chair, stair climbing and experiences with falls) recommended by EWGSOP2 as a screen tool with a very high specificity for predicting low muscle strength and a screening tool for sarcopenia risk. [6,7]

Each patient involved was measured the muscle quality with a bioimpedance machine, handgrip strength with a dynamometer and a gait speed test (4-meter usual walking speed test) with speed measured manually with a stopwatch.

Sarcopenia's cut-off points recommended by EWGSOP2 regarding these parameters are:

Grip strength for men is <27kg, for women < 16kg.

Gait speed ≤ 0.8 m/s.

ASM (appendicular skeletal muscle) <20kg for men, <15 kg for women.

Those patients diagnosed with sarcopenia fulfill the SF - 36 questionnaire for assessment of quality of life. The SF-36 measures eight scales: physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), and mental health (MH). [5] The SF36 is a potentially valuable tool in medical research for evaluating Health-Related Quality of Life.[6]

RESULTS

A total of 74 patients were included in this study, 33 (44,0%) with diagnosed sarcopenia and 42 patients (56,0%) without sarcopenia. Only patients diagnosed with sarcopenia were included in this analysis who fulfilled the SF - 36 questionnaire. In distribution by gender from 33 diagnosed with sarcopenia, 30 included were women

and 3 men. In distribution by age, the minimum age of included patients was 60 and maximum 88 years old.

In terms of Muscle Quality (MQ), non-sarcopenic patients have a statistically significant ($p=0,001$) higher MQ compared to sarcopenic patients. (Table 1.)

Table 1.

Variable	Rank Sum Non - sarcopenia	Rank Sum Sarcopenia	U	Z adjusted	p-level	Valid N	Valid N
MQ	1895,50	954,50	393,50	3,20	0,001	42	33

In terms of Muscle Strength (MS), patient group without sarcopenia have statistically significant ($p=0,001$) higher Muscle Strength compared to patient group with sarcopenia. (Table 2.)

Table 3.

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(26)	p-level
Intercept			5353,26	2192,48	2,44	0,02
Muscle Quality	0,06	0,20	3,70	11,87	0,31	0,76
Body Fat	-0,32	0,21	-41,77	28,16	-1,48	0,15
Muscle Strength	0,86	0,21	77,31	18,70	4,14	0,000
Gait Speed	-0,25	0,15	-98,93	59,23	-1,67	0,11
Age	-0,29	0,16	-37,71	20,69	-1,82	0,08
Gender (1)	-0,65	0,18	-1763,78	497,36	-3,55	0,002

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The literature presents that the process of aging increases the risk for sarcopenia and its consequences (like falls, injuries, increased morbidity and mortality) therefore influence the quality of life. Hence, this study reports that quality of life in patients with sarcopenia is being decreased on average, if the age increases for 1 year only.

If Muscle Strength is increased by only 1kg, the quality of life in patients with sarcopenia increases by 77,31($B = 77,31 / p<0,001(p=0,000)$) on average (if rest of parameters are constant).

When determining the options for treating this condition it is very important according to this study to identify the most important parameters that influence life quality in patients with sarcopenia, therefore we as professionals can affect and make appropriate decisions in preventing and treating the condition.

The quality of life in patients with sarcopenia is being increased on average, if Muscle Quality increases for

Table 2

Variable	Rank Sum Non - sarcopenia	Rank Sum Sarcopenia	U	Z	p-level	Valid N	Valid N
Muscle Strength	1902,00	948,00	387,00	3,27	0,001	42	33

*Most influenced parameter on the Quality of life in patients with sarcopenia is Muscle Strength (Beta = 0,86), then Gender (Beta = - 0,65), Body Fat (Beta = - 0,32), Age (Beta = - 0,29), Gait Speed (Beta = - 0,25) and Muscle Quality (Beta = 0,06).

Multiple Regression / Quality of life in patients with sarcopenia & Muscle Quality, Body Fat, Muscle Strength, Gait Speed, Age, Gender (Table 3.)

one unit only. The goal is to identify dietary strategies, lifestyle changes and treatments that can improve the muscle quality and quantity and prevent or delay the onset of sarcopenia.

Screening and assessment of sarcopenia, with recognition, early detection and better treatment in clinical practice is important for increasing awareness regarding age-related sarcopenia.

This research is a great challenge in this field because R. of N. Macedonia doesn't have any published research or clinical trial on sarcopenia among the elderly and its social and economic burden to society. Therefore, this trial will be a baby step for presenting the need of public health approach to the patients diagnosed with sarcopenia to comprehend this disease which in turn will lead to better care and quality of life for our elderly population.

REFERENCE

1. Irwin H. Rosenberg. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*, Volume 127, Issue 5, May 1997, Pages 990S–991S, <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990S>.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506
3. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/M00-M99/M60-M63/M62-/M62.84>. 2018 ICD-10-CM Diagnosis Code M62.84. 2018. [cited 2018 March 12]
4. Census of Population, Households and Dwellings in the R. N. Macedonia, 2022, Final Data
5. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016 Oct 4;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725. PMID: 27757230; PMCID: PMC5052926.
6. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ*. 1993 May 29;306(6890):1437-40. doi: 10.1136/bmj.306.6890.1437. PMID: 8518639; PMCID: PMC1677870.
7. Theodore K. Malmstrom PhD a,b, John E. Morley MB, BCh :SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* · June 2013 DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.018 · Source: PubMed
8. Marshall A. Naimo, Alyssa N. Varanoske, Julie M. Hughes and Stefan M. Pasiakos: Skeletal Muscle Quality: A Biomarker for Assessing Physical Performance Capabilities in Young Populations. *Frontiers in Physiology* | www.frontiersin.org. August 2021 | Volume 12 | Article 706699
9. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TT, Kenny AM, Fragala MS, Harris TB, Kiel DP, Guralnik JM, Ferrucci L, Kritchevsky SB, Studenski SA, Vassileva MT, Cawthon PM. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):559-66. doi: 10.1093/gerona/glu011. PMID: 24737558; PMCID: PMC3991145.
10. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014; 9: e113637.
11. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, Reid K, Boonen S, Dere W, Epstein S, Mitlak , Tsouderos Y, Sayer AA, Rizzoli R, Reginster JY, Kanis JA. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2013 Sep;93(3):201-10. doi: 10.1007/s00223-013-9757-z. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23842964; PMCID: PMC3744387.

VESICOVAGINAL FISTULA: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

Izairi A^{1,3}, Ivcev J^{1,3}, Minev I^{1,3}, Markovski D^{2,3}, Stoilkovska T¹

¹Faculty of Medical Sciences, University Goce Delcev Stip

²Medical Faculty, Saint Cyril and Methodius University, Skopje

³City General Hospital 8th of September Skopje, Republic of North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 85-90

INTRODUCTION

A vesicovaginal fistula (VVF) is an abnormal fistulous tract extending between the bladder and the vagina that allows the continuous involuntary leakage of urine into the vaginal vault. Currently, there is no standardized protocol for the optimal surgical approach in the treatment of vesicovaginal fistula. In modern medicine, in addition to conservative treatment and classic open surgery, there are also new modern surgical methods that are less invasive, such as endoscopic, laparoscopic, and robot-assisted surgery.

Objectives: Determining the etiology and method of preoperative diagnosis of patients with vesicovaginal fistulas to determine a timely indication for conservative or surgical treatment of the patients. Analysis of patients with vesicovaginal fistulas, treated surgically and finding the most adequate surgical approach for treatment. Determining the postoperative complications of each surgical approach as well as the method of their resolution. Determining preventive measures to prevent the occurrence of vesicovaginal fistulas based on our current practice.

Materials and Methods: The study was conducted at the urology department of the City General Hospital "8th September" - Skopje in the period from January 2015 to the present. The study included patients of all ages with dysuria complaints, urinary incontinence, urine and feces leakage through the vaginal canal or patients already diagnosed in another institution. The patients included in the study underwent ultrasonography, cystoscopy (gold standard), MRI of the pelvis, MRI fistulography, cystography and micturition cystography. 24 patients will be included. The patients were examined in the urology office and then referred for further examinations. Patients in whom cystoscopy revealed changes consistent with vesicovaginal fistula were referred for cystography, MRI fistulography or CT urography and subsequently for preoperative analyses for treatment.

The study will use the quantitative and comparative method for data processing. The variables will be processed and presented in percentage, tabular and graphical form. Standard deviation will be used to present statistical values.

Results: The analysis will include 24 patients who were examined and treated at the City General Hospital "8th September" - Skopje. Of these, 20 patients (83%) were diagnosed with vesicovaginal fistula, while 4 patients (17%) were diagnosed with vesicorectovaginal fistula. Research data showed that vesicovaginal fistulas are most common in patients aged between 51-60 years (42%) and 61-70 years (33%). In most cases, the cause of vesicovaginal fistula is a hysterectomy (85%). Transvesical fistulectomy is the most commonly used technique for repairing vesicovaginal fistulas, in 70% of cases. 80% of patients with vesicovaginal fistulas were successfully treated.

Conclusion: Based on the study we conducted at the City General Hospital "8th September" - Skopje, we determined that the leading cause of vesicovaginal fistulas in 85% of cases is hysterectomy. Also, according to the data obtained from studies conducted in the USA, we can conclude that gynecological operations, i.e., hysterectomy, are the main cause of vesicovaginal fistulas. According to the analysis of our study group at the City General Hospital "8th September" - Skopje regarding the treatment of vesicovaginal fistulas, we determined that the transvesical approach for smaller and medium-sized fistulas and the transperitoneal approach for larger and complex fistulas provide better results compared to the currently available reference literature, where the transvaginal approach is used as the standard method for the treatment of vesicovaginal fistulas.

INTRODUCTION

A fistula is an abnormal opening between two organs or between an organ and the body surface. Most often, fistulas occur iatrogenically, but they can also occur as a result of congenital anomalies, neoplasia, inflammation and infection, obstetric injuries, radiotherapy, trauma, ischemia, etc. The classification of fistulas originating from the urinary tract is generally based on the organ of origin and the endpoint of the fistula, so we have urogynecological, urodigestive, urovascular and urocuteaneous fistulas. Urogynecological (vesicovaginal, uretrovaginal, vesicouterine, ureterovaginal) and urodigestive fistulas (vesicorectal, vesicoenteric, ureteroenteric, pyeloenteral, uretrorectal) are the most common.

Vesicovaginal fistula is an abnormal fistulous canal that extends between the bladder and the vagina, allowing continuous involuntary leakage of urine into the vaginal vault. Vesicovaginal fistulas are the most common fistulas that occur in the female population. The prevalence of vesicovaginal fistula is approximately 1 in 1000 patients after hysterectomy [1]. According to the World Health Organization, each year between 50,000 and 100,000 women worldwide are affected by fistulas between organs of the genital tract, urinary tract, or rectum [2].

Currently, there is no standardized protocol for the optimal surgical approach in the treatment of vesicovaginal fistula. In modern medicine, in addition to conservative treatment and classic open surgery, there are also new modern surgical methods that are less invasive, such as endoscopic, laparoscopic, and robot-assisted surgery.

OBJECTIVES

Determining the etiology and method of preoperative diagnosis of patients with vesicovaginal fistulas to determine a timely indication for conservative or surgical treatment of the patients.

Analysis of patients with vesicovaginal fistulas, treated surgically and finding the most adequate surgical approach for treatment.

Determining the postoperative complications of each surgical approach as well as the method of their resolution.

Determining preventive measures to prevent the occurrence of vesicovaginal fistulas based on our current

practice.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the urology department of the City General Hospital "8th September" - Skopje in the period from January 2015 to the present. The study included patients of all ages with dysuria complaints, urinary incontinence, urine and feces leakage through the vaginal canal or patients already diagnosed in another institution. The patients included in the study underwent ultrasonography, cystoscopy (gold standard), MRI of the pelvis, MRI fistulography, cystography and micturition cystography. 24 patients will be included. The patients were examined in the urology office and then referred for further examinations. Patients in whom cystoscopy revealed changes consistent with vesicovaginal fistula were referred for cystography, MRI fistulography or CT urography and subsequently for preoperative analyses for treatment.

The study will use the quantitative and comparative method for data processing. The variables will be processed and presented in percentage, tabular and graphical form. Standard deviation will be used to present statistical values.

RESULTS

The analysis will include 24 patients who were examined and treated at the City General Hospital "8th September" - Skopje. Of these, 20 patients (83%) were diagnosed with vesicovaginal fistula, while 4 patients (17%) were diagnosed with vesicorectovaginal fistula (Chart 1).



Bottom of Form



Chart 1- Percentage of patients with vesicovaginal and vesicorectovaginal fistulas

Representation of patients with vesicovaginal fistulas depending on the age of the patients:

- 20-30 years: 1 patient (4%)
- 31-40 years: 0 patients (0%)
- 41-50 years: 4 patients (17%)
- 51-60 years: 10 patients (42%)
- 61-70 years: 8 patients (33%)
- 71-80 years: 1 patient (4%)

This data shows that most patients fall within the age groups of 51-60 years (42%) and 61-70 years (33%) (Chart 2).

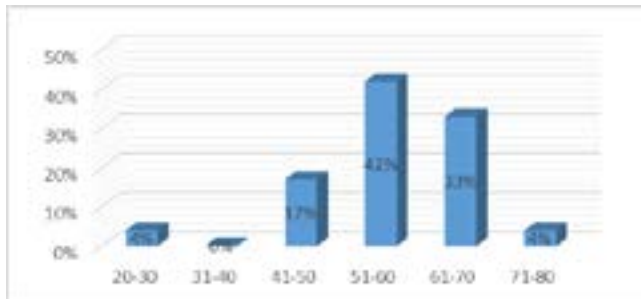


Chart 2- Percentage of patients with vesicovaginal and vesicorectovaginal fistulas by age

Representation of patients with vesicovaginal fistulas depending on the cause of their occurrence:

- Post-hysterectomy: 17 patients (85%)
- Post-radiation therapy: 2 patients (10%)
- Post-caesarean section: 1 patient (5%)

All 4 patients with vesicorectovaginal fistulas occurred as a result of radiation for inoperable uterine cancer. (Chart 3).



Chart 3 - Percentage of patients with vesicovaginal fistula in relation to the causes of its occurrence

Eighteen patients with vesicovaginal fistula were treated surgically, of which 14 patients (70%) with transvesical approach and 4 patients (20%) with transperitoneal approach . Two patients (10%) with vesicovaginal fistula were successfully treated with catheterization (Chart 4). All four patients with vesicorectovaginal fistulas were surgically treated and ended up with ureterocutaneostomy.

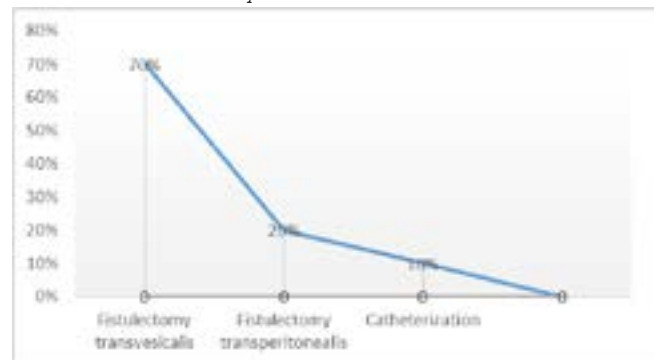


Chart 4 - Percentage of patients with vesicovaginal fistulas in relation to the method of treatment

Sixteen patients (80%) were successfully treated, while four patients (20%) with vesicovaginal fistulas resulted in relapse. However, there were no fatal cases in this group (Chart 5). Three patients with vesicorectovaginal fistulas ended with death and one patient resulted in relapse (Table 1).

	Successfully treated	Relapses	Death
Vesicovaginal fistula	16 patients (80%)	4 patients (20%)	/
Vesicorectovaginal fistula	/	1 patient	3 patients

Table 1 - The number of patients with vesicovaginal and vesicorectovaginal fistulas depending on whether they resulted in cure, relapses, or death.

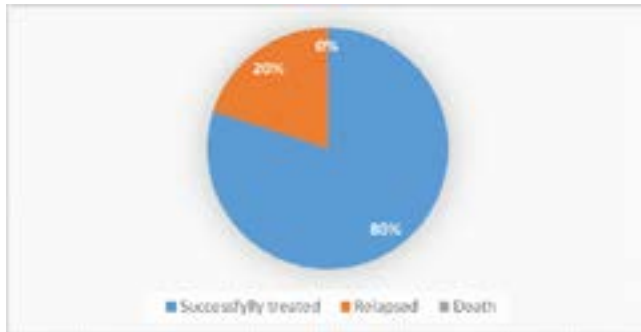


Chart 5 - Percentage of patients with vesicovaginal fistulas in relation to the outcome

DISCUSSION

Etiology of vesicovaginal fistulas

In more than 75% of cases, vesicovaginal fistulas occur during gynecological, urological, and abdominal surgeries. The causes of vesicovaginal fistulas include iatrogenic (most often during hysterectomy), radiotherapy, neoplasm, obstetric trauma, chronic urinary infections, and trauma.

In the City General Hospital "8 th Septemvri" - Skopje, 20 patients with vesicovaginal fistula and 4 patients with vesicorectovaginal fistula were examined. Vesicovaginal fistulas in 17 patients (85%) occurred after hysterectomy, in 2 patients (10%) they occurred after radiation and there is 1 patient (5%) with vesicovaginal fistula after cesarean section.

An analysis of the origin of vesicovaginal fistulas was conducted at the University of California, which included 207 operated patients over a 10-year period ending in 2001 and reported that abdominal hysterectomy as the cause of vesicovaginal fistulas occurred in 83%, vaginal hysterectomy in 8%, radiation in 4%, and other causes in 5% [4].

In 1964, the Mayo Clinic analyzed the etiology of urogynecological fistulas in 262 patients and found that uterine surgery was the cause of urogynecological fistulas in 73.7%, vaginal wall surgery in 6.5%, urinary tract surgery in 6.9%, obstetric surgery in 6.5%, and the rest from various other causes [4].

The Mayo Clinic later analyzed more than 300 fistulas and reported that gynecological surgery as the cause of urogynecological fistulas occurred in 82%, obstetric procedures in 8%, radiation in 6%, and trauma in 4% of patients [4].

Classification of vesicovaginal fistulas

There are simple and complex vesicovaginal fistulas. Simple or uncomplicated fistulas are characterized by a size ≤ 0.5 cm. Vesicovaginal fistulas are considered medium-sized fistulas if they measure between 0.5–2.5 cm. Complex or complicated fistulas have a size ≥ 2.5 cm. These types of fistulas are often associated with chronic conditions or radiation exposure. Vesicovaginal fistulas resulting from radiation, even if smaller than 2.5 cm, are classified as complex fistulas [3].

Diagnosis of vesicovaginal fistulas

The main symptoms and signs for which patients consult a urologist are:

Leakage of urine and feces through the vaginal canal

Frequent lower urinary tract infections (cystitis)

Urinary incontinence

Physical examination:

Palpation of the fistulous canal by manual examination through the vaginal canal

Speculum examination (to assess the number of fistulas, their location, and size)

Diagnostic methods:

Ultrasonography (very low specificity and sensitivity for vesicovaginal fistulas)

Cystoscopy (the gold standard for diagnosing vesicovaginal fistulas)

Cystourethrography

MRI fistulography / MRI of the pelvis

CT urography

Treatment of Vesicovaginal Fistulas

The goal of treatment for vesicovaginal fistulas is to quickly stop the leakage of urine into the vagina and restore normal physiological urination and genital function. Vesicovaginal fistulas can be treated with:

a. Conservative Treatment

b. Minimally Invasive Treatment

c. Invasive Surgical Treatment (abdominal and vaginal approach)

Conservative and Minimally Invasive Treatment

For at least 2 to 3 weeks, patients with newly diagnosed

vesicovaginal fistula may result in spontaneous healing with continuous catheterization and anticholinergic drugs (Davits and Miranda, 1991). Patients with fistulas smaller than 3 mm may be treated with endoscopic electrocoagulation of the fistulous opening. Minimally invasive electrocoagulation may be combined with catheterization. The procedure with endoscopic electrocoagulation should be performed carefully because of the risk of over coagulation which can cause extensive tissue necrosis, scaling and fistula enlargement (O'Connor and Sokol, 1951) [4] [9].

Fibrin glue is used as an adjunctive measure for the treatment of vesicovaginal fistulas. It is injected transvaginally under cystoscopic guidance directly into the fistula tract. In general, these conservative measures are useful for small, oblique fistulas (usually less than 2 to 3 mm in diameter) [4] [10].

Surgical Treatment

Abdominal Approach

The abdominal surgical approach can be transperitoneal or transvesical. If vesicovaginal fistulas are associated with some other intra-abdominal pathology requiring repair, including ureteral injury (for example, ureterovaginal fistula), a complicated fistula, or even if another intra-abdominal organ is involved, then a transperitoneal approach is indicated for simultaneous problem solving. If cystoplasty is required (especially in patients after radiotherapy), a transperitoneal approach is indicated, as both procedures can be performed through one incision. Complex fistulas, including fistulas with previous failed repair attempts (Kristensen and Lose, 1994) or those that are large (> 5 cm), are an indication for a transperitoneal approach. The most used techniques for interposition of tissues with a transabdominal approach to prevent recurrence are the omentum and the peritoneum (Eisen et al, 1974) [4].

The transvesical approach is most often used for uncomplicated vesicovaginal fistulas, but it can also be used in some cases of complex fistulas. This approach can also be performed if the fistula is close to orifices. The abdominal cavity is not opened during this approach. During the intervention, the bladder can be dislocated cranially from the vagina to prevent their mutual contact, which reduces the risk of recurrence [4].

Vaginal Approach

Surgeons recommend the transvaginal approach for the

treatment of smaller and simpler fistulas, especially if the patient has not had radiation therapy and if the fistula is not close to the openings. The advantages of using this approach are the operation takes less time, the patient does not have an incision, the hospital stay is shorter, their life returns to normal more quickly, they lose much less blood and feel less pain after the operation. However, some postoperative complications may occur, such as insertion of the ureters, shortening or stenosis of the vagina and the occurrence of recurrences.

If surgeons decide on a transvaginal approach, to reduce the risk of recurrence, they can perform a tissue interposition, and the fat tissue from the labia or Martius (Henrich Martius, 1928) is most often used [4].

Prevention of Vesicovaginal Fistulas

According to data obtained from the research conducted at the City General Hospital "8th of September" - Skopje and from the available reference literature, the majority of vesicovaginal fistulas occur during gynecological surgeries, i.e. hysterectomy. Therefore, precautions should be taken during the intervention to prevent iatrogenic injury and the occurrence of fistula.

These measures include: The installation of a JJ stent by a urologist to prevent ureteral injury; Improvement in technical aspects of surgical procedures; Training programs for young specialists to improve their surgical skills; Then, better lifestyle habits to avoid health problems and the need for gynecological and other types of interventions, avoiding of cesarean section, limited use of radiotherapy as a treatment option for malignant diseases. Also, an effort should be made to educate the public about the prevalence and prevention of vesicovaginal fistulas.

CONCLUSION

Based on the study we conducted at the City General Hospital "8th September" - Skopje, we determined that the leading cause of vesicovaginal fistulas in 85% of cases is hysterectomy. Also, according to the data obtained from studies conducted in the USA, we can conclude that gynecological operations, i.e. hysterectomy, are the main cause of vesico-vaginal fistulas.

According to the analysis of our study group at the City General Hospital "8th September" - Skopje regarding the treatment of vesicovaginal fistulas, we determined that the transvesical approach for smaller and medium-sized

fistulas and the transperitoneal approach for larger and complex fistulas provide much better results compared to the currently available reference literature, where the transvaginal approach is used as the standard method for the treatment of vesicovaginal fistulas.

LITERATURE

1. Orawee Chinthakanan, Pokket Sirisreetreerux, Apisith Saraluck. Vesicovaginal Fistulas: Prevalence, Impact, and Management Challenges. 2023 Nov;59(11):1947. [PubMed]
2. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/10-facts-on-obstetricfistula>
3. Haley Medlen, Heather Barbier. Vesicovaginal Fistula. 2023 February. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564389/> [NIH]
4. W. Scott McDougal, Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters, Parvati Ramchandani. Campbell-Walsh Urology 10th Edition. 2011 July
5. Hadley HR. Vesicovaginal fistula. *CurrUrol Rep.* 2002 Oct;3(5):401-7.[PubMed]
6. Stamatakos M, Sargedi C, Stasinou T, Kontzoglou K. Vesicovaginal fistula: diagnosis and management. *Indian J Surg.* 2014 Apr;76(2):131-6. - PMC [PubMed]
7. Härkki-Sirén P, Sjöberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1998 Jul;92(1):113-8. [PubMed]
8. Mubeen RM, Naheed F, Anwar K. Management of vesicovaginal fistulae in urological context. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007 Jan;17(1):28-31. [PubMed]
9. Stovsky MD, Ignatoff JM, Blum MD, Nanninga JB, O'Connor VJ, Kursh ED. Use of electrocoagulation in the treatment of vesicovaginal fistulas. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 1):1443-4. [PubMed]
10. Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O, Ogita S. Vesicovaginal fistula treated with fibrin glue. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 May;73(2):147-9. [PubMed]
11. Eilber KS, Kavalier E, Rodríguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):1033-6. [PubMed]
12. Hayder Mahdi AL-Aridy. The Use of Peritoneal Flap in The Transabdominal Repair of Vesicovaginal Fistula. 2010 Jan. [ResearchGate]
13. Haouimi A, Vesico-vaginal fistula. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 30 Jun 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-89454>
14. Pilar Marin-Sanchez, Maria Luisa Sanchez-Ferrer and Francisco MachadoLinde. Conservative management of vesico-vaginal fistula after uterine and partial bladder necrosis due to embolization as a treatment for postpartum hemorrhage. 2015 Jan. [ResearchGate]

ПРОЦЕНКА НА УСПЕШНОСТА НА ПЛИКАТУРИРАНА КОЛПОСУСПЕНЗИЈА СО АНАЛИЗА НА α И β АГЛИТЕ

Софија Златеска Ѓуриќ¹, Ива Малахова Ѓореска¹, Александра Златеска Дамјановиќ², Дејан Дамјановиќ³, Катерина Николоска¹

¹Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство-Скопје, Универзитет Св.Кирил и Методиј-Скопје, Република Северна Македонија

²Приватна гинеколошко-акушерска ординација Fertty clinic-Скопје, Република Северна Македонија

³Универзитетска Клиника за Ортопедски болести, Универзитет Св.Кирил и Методиј-Скопје, Република Северна Македонија

Corresponding author : Софија Златеска Ѓуриќ
email: dr.sofijazlateska@gmail.com

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 91-97

РЕЗИМЕ

Уринарна инконтиненција (UI) е честа состојба која може да ги афектира жените во било која возраст и е претставена со широк дијапазон на симптоми. Ретко е животна загрозувачка, но влијае на физичката, менталната и социјалната благостостојба. Ултразвукот во урогинекологијата овозможува евалуација на статички и динамички

соодноси на долен уринарен тракт. Материјал и методи: Во оваа студија е прикажана употребата на ултразвукот во пре- и пост- оперативно следење на пациентките со стрес уринарна инконтиненција (SUI). Вкупно 40 жени влегоа во оваа проспективна рандомизирана студија. Беа поделени на две групи од по 20. Со помош на трансперинеален 2D ултразвук, се мереа α и β аглите во мир и во тек на Валсалва маневр. Во првата група беше изведена изолирана колпосуспензија, а во втората група беше направена и тотална абдоминална хистеректомија со билатерална салпингоофоректомија.

Резултати: α и β аглите беа сигнификантно помали во тек на постоперативните контроли во споредба со предоперативните вредности на истите. Т-тестот го потврди овој инкремент со медицински значајна статистичка сигнификантност($p \leq 0.05$).

Заклучок:Со мониторирање на овие два агли пред и постоперативно, може да се добие објективност во клиничката евалуација и проценка на успешноста на хируршкиот третман на SUI.

Клучни зборови: Стрес уринарна инконтиненција, пликатурирана колпосуспензија, трансперинеален ултразвук, α агол, β агол.

РЕЗИМЕ

Уринарна инконтиненција (UI) е честа состојба, која значително го менува квалитетот на живеење и зафаќа приближно 303 милиони жени и 121 милион мажи во светот во текот на нивниот живот(1). Според најновите епидемиолошки податоци, вкупната преваленца кај жените постари од 20 години, изнесува 17%, додека

кај жените постари од 60 години 38%(2).И покрај оваа голема преваленца, инконтиненцијата сеуште останува недоволно дијагностицирана и лекувана состојба. Проценките сугерираат, дека само 25% од лицата со инконтиненција бараат или добиваат третман. Нелекуваната инконтиненција е поврзана со намален квалитет на живот, намалена продуктивност

во работата, поголеми стапки на депресија и социјална изолација, како и повисоки стапки на хоспитализација и уринарна инфекција(3). Преваленцата на уринарната инконтиненција, е приближно три пати почеста кај жените отколку кај мажите, во сите испитани возрастни групи(4). Хипермобилноста на вратот на мочниот меур е тесно поврзана со појава на Стрес уринарна инконтиненција(СУИ). Патофизиолошката база на СУИ вклучува неадекватна анатомска поддршка на вратот на бешиката и проксималната уретра, што резултира со хипермобилност и спуштање по дејство на зголемен интраабдоминален притисок. Една од неинвазивните, но за жал и не толку атрактивна дијагностичка алатка при евалуација на СУИ е и трансперинеалната ултрасонографија (ТПУС)(5). Од досегашните испитувања, утврдено е дека, станува збор за мошне сензитивен метод за проценка на уретралната мобилност. Се користат многу параметри и англи за соодветно да се евалуира уретралната мобилност, а истражувањата продолжуваат во насока на детерминирање на најсоодветните ултразвучни техники.

Во прилог на ова, предниот уретрален агол(α агол, дефиниран од едната страна со оската која минува низ проксималната уретра, а од другата страна со оската која минува низ *symphysis pubica*) и ја прикажува мобилноста на вратот на мочниот меур и задниот уретровезикален агол (β агол, лоциран помеѓу проксимална уретра и заден ѕид на мочен меур), кој пак ја покажува мобилноста на проксималниот дел од уретрата, се најчесто користени параметри. Бидејќи станува збор за честа состојба, евалуацијата на пациентката треба да започне со проценка на степенот на влијание на оваа состојба, на нејзиниот секојдневен живот. Притоа за проценка и евалуација на квалитетот на животот, се употребуваат стандардизирани прашалници. Покрај тоа, темелната анамнеза за историјата на болеста, акушерска анамнеза, присуството на чести инфекции на уринарниот тракт, неврогени и хируршки болести како и целосниот преглед на медикаментозната терапија, се од клучно значење за разбирањето на индивидуалното искуство на пациентка.

Станува збор за проспективна кохортна рандомизирана студија во која беа вклучени 40 пациентки со дијагностицирана СУИ, поделени во две групи еднакво: - прва група-од 20 пациентки со изолирана СУИ без генитален пролапс или евентуално пролапс само

на предниот вагинален сид- уретроцистоцела, кај кои пациентки беше изведена пликатурирана колпосуспензија како тераписко решение за СУИ и

-втора група-20 пациентки со присутен интравагинален генитален пролапс здружен со СИУ и беше направена трансабдоминална тотална хистеректомија + пликатурирана колпосуспензија.

Сите пациентки од двете групи беа комплетно иследени (вагинален, клинички преглед, прашалник и УЗ) предоперативно, по 6 недели и по 6 месеци од операцијата.

Истражувањето се состои од 2 групи на пациентки со евидентна СУИ, потврдена со клиничкиот преглед, кои беа оперирани на нашата клиника:

1. прва испитувана група-со изолиран спад на предниот вагинален сид и евидентна СУИ

2. втора испитувана група со интравагинален (неекстериоризиран) генитален пролапс и евидентна СУИ.

Инклузиони критериуми-присуство на СУИ, која е оперативно третирана со пликатурирана колпосуспензија.

Ексклузиони критериуми:

присуство на екстериоризиран генитален пролапс, кој врши притисок на грлото на мочниот меур и ја маскира СУИ;

постоене на контраиндикации за операција и анестезија кај пациентките;

одбивање на оперативен третман од страна на пациентките.

Цел: Целта на оваа студија е преку ултразвучно иследување на долниот уринарен тракт и проценка на мобилноста на грлото на мочниот меур, предоперативно и постоперативно, да се иследи успешноста на нашата оригинална метода за решавање на СУИ кај жената. Пликатурирана колпосуспензија на Проф. Антоvsка(6), како модификација на Burch-овата операција.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата беше изведена на Клиниката за гинекологија и акушерство, оддел за Урогинекологија и Тазова статика, од каде се регрутираа пациентките. Секоја пациентка имаше:

Комплетно пополнет прашалник за генитален пролапс и СИУ,

клинички преглед,

ултразвучен преглед на долниот уринарен тракт.

Регрутирањето на пациентките беше рандомизирано, па податоците за возраст, паритет и БМИ произлегоа од рандомизирањето.

1) Комплетно пополнет прашалник, кој ги вклучува следните прашања:

- како го оценувате успехот од операцијата;
- според ваше мислење, каква е вашата состојба по операцијата;
- севкупно колку сте задоволни од постоперативните резултати;
- доколку би ги имале сите потребни информации за операцијата, дали повторно би се одлучиле за истата;
- дали би ја препорачале вашата операција на блиски;
- дали после операцијата се јавила болка од ново или се изменила веќе постоечката болка во малата карлица;
- дали неволно истекува урина и која количина;
- кога истекува урина;
- која е количината и честотата на неволното истекување сега во однос на предоперативниот период;
- дали постои неконтролиран нагон за мокрење, дали постоел и предоперативно и каков е неговиот карактер постоперативно;
- дали постои истекување на урина при кашлање;
- ако се јавило после операција, кога и како се јавило;
- дали носите влошки секој ден и колку влошки користите за 24 часа;
- дали мокрите навечер и колку често;
- каков е карактерот на млазот при мокрење;
- дали имате потешкотии во празнење на бешика;
- дали при подолго стоење осекате болка, притисок и осет за влечење надолу;
- дали имате проблеми со столица и какви;
- дали гореопишаните проблеми ви предизвикуваат социјални проблеми;
- дали имате проблеми со сексуалниот живот;

- каков е вашиот сексуален живот после операцијата;

- дали вашиот партнер е задоволен со сегашниот сексуален живот;

- за колку време после операцијата се вративте на вашите домашни и работни задачи;

- дали сега примате некакви лекови и за што.

2) Клинички преглед:

- во литотомна позиција: пациентката се легнува на грб со раширени нозе и свиткани во колена:

2.1) Преглед за присуство на пелвичен пролапс:

- вагинален преглед со прст, при кој пациентката се тера максимално да напне - Валсалва маневар, при што се одредува степенот на спад на преден и заден вагинален сид и спад на грлото на матката и точно се одредуваат дефинираните точки од POPQ систем ('Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) System'), со воведување на баждарен хистерометар, чиј врв се ослонува на секоја од дефинираните точки и тоа:

- на преден вагинален сид:

точка Аа, која е лоцирана во средишната линија на предниот вагинален сид, на 3 cm над orifitium urethrae ext. и одговара на пресликувањето на грлото на мочниот меур на предниот вагинален сид;

точка Ва, која ја означува најдисталната точка, на средишната линија на делот на предниот вагинален сид кој се наоѓа меѓу точката Аа и вагиналниот форникс директно дава увид во големината на присутната цистоцела;

- на горна вагина:

точка С, која ја претставува најниската точка на цервиксот, односно на вагиналниот волт, во состојби после хистеректомија;

точка D, која е лоцирана на задниот сид, која го означува најдлабокиот дел на Douglas-овиот простор;

- на задниот вагинален сид:

точка Ар, лоцирана на средишната линија на задниот вагинален сид, на висина од 3cm над хименот и ја означува проекцијата на врвот на триаголниот septum rectovaginale така што директно зборува за постоење и изразеност на една ниска ректоцела

точка Вр, која ја означува најдисталната точка на делот на задниот вагинален сид, кој се наоѓа над точката Ар и директно го покажува постоењето и изразеноста на

една висока ректоцела

-други карактеристики и мерења:

gh(hiatus genitalis): е мерење на растојанието од средината на meatus urethrae ext. до средината на задната ивица на хименот

pb(перинеално тело): е мерење на растојанието од задната ивица на гениталниот хијатус до средината на аналниот отвор

tvI(total vaginal length): е најголемата должина на вагината мерена во цм, односно дистанцата меѓу хименот и точката D.

Првите две мерки директно го покажуваат степенот на промената на перинеумот при постоење на негови расцепи, додека третата мерка служи за изразување на степенот на утериниот пролапс.

-Pozzy маневар- со куглцангла се фаќа предната усна на цервиксот и утерусот максимално се повлекува нанадвор, со што се добива максималната подвижност на гениталните органи. Во оваа позиција, исто така се одредува висината на дефинираните точки од POPQ системот.

Добиените резултати се забележуваат сликовно на претходно припремен формулар и остануваат архивирани во урогинеколошкиот картон на пациентката, кој се наоѓа во субспецијалистичката амбуланта за урогинекологија.

2) преглед за присуство на уринарна инконтиненција:

-Marshall test во лежење (пациентката се тера да кашла)
-во стоене со исправени нозе и оддалечени петици за 30 см.

Со репозиција- во лежење веднаш по изведбата на Pozzy маневар се истуркува грлото нагоре кон промоториумот и пациентката се тера да кашла.

При изведбата на овие тестови се набљудува изгледот на истекување на урина: ако се разлива и престанува со кашлањето.

3) ултразвучен преглед на долен уринарен тракт.

Сите пациентки беа испитувани после спонтано полнење на мочниот меур со 300-400мл урина со полна бешика (300 мл. течност, во мирување, во контракција и во тек на Валсалва маневар. Се користеше ултразвучен апарат MindrayM5 со конвексен трансдјусер од 3,5-5 MHz.

Поради едноставниот начин на употреба, неинвазивноста и отсуство на радиоактивно зрачење, ултразвукот во моментот е најпогодна и најдостапна дијагностичка метода. Постојат повеќе пристапи за евалуација на долниот уринарен тракт и тоа : трансабдоминален, трансвагинален, трансректален, перинеален (или транслабијален) и интроитален. Во оваа студија се користеше перинеален ултразвук, кој е метода која овозможува континурана визуелизација, со што ги прави достапни, за евалуација, урогинеиталните органи. Кабинетот за урогинекологија при Универзитетската гинеколошко-акушерска клиника при Медицинскиот факултет во Скопје, работи според Препораките на Германското здружение за урогинекологија и функционална сонографија, на женскиот долен уринарен тракт, со некои дополненија и модификации. Според овие препораки постојат две главни техники: 1.ендосонографска апликација со вагинална и ректална сонда; 2.екстерна апликација со перинеална, интроитална и трансабдоминална сонда. За вагиналната сонографија се користи сонда меѓу 5 и 7,5 MHz, а за перинеална сонографија сонда меѓу 3,5 и 5 MHz. Нашиот кабинет работи со перинеална сонда од 3,75 MHz.

Препораките по однос на ориентацијата се:

- 1.кранијалните делови треба да се прикажат долу;
- 2.вентралните делови треба да се прикажат на десната страна на сликата.
- 3.Точната позиција на грлото на мочниот меур се одредува со формирање на координатен систем при што: 1. централната позиција на овој координатен систем ($x=0;y=0$) е централната точка на долниот раб на симфизата; 2. X- оската е централната линија која поминува низ целата должина на симфизата; 3. Y- оската е нормалата на X- оската, која поминува низ долниот раб на симфизата. Позицијата на грлото на мочниот меур се одредува во три позиции: во мир, во максимална контракција на тазовата дијафрагма и при напон. Пациентките ќе бидат во дорзална литотомна положба, во истата во која се наоѓаат при најголем дел од урогинеколошките операции, со што при добивање на податоците ќе биде одбегнат позициониот бијас. Мочниот меур треба да исполнет со најмалку 300 мл ,за да може да се добијат реалните соодноси, без пациентката да чувствува nelaгодност поради преголема исполнетост на истиот.

Трансперинеален ултразвук-беше изведен во двете

групи пациентки со стрес инконтиненција. Се започна со анамнеза и пополнување на стандарден прашалник во кој пациентката ги објаснува тегобите, зависно или независно од одредена физичка активност. Потоа со помош на абдоминална сонда се изведува трансперинеален ултразвук на долните уринарни патишта и се мерат потребните вредности:

Dx(најмала оддалеченост на грлото од γ -оската, Rx-во мир, Cx-во контракција, Vx-при Valsalva),

Dy(најмала оддалеченост на грлото од x -оската, Ry-во мир, Cy-во контракција, Ry-при Valsalva);

дистанца на грлото од долниот раб на симфизата(Sy-BN)-и овој параметар се мери во трите позиции;

растојание H-(висина на грлото) е растојание меѓу грлото на мочниот меур и хоризонталата која поминува низ долниот раб на симфизата;

Rb-ширина на грлото, Rb-во мир, Rc-во контракција, Rv-при Valsalva;

пубоуретрален агол (α) е агол кој го гради отсечката Sy-BN со x -оската;

ретровезикален агол β е агол кој го зафаќа линијата која минува дорзокаудално низ проксималната уретра и линијата тангентна низ базата на мочниот меур;

агол на ротација (ρ), е математичка величина изразена како разлика од котангенсите на количниците на оддалеченостите на грлото од двете оски на координатниот систем во мир и при Valsalva: $\rho = (\cotangent Ry/Rx) - (\cotangent Vy/Vx)$;

дистанца $R \rightarrow V$ е математичка величина изразена како квадратен корен од збирот на квадратните разлики на оддалеченостите на грлото од оските на координатниот

систем во мир и во Valsalva: $R \rightarrow V = \sqrt{(V_x - R_x)^2 + (R_y - V_y)^2}$

Колку се поголеми величините растојание $R \rightarrow V$ и аголот на ротација(ρ), толку е поголема мобилноста, односно ротацијата на грлото на мочниот меур при напон.

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

За обработка на податоците беше користена стандардна дескриптивна статистичка анализа со помош на софтверскиот пакет SPSS 27.0(IBM) и

беа определени средните вредности, стандардна девијација, стандардна грешка, варијанса, а за проценка на влијанието на примената надвете методи на хируршката интервенција беше применет двонасочен статистички t-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Двете испитувани групи од по 20 пациентки со стрес уринарна инконтиненција (СУИ) беа третирани со различни хируршки методи. Кај првата беше изведена изолирана колпосуспензија, додека кај втората група освен колпосуспензија беше изведена и тотална абдоминална хистеректомија со билатерална салпингофоректомија. Вредностите на α и β аглите беа мерени пред и после претходно споменатите хируршки третмани. Контролата на уринарната стрес инконтиненција (СУИ) и нејзина динамика, беше оценета користејќи ги Маршаловиот тест, во мирување и во Валсалва маневр, како и вредностите на α и β аглите, добиени со помош на трансперинеален ултразвук во две временски точки и тоа 6 недели и 6 месеци после хируршкиот третман. Од дванаесетте параметри и аглите определувани за секоја пациентка, за податоците беше направена стандардна дескриптивна анализа чии резултати се дадени во Табела 1.



Сл. 1. α агол во мирување



Сл. 2.β агол при мирување



Сл.3. α агол при Валсалва маневар



Сл.4.β агол при Валсалва маневар

Табела 1. Статистички резултати при мирување за α и β аглите.

Агол/°	N	Област	Min	Max	Mean		S.D.	Варијанса
						S.E		
αr0	40.0	99.0	48.0	147.0	84.9	3.1	19.6	383.2
αv0	40.0	93.0	34.0	127.0	83.0	3.2	20.1	404.1
βr0	40.0	104.0	91.0	195.0	131.9	3.9	24.7	609.7
βv0	40.0	141.0	40.0	181.0	126.1	4.6	29.0	843.4
αr1	40.0	72.0	30.0	102.0	63.7	2.7	16.9	285.5
αv1	40.0	59.0	32.0	91.0	60.3	2.9	18.5	341.3
βr1	40.0	82.0	63.0	145.0	100.4	3.3	20.9	435.0
βv1	40.0	87.0	57.0	144.0	94.1	3.3	21.0	441.5
αr3	40.0	74.0	30.0	104.0	64.6	2.6	16.6	274.7
αv3	40.0	70.0	32.0	102.0	63.8	3.2	20.1	404.3
βr3	40.0	92.0	55.0	147.0	101.5	3.4	21.6	465.3
βv3	40.0	81.0	64.0	145.0	96.2	3.1	19.6	384.1

N, број на испитаници, mean-средна вредност, S.E.- стандардна грешка, S.D.- стандардна девијација

Табела 2. Резултати од примената на двостран t тест во парови за промените на α и β аглите пред и после хируршкиот третман.

Разлика	Mean	S.D	S.E.	Горни и долни граници		t	df	Статистичка сигнификантност (двонасочна)
αr3 - αr0	-16.30	12.55	2.81	-22.17	-10.43	-5.81	19	≤ 0.000
αv3 - αv0	-15.45	18.97	4.24	-24.33	-6.57	-3.64	19	≤ 0.002
βr3 - βr0	-31.55	25.53	5.71	-43.50	-19.60	-5.53	19	≤ 0.000
βv3 - βv0	-34.15	21.40	4.79	-44.17	-24.13	-7.14	19	≤ 0.000

αr, βr, αv, βv ; индекси : r- г мирување; v-Валсалва, 0-предоперативно (при прием) и 3 постоперативно

ДИСКУСИЈА

Поради фактот што СУИ е значаен медицински проблем, неговата дијагноза е од исклучително големо значење. И покрај тоа што сеуште, дефинитивната дијагноза се поставува само со физикален преглед, истражувањата се движат во правец на пронаоѓање на стандардна дијагностичка алатка којашто ќе биде со висока повторливост за дијагностичарите. Ултразвукот на долниот уринарен тракт, конкретно на вратот на мочниот меур, неговите соодноси со околните анатомски структури, како статични, при мирување, така и динамични при Валсалва маневар, ветуваат голем исчекор во стандардизирање на дијагностиката, нејзино објективизирање и можност за проценка на успешноста на третманите за СУИ(7).

Во оваа студија се направи проценка на успешноста на пликатурираната колпосуспензија кај пациентки со СУИ, кои беа поделени во две групи, зависно од индикацијата. Првата група опфати пациентки кај кои беше изведена изолирана пликатурирана колпосуспензија, додека во втората група влегоа пациентките кај кои освен пликатурираната колпосуспензија беше направена и тотална абдоминална хистеректомија со билатерална салпингофоректомија. Преку мерење на вредностите на α и β аголот соодветно пред оперативно, 6 недели и 6 месеци после операција, резултатите покажаа сигнификантно редуцирање на аглиите и во двете групи, посебно во втората група, како и намалување на мобилноста на вратот на мочниот меур. Ова е уште еден чекор напред на патот кон изнаоѓање на дефинитивен дијагностички протокол како и предиктивен фактор за следење на пациентките третирани со СУИ. Постојат неколку студии во кои се земени во предвид вредности на овие два агли во мирување и при Валсалва, меѓутоа споредбата се врши помеѓу здрави и пациентки со СУИ. Независно, резултатите се конзистентни со резултатите добиени во оваа студија, односно, редукција на вредности на овие два агли, што уште повеќе ја зголемува апликабилноста на трансперинеалниот ултразвук како неинвазивна и лесно достапна дијагностичка метода(8).

ЗАКЛУЧОК

Оваа студија во своето спроведување ја истакнува ефективноста на пликатурираната колпосуспензија, кај пациентки со СУИ, независно дали е изведена изолирана или заедно со тотална абдоминална хистеректомија, затоа што овозможува репарирање на егзактната физиолошка анатомија на карличното дно. Со самото тоа, се корегираат симптомите на инконтиненцијата, се подобрува квалитетот на живот. Сето тоа се визуелизира не само субјективно, според исказите на пациентката, туку и директно со помош на трансперинеален ултразвук на долен уринарен тракт. Поконкретно, мерење на вредностите на α и β аглиите, кои ја прикажуваат мобилноста на грлото на мочниот меур. Сите вредности се намалуваат после оперативниот третман, односно се намалува мобилноста на уретрата, што клинички се манифестира со редукција на симптомите. Со тоа, се добива впечаток дека оваа неинвазивна метода, лесно апликативна, може да стане дел од алгоритмот

за дијагностицирање, евалуација и следење на пациентки со СУИ кај кои инконтиненцијата се решава оперативно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Saadi WI. Transperineal ultrasonography in stress urinary incontinence: The significance of urethral rotation angles. *Arab J Urol* [Internet]. 2016 Mar 5;14(1):66–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2015.11.003>
2. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):141–8.
3. Lin KY, Siu KC, Lin KH. Impact of lower urinary tract symptoms on work productivity in female workers: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2323–34.
4. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric* [Internet]. 2019 May 4;22(3):217–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1543263>
5. Pregazzi R, Sartore A, Bortoli P, Grimaldi E, Troiano L, Guaschino S. Perineal ultrasound evaluation of urethral angle and bladder neck mobility in women with stress urinary incontinence. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(7):821–7.
6. Antovska V. Pleated colposuspension: Our modification of Burch colposuspension. *Indian J Urol* [Internet]. 2013;29(3):166. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/0970-1591.117265>
7. Keshavarz E, Pouya EK, Rahimi M, Bozorgan TJ, Saleh M, Tourzani ZM, et al. Prediction of Stress Urinary Incontinence Using the Retrovesical (β) Angle in Transperineal Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2021;40(8):1485–93.
8. de Tayrac R, Deffieux X, Resten A, Doumerc S, Jouffroy C, Fernandez H. A transvaginal ultrasound study comparing transobturator tape and tension-free vaginal tape after surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2006;17(5):466–71.

АНАЛИЗА НА БОЛНИЧКИ МОРБИДИТЕТ ВО ПОЛОШКИОТ РЕГИОН (ТЕТОВО И ГОСТИВАР) ВО 2023Г

Видоеска Катарина¹, Исмаили Беким², Санева Оливера³, Мустафа-Алиу Мирлинда⁴

¹ЈЗУ Центар за јавно здравје-Тетово;

²ПЗУ др.Беким-И

³ЈЗУ Здравствен дом Веница

⁴ЈЗУ Општа Болница Гостивар

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 98-109

РЕЗИМЕ

Во Полошкиот регион во 2023г работаат 3 јавни и 1 приватна болница. Вкупниот постелен фонд е 708 болнички постели, а од разни повреди и болести во болничката дејност во Полошки регион остварени се 67343 болнички денови, а лекувани се 14907 болни, плус 1529 породувања со 5275 болнички денови. Во однос на возраста поголем е бројот на лекувани болни во постарите возрасни групации, а најмал во возраста по 1 година. Стапката на хоспитализација на ниво на болничка дејност Тетово изнесува 70,9%, а на ниво на ОБ Гостивар таа изнесува 54,2% на 1000 жители. Во последните 5 години има промени во трендот на стапката на БМ во Полошки регион. Имено, највисок бил во 2019г (113,0/1000ж). Потоа следи опаѓање ,и најниска стапка е во 2021г(38,0/1000ж), за да повторно има благ пораст и во 2023г е 59,2/1000ж.

Цел на трудот: Да се прикаже болничкиот морбидитет на подрачјето на Полошки регион по дијагнози, возраст и пол на лекуваните болни во период 2023/2022г.

Метод и материјали: Податоците за болничкиот морбидитет прикажани во оваа анализа се добиени од извештајот за стационарно лекувано лице – образец 3-21-60. Се користат и демографски податоци од ДЗС на РСМ и друга стручна литература. Користен е аналитичко-дескриптивен метод.

Резултати: Во однос на минатата 2022г ,просечното траење на лекување во Тетово е намалено од 4,1 на 4,0 дена (2023г), а во болницата во Гостивар е зголемено од 5,8 во 2022г на 6.0 дена во 2023г. Во однос на пол малку повеќе лекувани се жените. Во болниците во Тетово најголем број на лекувани во 2023г се од болестите на циркулаторен с-м (2184 лекувани или 20%). На второ место се лекувани од болести на генитоуринарен с-м (1806 или 17%) и на трето место се болестите на респираторен с-м (1800 или 17%). Најголем број на лекувани болни во 2023г во ОБ Гостивар се од болести на на респираторен с-м (1218 лек. или 29%), на второ место се болести на генитоуринарен с-м (659 или16%), и на трето место се лекувани од болести на циркулаторен с-м (299 или 7%). Просечното траење на лекување е најдолго кај болните од душевни растројства,Одредени инфективни и паразитски болести, болестите од циркулаторен и респираторен с-м и неоплазми.

Заклучок: Бројот на лекувани болни и бројот на остварени болнички денови во болниците во Полошки регион во 2023г во однос на 2022г е зголемен. Бројот на лекувани болниспоред групи на болести како и бројот на остварени болнички денови е најголем кај болестите на циркулаторен с-м. Болести на респираторен с-м и болести на генитоуринарен с-м. Постојан е порастот на хронични дегенеративни заболувања и состојби со тенденција на поместување на возрасните групи и висока застапеност во морбидитетот на продуктивното население.

Клучни зборови: Болнички денови, лекувани болни, стапка, возраст, и болнички морбидитет.

ВОВЕД

На подрачјето на ЈЗУ ЦЈЗ Тетово постојат и работат Клиничка Болница Тетово, Општа Болница Гостивар, Специјална болница за белодробни заболувања и ТБЦ во с.Лешок и ПЗУ општа болница ОНЕ Хоспитал-Тетово. Вкупниот постелен фонд на болничката дејност во Тетово е 505 кревети, а во Гостивар 203болнички кревети и истите обезбедуваат да бројот на кревети на 1000 жители изнесува 2,8.

Искористеноста по одделенија во Кл.Болница Тетово е следнава: интерно одд. 36.4%, инфективно одд 14.2%, детско одделение 15.7%, невролошко одд 24.7%, психијатриско одделение 23.6%, хируршко одделение 30.3%, уролошко 44.8%, гинеколошко 59.4%, акушерско 11.2%, ортопедско одделение 14.6%, очно 2.1%, ОРЛ 12.1%, Онкологија 30.6% и интревентна кардиологија (дневна болница) со највисока 174,0% искористеност. Во ПЗУ ОНЕ-Хоспитал: хирургија 9,5%, гинекологија 17.7%, акушерско 44.8% и интерно 1,9%. Во специјална болница Лешок искористеноста е 32,6%. Значи вкупната искористеност на болничките одделенија во регион Тетово изнесува 25.1%. Искористеноста по одделенија во Општа болница Гостивар е следна: интерно одд 21.9%, infektivno odd.инфективно одд 47.2%, детско одд. 30.1 %, неуропсихијатриско одд. 29.7%, хируршко одд. 35.3%, гинеколошко одд 10.2%, акушерско одделение 25.9%, или вкупната искористеност на болничките одделенија во ОБ Гостивар изнесува 28.2% . Во 2023г од разни повреди и болести во болничката дејност во болниците во Полог остварени се 67343 болнички денови, а лекувани се 14907 болни (без породувања). Со породувањата изнесува 72618 болнички денови , а лекувани се 16436 болни.

Во трите болници Тетово лекувани се 11847 болни кои оствариле 46246 болнички дена, од кој: 10735 лекувани болни со (42443 болн.денови) и 1112 породувања (со 3803 болнички денови).

Во Општа болница –Гостивар лекувани биле 4589 болни кои оствариле 26372 болнички денови, од кој: 4172 лекувани болни со (24900 болн.денови) и 417 породувања (со 1472 болнички денови).

Во однос на возраста на лекуваните болни ги има од сите возрасти и при тоа поголем е бројот на лекувани болни во постарите возрасни групации, а најмал во возраста под 1 година. Просечното времетраење на лекување во 2023г на ниво на болниците во Тетово изнесува 4.0 дена, а во општа болница Гостивар 6,0

дена. Во однос на минатата 2022г просечното траење на лекување во 2023г на ниво на болниците во Тетово изнесува 4,0 дена, а во општа болница- Гостивар 6,0 дена. Во однос на минатата 2022г просечното траење на лекување во Тетово е намалено од 4,1 на 4,0 дена, а во болницата во Гостивар е зголемено од 5,8 во 2022г на 6,0 дена во 2023г. Стапката на хоспитализација на ниво на болничка дејност Тетово изнесува 70,9%, а на ниво на Општа болница Гостивар таа изнесува 54,2% на 1000 жители.

ЦЕЛ

Да се прикаже болничкиот морбидитет на подрачјето на полошкиот регион по дијагнози, возраст и пол на лекуваните болни во период од 2023-2022г.

МЕТОДОЛОГИЈА НА РАБОТАТА

Податоците за болничкиот морбидитет прикажани во оваа анализа се добиени од Извештајот за стационарно лекувано лице образец 3-21-60. Се користат и податоци од Државниот завод за статистика на РС Македонија кои се однесуваат на демографските карактеристики на населението кое живее на подрачјето и друга стручна литература. Користен е аналитичко-дескриптивен метод.

Болнички морбидитет во регион Полог, 2023/2022г

Табела бр.1

Регион Тетово	2023	2022
Број на лекувани болни	10735	10159
МБ/10000 жители	642,8	608.7
Број на болнички денови	42443	41291
Просечно траење на лекување	4,0	4.1

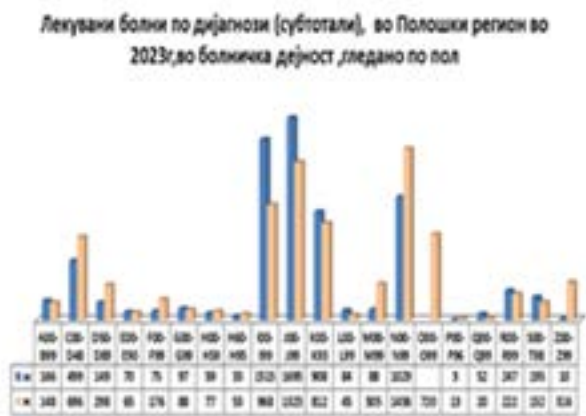
*дадените податоци се без породувања.

Табела бр2

Регион Гостивар	2023	2022
Број на лекувани болни	4172	3331
МБ/10000 жители	492,6	393.5
Број на болнички денови	24900	19299
Просечно траење на лекување	6,0	5.8

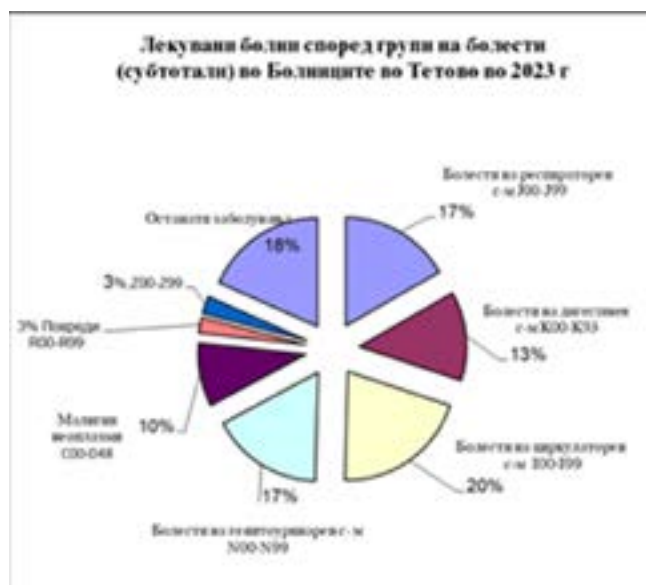
*дадените податоци се без породувања

Графикон бр.1



Од графикон бр 1 се гледа како се движи БМ во однос на пол, и гледано вкупно во болниците во Полошки регион малку повеќе лекувани се жените. Лекувани болни повеќе од машки пол има во субтоталите : I00-I99; J00-J99; K00-K94; A00-B99. Повеќе лекувани болни од женски пол има во субтоталите: C00-D48; D50-D89; M00-M94 и во N00-N94.

Дијаграм1



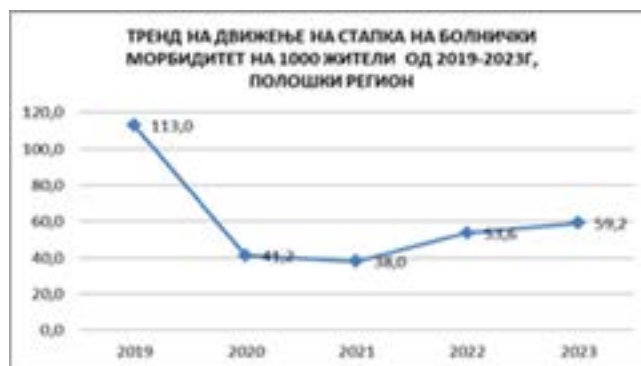
Во однос на бројот на лекувани болни од поедини заболувања во болниците во Тетово, најголем број на лекувани болни во 2023г се од болестите на циркулаторен с-м (2184 лек. болни или 20%). На второ место се лекувани болни од болести на генитоуринарен с-м (1806 или 17%) и на трето место се болестите на респираторен с-м (1800 или 17%). Види дијаграм1

Дијаграм 2



Најголем број на лекувани болни во 2023гво Општа болница Гостивар се од болестите на респираторен с-м (1218 лек. болни или 29%), на второ место се болестите на генитоуринарен с-м (659 или 16%) и на трето место се лекувани болни од болестите на циркулаторен систем (299 или 7%) види дијаграм 2

Дијаграм 3



Од дијаграм бр.3 се гледа дека во последните 5 г. има промени во трендот на стапката на БМ во Полошки регион. Имено ,највисок бил во 2019г (113,0/1000ж). Потоа следи опаѓање ,и најниска стапка ево 2021г(38,0/1000ж), за да повторно има благ пораст и во 2023г е 59,2/1000ж.

II. ЗАСТАПЕНОСТ И КАРАКТЕРИСТИКИ НА ОДДЕЛНИ ГРУПИ НА БОЛЕСТИ ВО БОЛНИЧКИОТ МОРЕБИДИТЕТ ВО 2023Г

A00 -B99 Одделни инфективни и паразитски болести

Инфективните и празитарните болести како индикатор за социјално економските услови на живеење, навиките и однесувањето на населението сеуште претставуваат здравствен и социјално економски проблем.

Основна нивна карактеристика е тоа што поголем број од овие болести можат да се рашират за кратко време, да заболит поголем број од населението и да предизвикаат епидемии, ендемии па дури и пандемии.

Табела бр.1

Регион	Субрегион	2023				2022			
		Лекувани болни	Болнички денови	Просечно лекување	М/10000	Лекувани болни	Болнички денови	Просечно лекување	М/10000
Тетово	A00-B99	39	1130	12,8	5,3	140	2007	19,0	2,9
Гостивар		225	1497	6,7	26,6	325	2541	7,8	32,4
Полошки регион		314	2627	8,4	12,5	473	3342	11,9	18,8

Во 2023г од оваа група на болести биле лекувани вкупно 314 лица од кои 89 болни во болниците во Тетово и 225 болни во Гостивар и истите оствариле 1138 болнички денови во Тетово и 1497 болнички денови во Општа болница Гостивар. Просечното времетраење на лекување на овие болести во болничката дејност во тетово во 2023г изнесува 12,8 дена и 6,7 дена во општа болница Гостивар. Стапката на хоспитализација е 5,3 лекувани болни на 10000 жители во Клиничка Болница Тетово во 2023г, а во ОБ Гостивар е 26,6 лекувани болни на 10000 жители. (табела 1 и 2)

Заклучокот е дека од групата на болести A00-B99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 45-64г, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на 2022г во 2023г просечното лекување од овие болести опаднало од 11,3 на 8,4 дена , како и благо опаѓање на морбидитетот од 18,8 на 12,5 лб /10000ж.

C00- D48 Неоплазми

Неоплазмите денес и покрај сите постигнати успеси во дијагностиката и лекувањето претставуваат еден од најзначајните социјално медицински проблеми со оглед на нивниот постојан пораст и раширеност кај населението, и со оглед на тежината на заболувањето, должината на лекувањето, долготрајната неспособност и инвалидност, лошата прогноза и прераната смрт.

Од податоците за стационарно лекувани лица може да се добие само делимичен увид за состојбата на овие болести, бидејќи доста заболени се лекуваат на клиниките и болниците во Скопје и други странски земји.

Табела бр.2

Регион	Субрегион	2023				2022			
		Лекувани болни	Болнички денови	Просечно лекување	М/10000	Лекувани болни	Болнички денови	Просечно лекување	М/10000
Тетово	C00-D48	1016	3518	3,5	48,8	811	3193	3,9	48,6
Гостивар		179	1042	5,8	21,1	129	738	6,3	14,2
Полошки регион		1195	4560	3,8	47,5	940	3931	4,2	37,8

Во 2023г од неоплазми се лекувани во болничка дејност – Тетово 1016 болни со 3518 болнички денови, во Гостивар 179 болни и истите оствариле 1042 болнички денови во болничка дејност.

Просечното времетраење на овие болести во болничка дејност – Тетово е 3,9 дена на еден болен, а во ОБ Гостивар 6,3 дена на еден болен. Стапката на хоспитализација на 10000 жители изнесува: 48,6 во Тетово , а во Гостивар 14,2. (табела бр.3 и 4)

Заклучокот е дека од групата на болести C00-D48 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 65 г и повеќе, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на 2022г во 2023г просечното лекување од овие болести опаднало од 4,2 на 3,8 дена, но се забележува зголемување на морбидитетот од 37,0 на 47,5 лб /10000ж, што е доказ дека овие болести постојано се зголемуваат.

D50-D89 Болести на крвта и крвотворните органи и одредени заболувања што го зафаќаат имуниот механизам

Табела бр.3

Регион	Субрегион	2023				2022			
		Лекувани болни	Болнички денови	Просечно лекување	М/10000	Лекувани болни	Болнички денови	Просечно лекување	М/10000
Тетово	D50-D89	270	1232	4,6	16,2	284	971	3,4	17,8
Гостивар		177	1268	7,2	20,9	124	849	6,8	14,6
Полошки регион		447	2500	5,6	17,8	408	1820	4,5	14,2

Од оваа група болести во 2023г стационарно се лекувани 270 случаи во Тетово и 177 случаи во Гостивар. Бројот на остварените болнички денови изнесува 1232 во регион Тетово и 1268 во регион Гостивар.

Просечното времетраење на лекување е 4,6 денови на еден болен во Тетово, а 7,2 во Гостивар. Стапката на хоспитализација е 16,2 лекувани болни на 10000 жители во регион Тетово, а во регион Гостивар 20,9 на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести D50-D89 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 65 г и повеќе, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на 2022г во 2023г просечното лекување од овие болести се зголемило од 4,5 на 5,6 дена, но се забележува зголемување на морбидитетот од 16,2 на 17,8 лб /10000ж.

E00-E99 Ендокрини, нутритивни и метаболични болести

Најчесто место во оваа група на болести завзема секако шеќерната болест чиј број на заболени е во постојан пораст. За тоа покрај наследниот фактор придонесуваат и низа други ризик фактори како стресни ситуации, инфекции итн. Со адекватен приод во здравствената заштита шеќерната болест може рано да се открие, уште во претклинички, асимптоматски стадиум и со адекватана контрола и лекување да се продолжи животот на болните и да се одложат компликациите.

Табела бр.4

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Bolni-denovi	Pросечно лекување	№/10000	Lekurani bolni	Bolni-denovi	Pросечно лекување	№/10000
Тетово	E00-E99	82	391	4,8	4,9	114	506	4,4	6,8
Гостивар		53	326	6,2	6,3	36	340	6,1	6,6
Општина Тетово		135	717	5,3	5,4	170	846	5,0	6,8

Од оваа група на болести во текот на 2023г стационарно лекувани се вкупно 53 во Гостивар и 82 во Тетово. Остварени се 391 болнички денови во Тетово и 326 во Гостивар или просечно 6,2 дена на 1 болен во Гостивар и 4,9 во Тетово. Стапка на хоспитализација е 6,3 болни на 10000 жители во Тетово и 4,9 болни на 10000 жители во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести E00-E90 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 65 г и повеќе, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на 2022г во 2023г просечното лекување од овие болести се зголемило од 5,0 на 5,4 дена, но се забележува намалување на морбидитетот од 6,8 на 5,4 лб /10000ж.

F00 - F99 Душевно растројства и растројства во обносите

Поимот ментално здравје тешко е да се дефинира, па според тоа тешко е и прецизно да се одреди кои лица припаѓаат во оваа категорија. Во болничката дејност

Тетово – душевните пореметувања се јавуваат во сите возрасти кај населението, почнувајќи од раното детство преку периодот на адолесценција и зрела возраст, па се до најкасна старост.

Табела бр.5

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Bolni-denovi	Pросечно лекување	№/10000	Lekurani bolni	Bolni-denovi	Pросечно лекување	№/10000
Тетово	F00-F99	72	963	13,4	4,3	71	1311	18,5	4,3
Гостивар		179	1003	5,6	21,1	115	578	5,0	13,6
Општина Тетово		251	1966	7,8	19,9	186	1889	10,2	7,4

Во 2023г од душевните пореметувања стационарно се лекувани 72 болни во Тетово и 179 болни во Гостивар. Остварени се 963 болнички денови во болниците во Тетово и 1003 болнички денови во Општа болница Гостивар.

Просечното траење на лекување во Тетово изнесува 13,4 дена, а во Гостивар тоа изнесува 5,6 дена. Стапката на хоспитализација на лекувани болни на 10000 жители е 4,3 во Тетово и 21,1 во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести F00-F99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 45-64 г, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на просечното лекување од овие болести е скоро исто 10,2/2022г на 10,0 дена/2023г, но се забележува благо зголемување на морбидитетот од 7,4 на 7,8 лб/10000ж.

G00- G99 Болести на нервниот систем

Табела бр.6

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Bolni-denovi	Pросечно лекување	№/10000	Lekurani bolni	Bolni-denovi	Pросечно лекување	№/10000
Тетово	G00-G99	48	175	3,6	2,9	37	122	3,3	2,2
Гостивар		137	687	5,0	16,2	127	692	5,4	15,9
Општина Тетово		185	862	4,7	7,8	164	814	5,0	6,5

Бројот на стационарно лекувани лица од овие болести во 2023г изнесува 48 лекувани болни во болниците во Тетово и 137 лекувани болни во ОБ Гостивар и истите оствариле 175 болнички денови во Тетово и 687 болнички денови во Гостивар. Просечното времетраење на лекување од болестите на нервниот систем е 3,6 дена во тетово и 5,0 дена во Гостивар. Стапката на хоспитализација изнесува 2,9 лекувани болни на 10000 жители во Тетово и 16,2 во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести G00-G99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 65 г и повеќе, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на 2022г во 2023г просечното лекување од овие болести се намалило од 5,0 на 4,7 дена, но се забележува зголемување на морбидитетот од 6,5 на 7,4 лб /10000ж.

Н00 – Н59 Болести на окото и аднексите

Табела бр.7

Период	Subtotal	2023				2022			
		Leкувани болни	Bolни-денови	Pros-ecno лекување	Na 10000	Leкувани болни	Bolни-денови	Pros-ecno лекување	Na 10000
Тетово		133	136	1,0	8	128	137	1,1	7,7
Гостивар	H00-H59	3	34	11,3	0,4		54		
Полошки регион		136	170	1,3	8,4	128	191	1,5	7,8

Во 2023г од овие болести се лекувани 133 болни во болничка дејност Тетово и истите оствариле 136 болнички денови, со просечно траење на лекување 1,0 дена и стапка на хоспитализација 8,0 лекувани болни на 10000 жители. Во општа болница Гостивар се лекувани 3 болни со 34 остварени болнички денови, со просечно траење на лекување 11,3 дена и стапка на хоспитализација 0,4 лекувани болни на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести Н00-Н59 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 65 г и повеќе, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на просечното лекување од овие болести се скоро исто од 1,1 / 2022г на 1,3 / 2023г дена, а и морбидитетот е скоро ист 5,1/ 2022г и 5,4 лб / 10000ж.

Н60 – Н95 Болести на уво и мастоидниот изросток

Табела бр.8

Период	Subtotal	2023				2022			
		Leкувани болни	Bolни-денови	Pros-ecno лекување	Na 10000	Leкувани болни	Bolни-денови	Pros-ecno лекување	Na 10000
Тетово		35	171	4,9	2,1	26	161	6,2	1,6
Гостивар	H60-H95	51	262	5,1	6,0	22	104	4,7	2,6
Полошки регион		86	433	5,0	8,1	48	265	5,5	4,2

Во 2023 г од овие болести се лекувани 35 болни во болниците во регионот Тетово и истите оствариле 171 болнички денови, со просечно траење лекување 4,9 дена и стапка на хоспитализација 2,1 лекувани

болни на 10000 жители. Во општа болница Гостивар се лекувани 51 болни со 262 остварени болнички денови, со просечно траење на лекување 5,1 дена и стапка на хоспитализација 6,0 лекувани болни на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести Н60-Н95 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 45-64 г, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на просечното лекување од овие болести е исто од 5,5/2022г на 5,0 дена/ 2023г, но се забележува зголемување на морбидитетот од 1,9 на 3,4 лб /10000ж.

И00 – И99 Болести на циркулаторен систем

Болестите на циркулаторен систем според застапеноста во морбидитетот и посебно во морталитетот на населението имаат доминантно место со тенденција за натамошен пораст и со поместување на “Епидемскиот бран” кон младите и најпродуктивни возрастни групации.

Последиците од овие болести се големи како медицински, така и социјално- економски бидејќи истите се лекуваат најчесто болнички и подолго време, често и повеќе пати со што трошоците за нивниот третман се зголемуваат како заради трошоци за здравствена заштита, така и заради неспособноста за работа, инвалидноста и прерана смрт.

Покрај рано откривање, најзначајна и секако најефикасна превенција на овие болести, односно одстранување на ризик факторите кои доведуваат до овие болести (пушење, гојазност, слаба физичка активност, стресови, и др)

Табела бр.9

Период	Subtotal	2023				2022			
		Leкувани болни	Bolни-денови	Pros-ecno лекување	Na 10000	Leкувани болни	Bolни-денови	Pros-ecno лекување	Na 10000
Тетово		2184	6312	2,9	130,8	2390	5701	2,4	140,2
Гостивар	I00-I99	299	2208	7,4	30,3	270	1867	6,7	30,8
Полошки регион		2483	8520	3,5	161,1	2660	7568	2,8	171,0

Во 2023г од овие болести се лекувани 2184 болни 20,3% од вкупно стационарно лекуваните во болничка дејност- Тетово и остварени се 6312 болнички денови, а во Општа болница Гостивар лекувани се 299 болни или 7,2% од вкупно лекувани болни и остварени се 2268 болнички денови. Стапката на хоспитализација од болестите на циркулаторниот систем изнесува 13,08 лекувани болни на 10000 жители во Тетово и 35,3 лекувани болни на 10000 жители во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести I00-I99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 65г и повеќе, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е зголемено од 2,8 / 2022г на 3,5 дена / 2023г, но се забележува намалување на морбидитетот од 106,1 на 98,7 лб/ 10000ж.

J00-J99 Болести на респираторен систем

Болестите на респираторниот с-м се едни од најзастапените, а кај некои возрастни групации и убедливо најзастапени во морбидитетот на населението. Ваквата висока застапеност на овие заболувања во прв ред е условена од влијанието на факторите од надворешната средина, апред се од комуналното и индустриското загадување на воздухот, пушење, климатски фактори и др.

Табела бр.10

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Boln-ko dеноvi	Prose-no lekuvawe	Na 10000	Lekurani bolni	Boln-ko dеноvi	Prose-no lekuvawe	Na 10000
Tetovo		1500	10842	6,0	107,8	1403	9311	5,6	88,9
Системс. болничка болница	100-99	1218	8417	6,9	140,9	891	4956	6,7	90,4
Полошки регион		282	1929	6,4	119,9	214	1267	5,9	90,0

Во 2023г од овие болести стационарно се лекувани 1800 болни, 20,2% од вкупно лекуваните во болничката дејност-Тетово. Истите болни оствариле 10842 болнички денови, со просечно лекување 6,0 дена и стапка на хоспитализација 107,8 болни на 10000 жители во Тетово. Во општа болница Гостивар лекувани се 1218 болни или 16,8% од вкупно лекуваните. Истите болни оствариле 8417 болнички денови, со просечно лекување од 6,9 дена и стапка на хоспитализација 143,9 лекувани на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести J00-J99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 0-6г, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е зголемено од 5,9/2022г на 6,4 дена /2023г, но се забележува зголемување на морбидитетот од 86,0 на 119,9 лб /10000ж.

K00 - K93 Болести на дигестивниот систем

Болестите на дигестивниот систем исто така се едни од позастапените во патологијата на населението. Начинот на исхраната, инфекциите, социјално економските услови, психичките фактори, користењето

на тутун, алкохол, зачини како и наследните фактори допринесуваат за појава на овие болести.

Табела бр.11

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Boln-ko dеноvi	Prose-no lekuvawe	Na 10000	Lekurani bolni	Boln-ko dеноvi	Prose-no lekuvawe	Na 10000
Tetovo		1427	5911	4,1	85,4	1218	9389	7,2	79,6
Системс. болничка болница	K00-K93	293	1875	6,4	34,6	293	1913	6,7	33,7
Полошки регион		1720	7786	4,5	68,3	1013	11902	7,1	64,1

Во 2023г од оваа група на болести стационарно се лекувани вкупно 1720 лица од кои 1427 болни во болничка дејност- регион Тетово или 13,3% од вкупно лекуваните болни. Истите оствариле 5911 болнички денови, со просечно траење на лекување 4,1 дена и стапка на хоспитализација 85,4 болни на 10000 жители. Во Општа болница Гостивар лекувани во 2023г се 293 болни или 7,0% од вкупно лекуваните. Истите оствариле 1875 болнички денови, со просечно траење на лекување 6,4 дена и стапка на хоспитализација 34,6 болни на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести K00-K93 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 45-64г, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е намалено од 7,1/2022г на 4,5 дена/2023г, но се забележува и благо зголемување на морбидитетот од 64,1 на 68,3 лб /10000ж.

L00 -L99 Болести на кожата и поткожното ткиво

Табела бр.12

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Boln-ko dеноvi	Prose-no lekuvawe	Na 10000	Lekurani bolni	Boln-ko dеноvi	Prose-no lekuvawe	Na 10000
Tetovo		79	244	3,1	4,7	71	195	2,7	4,5
Системс. болничка болница	L00-L99	50	304	6,1	5,9	49	400	6,9	6,9
Полошки регион		129	548	4,2	5,1	120	600	4,7	5,2

Во 2023г во оваа група на болести лекувани се вкупно 129 лица од кои 79 болни во болниците во Тетово или 0,7% од вкупно лекуваните болни. Истите болни оствариле 244 болнички денови, со просечно лекување 3,1 дена и стапка на хоспитализација 4,7 болни на 10000 жители.

Во Општа болница Гостивар лекувани се 50 болни или 1,2% од вкупно лекуваните болни. Истите болни оствариле 304 болнички денови, со просечно траење

на лекување 6,1 дена и стапка на хоспитализација 5,9 болни на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести L00-L99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 20-44г, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е скоро исто од 4,7/2022г и 4,2 дена/2023г, и на морбидитетот е приближно ист 5,2/2022г и 5,1 лб /10000ж во 2023г.

M00-M99 Болести на мускулоскелетен систем

Болестите на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво се повеќе присатни во морбидитетот особено кај повозрасните групации, меѓу другото како резултат на продолжување на векот на живеење и зголемување на бројот на постарото население. Со оглед на порастот на овие болести кои се тесно поврзани со услови на живеење и работа и медицинските и социјално-економските последици од нив, неопходно е да им се даде поголемо знаење на населението во смисол на превенција, рана дијагностика, лекување и рехабилитација.

Табела бр.13

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Bolni-dneni	Prosечно lekuвање	на10000	Lekurani bolni	Bolni-dneni	Prosечно lekuвање	на10000
Tetovo		231	623	2,7	13,5	272	558	2,0	16,3
Gostivar	M00-M99	162	1021	6,3	19,1	118	941	5,8	12,9
Средна стапка		292	1544	4,2	15,6	312	1191	3,8	16,2

Во 2023г од овие болести стационарно се лекувани вкупно 393 лица од кои во болничка дејност Тетово се 231 болен, кои оствариле 623 болнички денови. Просечното траење на лекување е 2,3 дена, а стапката на хоспитализација од овие болести е 10,7 на 10000 жители.

Во 2023г од овие болести во Општа болница Гостивар лекувани се 162 болни, кои оствариле 1021 болнички дена, со просечно траење на лекување 6,6 дена, и стапка на хоспитализација 3,8 на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести M00-M99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 45-64г, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е зголемено од 3,1/2022г на 4,2 дена/2023г, но морбидитетот е ист од 15,6/2023г и 15,2/2022г на 10000ж.

N00 - N99 Болести на генитоуринарен систем

Табела бр.14

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Bolni-dneni	Prosечно lekuвање	на10000	Lekurani bolni	Bolni-dneni	Prosечно lekuвање	на10000
Tetovo		1806	5427	3,0	108,1	1635	4296	2,6	98,0
Gostivar	N00-N99	659	2927	4,4	77,8	599	2385	3,9	78,7
Средна стапка		2465	8354	3,4	97,9	2234	6681	3,0	88,8

Бројот на стационарно лекувани болни од овие болести во 2023г изнесува 2465 болни во болничка дејност од кои 1806 во болниците во Тетово и 659 болни во ОБ Гостивар. Остварени се 5427 болнички денови во Тетово и 2927 болнички денови во Гостивар. Времетраењето на лекување на 1 болен во 2023г во Тетово е 3,0 дена а во Гостивар 4,4 дена. Стапката на хоспитализација од овие болести изнесува 108,1 на 10000 жители во Тетово и 77,8 на 10000 жители во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести N00-N99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрастната група од 45-64г, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е исто 3,0дена/2022г и 3,4 дена/2023г, но се забележува и благо зголемување на морбидитетот од 88,8 на 97,9 лб /10000ж.

O00 - O99 Бременост ,породување и пуерпериум

Во оваа група на болести на жените од генеративниот период (15- 49 г) посебно место завземаат абортусите кај бремените жени. Абортусите поради нивниот значителен број, причините за нивно за нивно појавување и особено последиците од нив за жената, претставуваат не само медицински туку и важен општествено социјален проблем. (Породувањата не се вклучени во анализата).

Табела бр.15

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekurani bolni	Bolni-dneni	Prosечно lekuвање	на10000	Lekurani bolni	Bolni-dneni	Prosечно lekuвање	на10000
Tetovo		636	2327	3,7	38,3	639	1195	1,9	38,1
Gostivar	O00-O99	84	192	2,3	9,9	87	248	2,9	10,2
Средна стапка		720	2519	3,5	38,4	726	1443	2,8	38,9

Од овие состојби во 2023г стационарно се лекувани вкупно 720 болни од кои во болничка дејност регион Тетово се 636 и 84 болни во ОБ Гостивар, а остварени се 2327 болнички денови во Тетово и 192 б.д во Гостивар.

Просечното времетраење на лекување од овие болести во Тетово е 3,7 дена, а во Гостивар 2,3 дена. Стапката на хоспитализација во регион Тетово е 3,7 дена, а во Гостивар 2,3 дена. Стапката на хоспитализација во регион Тетово е 38,3, а во регион Гостивар 9,9 лекувани болни на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести O00-O99 во Полошкиот регион, најмногу жени се лекувале болнички во возрастната група од 20-44г. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е исто малку зголемено од 2,0 дена/2022г на 3,5 дена/2023г, но морбидитетот е горе доле ист 28,9/2022г и 28,6 лб во 2023г /10000ж.

R00-R99 Одредени болести што настануваат во перинаталниот период

Табела бр.16

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekuvani bolni	Bolni-ko deneri	Prose-no lekuvane	Na 10000	Lekuvani bolni	Bolni-ko deneri	Prose-no lekuvane	Na 10000
Tetovo		6	8	1,3	0,4	4	10	2,5	0,2
Gostivar	R00-R99	10	48	4,8	1,2	4	21	5,3	0,5
Тетово Гостивар		16	56	3,5	0,6	8	31	3,9	0,5

Според добиените податоци од болничката дејност во 2023г лекувани се 6 деца во Тетово и 10 во Гостивар. Остварени се 8 болнички дена во регион Тетово а 48 болнички дена во болничка дејност Гостивар. Просечното времетраење на лекување е 0,4 дена во Тетово и 1,2 дена во Гостивар. Стапката на хоспитализација е 0,4 во Тетово и 1,2 во Гостивар.

Заклучокот за оваа група на болести во Полошки регион е дека е застапена многу малку, но дека споредбено во 2023/2022г и просечното лекување како и стапката на морбидитет е скоро иста.

Q00-Q99 Конгенитални малформации, деформации и хромозомски ненормалности

Болестите од оваа група се предмет на проучување и анализирање на повеќе гранки од медицината. Многу од овие болести се фатални за животот, а останатите пак доведуваат до помал или поголем степен на инвалидност и низа други последици. Поради тоа значајна е превенцијата на овие болести, како и рана дијагноза, терапија и рехабилитација на болните.

Табела бр.17

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekuvani bolni	Bolni-ko deneri	Prose-no lekuvane	Na 10000	Lekuvani bolni	Bolni-ko deneri	Prose-no lekuvane	Na 10000
Tetovo		66	285	4,3	4	68	203	3,0	4,1
Gostivar	O00-O99	6	29	4,8	0,7	6	17	2,8	0,7
Тетово Гостивар		72	314	4,4	2,9	74	220	3,0	2,9

Во 2023г од овие болести стационарно се лекувани вкупно 72 болни од кои 66 во болниците во тетово и 4 болни во болницата во Гостивар, и истите оствариле 285 болнички дена во Тетово и 29 б.д во ОБ Гостивар. Просечното времетраење на лекување е 4,1 ден во Тетово и 2,2 дена во Гостивар.

Стапката на хоспитализација од овие болести е мала и изнесува 2,3 лекувани болни на 10000 жители во Тетово и 0,3 лекувани болни на 10000 жит. во Гостивар.

R00–R99 Симптоми, знаци и ненормални лабораториски и клинички наоди, неklasificirani на други места

Бројот на регистрирани случаи од овие болести е показател од една страна за развиеноста на здравствената заштита и примената на најсовремените достигнувања во медицинската наука и техника за попрецизна дијагностика на болестите, а од друга страна е показател за уредноста и квалитетот на водење на медицинска документација и евиденција.

Табела бр.18

Период	Subtotal	2023				2022			
		Lekuvani bolni	Bolni-ko deneri	Prose-no lekuvane	Na 10000	Lekuvani bolni	Bolni-ko deneri	Prose-no lekuvane	Na 10000
Tetovo		227	831	3,7	13,6	161	583	3,6	9,6
Gostivar	R00-R99	242	1101	4,5	28,6	185	805	4,3	23
Тетово Гостивар		469	1932	4,1	18,6	346	1388	3,9	14,2

Во 2023г стационарно лекувани болни од оваа група болести се 469 лица (Полошки регион) од кои 227 лица во Тетово и 242 во Гостивар. Остварени се 831 болнички дена во Тетово и 1101 бол. дена во Гостивар. Просечното траење на лекување изнесува 3,7 дена на 1 болен во Тетово и 4,5 за Гостивар.

Стапката на хоспитализација изнесува 13,6 лекувани болни-Тетово и 28,6 лекувани болни-Гостивар на 10000 жители.

Заклучокот е дека од групата на болести R00-R99 во Полошкиот регион, најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 45-64г, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е зголемено од 3,9 дена/2022г на 4,1 дена/2023г, но се забележува и зголемување на морбидитетот од 14,2 болни/2022г на 18,6 лб /10000ж во 2023г.

S00-S98 Повреди, труења и други одредени последици од надворешни причини

Трауматизмот е дел од современата патологија на населението и е резултат на брзиот општествено економски развој, брзата индустријализација и урбанизација и општо во оптеретеноста на човекот. Независно каде настануваат (дома, на работа, во сообраќајот, на јавни места) тие поради нивниот постојан пораст и последиците, не се само медицински туку и социјално економски проблем и бараат превземање на превентивни мерки за нивно спречување.

Табела бр.19

Период	Субрегион	2023				2022			
		Лекувани болни	Болни-дена	Процент лекување	Морбидитет	Лекувани болни	Болни-дена	Процент лекување	Морбидитет
Тетово		248	1269	5,1	14,3	297	1134	3,8	17,8
Гостивар	S00-T98	99	405	4,1	11,7	100	405	4,0	11,8
Полошки регион		247	1674	4,8	13,8	397	1539	3,9	15,8

Во 2023г од оваа група стационарно се лекувани вкупно 347 болни, од кои 248 лица во болничката дејност Тетово и 99 болни во ОБ Гостивар. Бројот на остварени болнички денови во Тетово е 1269 дена, а во Гостивар 405 дена.Просечното лекување изнесува 5,1 дена на 1 болен во регион Тетово и 4,1 на 1 болен во Гостивар.

Стапката на хоспитализација изнесува 14,8 лекувани болни и повредени на 10000 жители во тетово и 11,7/10000 жители во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести S00-T98 во Полошкиот регион најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 65 и повеќе години, и тоа повеќе од машки пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е зголемено од 3,9 дена/2022г на 4,8 дена/2023г, но се забележува и намалување на морбидитетот од 15,8 болни/2022г на 13,8 лб /10000ж во 2023г

Z00 - Z99 Фактори што влијаат на здравствената состојба и контакт со здравствените служби

Табела бр.20

Период	Субрегион	2023				2022			
		Лекувани болни	Болни-дена	Процент лекување	Морбидитет	Лекувани болни	Болни-дена	Процент лекување	Морбидитет
Тетово		280	640	2,3	14,3	192	386	1,6	11,3
Гостивар	Z00-Z99	46	194	4,2	5,8	38	145	3,8	4,5
Полошки регион		326	834	2,6	10,8	230	461	2,8	9,3

Според добиените податоци од болничката дејност од оваа група во 2023г лекувани се вкупно 326 лица, од кои 280 лица во Тетово и 46 лица во Гостивар. Остварени се 640 болничкидена во болничката дејност во Тетово и 194 болнички дена во Гостивар.Просечното времетраење на лекување по случај е 4,7 дена во Тетово и 4,1 дена во Гостивар. Стапката на хоспитализација изнесува 22,6 во Тетово и 2,1 во Гостивар.

Заклучокот е дека од групата на болести Z00-Z99 во Полошкиот регион најмногу се лекувале болнички во возрасната група од 20-44 години, и тоа повеќе од женски пол. Во однос на просечното лекување од овие болести тоа е благо зголемено од 2,0 дена/ 2022г на 2,6 дена/ 2023г, но се забележува и зголемување на морбидитетот од 9,1 болни/ 2022г на 13,0 лб /10000ж во 2023г .

III БОЛНИЧКИ МОРТАЛИТЕТ И ЛЕТАЛИТЕТ ВО ПОЛОГ ВО 2023Г

Бројот на умрените стационарно лекувани лица односно болнички морталитет и бројот на умрени од поедини болести- болнички леталитете еден од показателите за успешноста во лекувањето, бидејќи непосредна негова цел е спречување на смртта. Од добиените сознанија во морталитетот и леталитетот помеѓу оние кои се лекувале на одреддени начини и оние кои не се лекувале на тој начин се оценува корисноста или подобриот ефект на одредена терапевтска постапка.

За подобар увид во болничкиот морталитет и леталитет секако е потребно подетално анализирање на одредени прашања како што се: дали смртта е само одложено или целосно спречена, со какви ограничувања е постигнато едното или другото во однос на здравствената состојба на болниот итн.

Во однос на болничкиот леталитет во КБ Тетово и ОБ Гостивар не се пријавува морталитетот во болничкото ливче и покрај укажувањата за целосно пополнување на истото. Податок за вкупно умрени лица лекувани во

КБ Тетово и ОБ Гостивар ги добиваме од дневниците кои се водат за таа цел на секој болнички оддел од страна на главните медицински сестри и по наше лично барање. (види графикон бр.1), додека бројот на вкупно умрени лица според причините за смрт на подрачјето на ЈЗУ ЦЈЗ Тетово ги добиваме од Државниот завод за статистика на РС.Македонија. (табели во прилог).

Графикон бр.1



Од податоците на ДЗС - Скопје, за 2023г најголем број на починати во Полошки регион има од болести на Циркулаторен с-м и Неоплазми.

ЗАКЛУЧОК

Од извршената анализа на болничкиот морбидитет во 2023г ги изведуваме следните заклучоци:

- Бројот на лекувани болни и бројот на остварени болнички денови во болниците во Тетово и ОБ Гостивар во 2023г во однос на 2022г е зголемен.
- Бројот на просечно траење на лекување во 2023г во болничка дејност Тетово е 4,0 дена, и во однос на 2022г (4,1) е скоро исто, а во ОБ Гостивар е благо зголемен за 0,2 дена
- Во Полошкиот регион бројот на лекувани болни според групи на болести е најголем кај Болестите на циркулаторен с-м, болести на респираторен с-м и болести на генитоуринарен с-м.
- Најголем број на остварени болнички денови е забележан исто така кај болестите на респираторен с-м, болести на генитоуринарен с-м и болести на циркулаторен с-м.
- Просечното траење на лекување е најдолго кај болните од душевни растројства, одредени инфективни и паразитарски болести, респираторни, циркулаторни болести и неоплазми.

- Се уште голем број на случаи се испишуваат како симптоми, знаци и ненормални клинички и лабораториски наоди, некласифицирани на друго место.

- Постојан е порастот на хронични дегенеративни заболувања и состојби, болести на циркулаторен, респираторен, дигестивен с-м, малигни неоплазми и душевни растројства. Се гледа тенденција на поместување на возрастните групи и висока застапеност во морбидитетот на продуктивното население.

ПРЕДЛОГ МЕРКИ

- Поради фактот што болничкото лекување е најскап вид на здравствена заштита, неопходно е интензивирање на соработката и функционалната поврзаност меѓу амбулантно-поликлиничката и болничката дејност, во смисол на подготовка на болниот за хоспитализација и извршување на неопходни претходни испитувања се со цел постигнување поголема ефикасност и економичност во болничкото лекување;

- Потребна е пореална селекција на случаите кои бараат стационарно лекување. Неопходна е ориентација кон развивање на домашното лекување и усовршување на системот на тријажа и создавање на капацитети за краткотрајни стационарни потреби (дневни болници);

- Рано откривање на голем број заболувања уште во претклинички, асимптоматски стадиум;

- Споредување на здравствено воспитување во болничката дејност бидејќи и болните се посебно заинтересирани и мотивирани за прифаќање на новите сознанија во врска со здравјето, а особено во врска со нивната болест;

- Неопходен е развој на постојаниот здравствено статистички систем со што ќе се овозможат активни вклучувања на оние кои ги формираат и евидентираат податоците за подобрување на водењето на медицинската документација и евиденција, како и овозможување на повратни информации од тие субјекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дончо Донеv, Елена Косевска, Моме Спасовски, Фимка Тозија и сор. Социјална медицина. Универзитет „Св. Кирил и Методиј“. Медицински факултет, Скопје, 2013
2. ЈЗУ Центар за јавно здравје - Тетово: Извештај- Болнички морбидитет во Полошки регион, 2022-2023г.
3. Државен завод за статистика-Скопје, податоци за умрени лица од сите болести на во РСМ
4. Државен завод за статистика. Публикации. Скопје, 2023 година

PHYTOESTROGENS IN MENOPAUSE AND PERIMENOPAUSE: A LITERATURE REVIEW

Tofoski Gligor¹, Sejfulai Siandra¹

¹University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Skopje, North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 110-116

ABSTRACT

Menopause and perimenopause are crucial stages in a woman's life and are characterized by diminished ovarian function and reduced estrogen production. The decrease in circulating estrogen levels due to declining ovarian activity can result in immediate symptoms, such as hot flashes, insomnia, headaches, exhaustion, mood changes, and impaired concentration. It can also lead to long-term health issues, such as cardiovascular problems, accelerated loss of weight and bone density, vulvovaginal atrophy, osteoporosis, and cognitive decline.

Although conventional hormone replacement therapy (HRT) has proven effective in managing these symptoms, it has raised concerns about potential risks, including breast cancer, heart disease, and stroke. Consequently, there has been growing interest in alternative treatments, particularly phytoestrogens, which are perceived as safer options. This review aimed to examine the efficacy of phytoestrogens as a therapeutic approach for women experiencing perimenopause and menopause.

Methods: Systematic Reviews, Reviews, Meta-analyses, RCTs, Clinical Trials, and Books were searched in the database of PubMed, Google Scholar, and Scopus using combinations of the keywords, and filtering the period from 2016-to 2024, focusing on the latest material regarding the topic.

Keywords: «phytoestrogens,» «menopause,» «perimenopause,» «isoflavones,» “herbal medicine,» “symptoms,» “hot flashes,» “BMD,» “urogenital” “breast cancer,» “endometrium,» “cardiovascular health”

INTRODUCTION

Physiological menopause is defined as the point occurring one year after the complete cessation of menstruation, with postmenopause referring to the subsequent years. Women typically experience their final menstrual period at an average age of 51.5 years. The menopausal transition (MT), commonly known as perimenopause, occurs during the late reproductive years, usually between the late 40s and early 50s. MT is characterized by menstrual cycle irregularity and lasts until one year after the permanent cessation of menses. It typically begins around age 47 and spans 4 to 8 years. The STRAW classification divides MT

into early and late stages, with vasomotor symptoms often emerging during late MT. Menopause is characterized by elevated FSH levels exceeding 40 IU/L, low estrogen levels, and follicular atrophy, usually accompanied by vasomotor symptoms. Women enter late postmenopause after 3 to 6 years, potentially experiencing more urogenital atrophy symptoms. Menopause can also result from iatrogenic factors such as surgery, irradiation, chemotherapy, and medications. Peripheral conversion may still produce small amounts of estrogen[1]. While over 80% of women experience menopausal symptoms, individual variations exist. Various factors can influence the physiological processes of menopause. Vasomotor

symptoms, including hot flashes and night sweats, are the most common[2]. Other frequent symptoms include sleep disturbances, fatigue, depressed mood, cognitive difficulties, decreased libido, and increased anxiety. Hot flashes occur unpredictably during both day and night, typically lasting 3 to 4 minutes. They begin with a flushing sensation that spreads to the upper body due to thermoregulation-specific changes in the central nervous system. Hot flashes can significantly impact women's daily quality of life and sleep patterns. Vasomotor symptoms generally persist for 1 to 6 years but may continue for up to 15 years in 10% to 15% of postmenopausal women[3]. Between 50% and 75% of women suffer from genitourinary syndrome of menopause. Low estrogen levels cause the vaginal mucosa to thin, reduce vaginal elasticity, and increase pH. These alterations can result in vaginal dryness, burning sensations, itching, and irritation. Due to estrogen receptors in the bladder and urethra, urinary symptoms like frequency and urgency are common. Sexual function may begin to decline nearly 2 years before the final menstrual period [4]. Up to 70% of women experience psychological symptoms associated with perimenopause and menopause, including irritability, anxiety, depression, difficulty concentrating, and sleep apnea. These symptoms may be influenced by estrogen's effects on noradrenaline neurotransmission [5]. During menopause, estrogen deficiency leads to increased osteoclastic activity, creating an imbalance between osteoclastic and osteoblastic activity. This results in greater bone reabsorption and overall bone loss. Hormone replacement therapy (HRT) remains the most effective treatment for alleviating menopausal symptoms linked to decreased estrogen levels during menopause. The Women's Health Initiative (WHI) trial in 2002 showed that HRT's benefits did not outweigh its risks, as estrogen alone increased the risk of stroke and venous thromboembolism (VTE) while combining it with progestin could further increase the risk of breast cancer and heart attack [6]. Consequently, HRT's role has been limited to treating postmenopausal symptoms at minimal dose and duration. Although HT is the most effective treatment for postmenopausal women's conditions, over 80% of women who could benefit from it are unwilling or unable to undergo treatment due to various medical or personal reasons, such as increased clotting risk, liver disease, or fear of cancer [7]. As a result, alternative therapies for relieving menopausal symptoms, like phytoestrogens, are being extensively researched. Phytoestrogen is a broad term used to describe classes of plant-derived

compounds that are structurally similar to 17 β -estradiol [8]. Estrogens play a crucial role in the development and function of reproductive tissues, as well as in maintaining the skeletal and central nervous systems. They also offer protective effects for the cardiovascular system [9]. The discovery of plant substances' ability to induce estrus in animals was documented in the 1940s during the 'clover disease' outbreak among Australian sheep. This incident prompted research into the estrogenic activity of isoflavones. Sheep primarily feeding on subterranean clover (*Trifolium subterraneum* L., Fabaceae) experienced reproductive issues, including reduced lambing rates, impaired fertility, and sex changes [10]. Phytoestrogens, a group of phenolic compounds, encompass flavones, isoflavones (such as genistein, daidzein, formononetin, and equol), lignans, coumestanes, and stilbenes (like resveratrol) [11]. These compounds are abundant in dietary sources such as soy, beans, and legumes. The bioactivity of phytoestrogens may be attributed to their potential binding to estrogen receptors (ERs), owing to their structural resemblance to estradiol (E2, 17 β -estradiol). Despite having weaker ER-binding affinities compared to natural estrogens, phytoestrogens exhibit diverse estrogenic or anti-estrogenic effects in reproductive tissues.

The biological effect of E2 is facilitated through ER α and ER β [12]. ER α is found in breast, uterus, cervix, vagina, and other reproductive organ tissues, while ER β is primarily distributed in the ovary, prostate, testis, spleen, lung, and hypothalamus [6]. Phytoestrogens demonstrate a dual nature by showing a low affinity for ER α binding, suggesting weak estrogenic activities (10–2–10–3-fold) compared to E2. Simultaneously, they exert partial anti-estrogenic effects due to their relatively preferential binding to ER β . This has led to speculation that phytoestrogens might not cause significant toxicity or side effects on healthy reproductive organs, a hypothesis that requires further investigation [13]. Furthermore, certain phytoestrogens serve as powerful antioxidants, helping to counteract the detrimental effects of free radicals in bodily tissues. Suggested mechanisms of action include estrogenic and antiestrogenic impacts, promotion of cancer cell differentiation, suppression of tyrosine kinase and DNA topoisomerase activities, inhibition of angiogenesis, and antioxidant properties. Among phytoestrogens, isoflavones, and their byproducts, particularly those derived from soy and red clover, have been the subject of extensive research. In their natural plant state, isoflavones primarily exist

(>80%) as glycoconjugates, specifically the glucosides genistin, daidzin, and glycitin. These glycosides are not easily absorbed by the gut. To become bioavailable and functional, these compounds must undergo hydrolysis into their corresponding isoflavone-aglycones: genistein, daidzein, and glycitein [14]. Human plasma isoflavone levels represent only 0.5–1.3% of the amount absorbed [15]. Aglycones exhibit faster and more efficient absorption in the human gastrointestinal tract compared to their glycoside counterparts. Intestinal bacteria extensively transform daidzein and genistein into various metabolites, potentially enhancing or diminishing their biological activity. In the colonic microflora, daidzein may be converted to O-desmethylangolensin (O-DMA) and equol, while genistein may be metabolized to 6'-hydroxy-O-DMA and the hormonally inactive p-ethylphenol [16]. The ability to metabolize equol varies among individuals [17]. Research indicates that individual differences in colonic microflora play a crucial role in determining isoflavone metabolism pathways and bioavailability [18].

PHYTOESTROGEN IMPACT ON PERI-/MENOPAUSAL SYMPTOMS

Vasomotor Symptoms

Hot flashes are believed to result from the brain's response to gradual estrogen depletion and fluctuations in neurotransmitter activity, particularly in serotonergic and noradrenergic pathways, leading to instability in the hypothalamus thermoregulation mechanism. This ultimately causes increased blood flow to the skin and enhanced sweat gland activity, resulting in these symptoms. A 2015 systematic review by Chen et al. examined 15 RCTs on the effects of oral phytoestrogens on the Kupperman index and daily hot flush frequency. While phytoestrogens did not affect the KI compared to placebo, they significantly decreased hot flush frequency without increasing side effects [19]. The studies utilized various phytoestrogen formulations, including red clover extract, isoflavones, and S-equol at different doses. Chen et al.'s 2019 review compared isoflavone and soybean extract ingredients, yielding similar outcomes but indicating that phytoestrogens were less effective than HR. The capacity to produce equol, an active estrogenic metabolite, was crucial for isoflavone efficacy in reducing VMS [20]. Daily et al.'s 2019 meta-analysis supported equol use in postmenopausal women who are not equol producers and suggested minimal additional benefit for equol producers, especially with an isoflavone-rich diet. Equol showed no

clear adverse effects, with a recommended dosage of 10 mg/day or an isoflavone-rich diet [21]. Lambert et al.'s 2016 RCT in Denmark with 62 peri-/menopausal women reported that twice-daily bioavailable RC extract (34 mg/day isoflavones and probiotics) significantly reduced VMS compared to placebo over 12 weeks, measured with skin conductance [22]. Kanadys et al.'s meta-analysis of 12 RCTs on red clover isoflavones showed a significant reduction in daily hot flushes compared to placebo, particularly in postmenopausal women with ≥ 5 hot flushes per day, a follow-up period of 12 weeks, a dose of ≥ 80 mg/day, and formulations with higher biochanin A content [23]. A 2023 study by Nisha examined 128 women who had undergone surgical menopause and experienced vasomotor symptoms (VMS). The participants were divided into two equal groups: one received 0.625 mg of conjugated estrogen (Premarin) daily, while the other was given 100 mg of soy isoflavone (70%) per day for 12 weeks. Participants self-reported their VMS frequency and intensity daily. Only 52 women completed the entire study. The results showed that 82.75% of women taking conjugated estrogen experienced a significant reduction in hot flashes, compared to 26.92% in the phytoestrogen group. Phytoestrogens were found to be ineffective in alleviating night sweats and primarily reduced the severity, rather than the frequency, of hot flashes [24].

Bone Mineral Density

Bone mineral density (BMD) is used to diagnose osteopenia and osteoporosis. A DXA T-value between -1.0 and -2.5 indicates osteopenia, while a value below -2.5 signifies osteoporosis. Postmenopausal women are more susceptible to osteopenia due to decreased estrogen levels. Bone remodeling is an ongoing process of bone resorption and formation. The RANKL/RANK/OPG pathway plays a crucial role in bone turnover. OPG binds to RANKL, inhibiting the RANK-RANKL interaction and subsequent osteoclastogenesis. The levels of RANKL and OPG in the bone microenvironment are critical for osteoclast formation. Osteoporosis has significant medical, economic, and social implications due to its progressive nature and high rates of disability and mortality. Initially, the condition affects trabecular bone (vertebrae, ribs), leading to kyphosis and reduced height. Later, it impacts cortical bone (femur neck, distal radius), increasing fracture risk. Risk factors include genetic predisposition, race, diet, body type, caffeine consumption, gynecological factors, certain diseases (hyperthyroidism, hyperparathyroidism), and medications

such as glucocorticoids. In 2017, Lambert et al. conducted a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) evaluating isoflavone therapy for BMD loss in the lumbar spine and femoral neck of estrogen-deficient women. The primary outcomes were changes in DXA-determined BMD at these sites, comparing isoflavone treatment to control. Isoflavone interventions varied in dose (4.4–300 mg) and molecular form, ranging from aglycone equivalents to unspecified isoflavone concentrations. Study durations spanned from 3 to 15 months, with longer durations being more relevant given the 4–8-month bone remodeling cycle. This review emphasized that RCTs using well-controlled, standardized isoflavone aglycones demonstrated greater efficacy in treating BMD loss in estrogen-deficient women compared to glycosides and less defined formulations. Only aglycones showed potency against BMD loss, suggesting that aglycone content is crucial in RCT outcomes for bone health in estrogen deficient women [25]. Herwana et al. (2020) performed a double-blind RCT on postmenopausal women with osteopenia. The study compared a treatment group receiving 100 mg soy isoflavone aglycon and 500 mg calcium carbonate to a control group receiving 500 mg calcium carbonate. Serum RANKL and OPG levels were measured at the start of the study and after six months. The results showed no significant differences between the treatment and control groups in terms of serum RANKL, OPG, and RANKL/OPG ratio reductions after six months. However, the treatment group exhibited significant reductions in serum RANKL levels and RANKL/OPG ratio compared to baseline measurements, suggesting decreased osteoclast activity and inhibited bone remodeling. OPG levels remained unaffected, indicating that isoflavones do not influence OPG [26]. A 2023 systematic review of randomized controlled trials (RCTs) conducted by Widowati revealed that in seven out of ten eligible studies, phytoestrogen intervention led to significant increases in mean changes of bone mineral density (BMD) values compared to control groups. Phytoestrogens were found to enhance bone formation markers such as calcium, phosphorus, Ca/P ratio, and vitamin D while decreasing Bone Alkaline Phosphatase and osteocalcin levels [27]. Another 2023 systematic review and meta-analysis by Inpan et al., examining 63 RCTs, demonstrated that isoflavone interventions significantly improved BMD at the lumbar spine, femoral neck, and distal radius in postmenopausal women. Subgroup analysis indicated effectiveness when the intervention lasted 12 months or longer and included at least 50 mg/day of genistein [28]. Regarding the combined

effect of phytoestrogens and Vitamin D on BMD, a 2023 systematic review by Miedziaszczyk et al. found mixed results, with some studies showing a positive synergistic effect on BMD, while others did not observe significant differences [29]. Even minor improvements in BMD can be beneficial for postmenopausal women not undergoing hormone replacement therapy.

Urogenital system

Menopausal estrogen decline leads to urogenital atrophy, characterized by symptoms such as vaginal dryness, painful intercourse, and urinary incontinence. The condition's development is associated with estrogen deficiency and estrogen receptor presence in various pelvic tissues. A randomized controlled trial by Ribeiro et al. (2018) examined 60 postmenopausal women aged 40–60, who were randomly assigned to receive oral isoflavone (150 mg dry extract of glycine max), isoflavone plus probiotics (*Lactobacillus acidophilus*, *L.casei*, *L.lactis*, *B.bifidum*, and *B.lactis*), or hormone therapy (1 mg estradiol and 0.5 mg norethisterone acetate). After 16 weeks, hormone therapy significantly improved urogenital symptoms, particularly vaginal dryness and sexual issues. The isoflavone plus probiotic group showed increased levels of daidzein, glycitein, equol intermediate, and O-dimethylangolensin contents. Hormone therapy also enhanced maturation value, vaginal pH, and flora. Both isoflavone and hormone therapy groups experienced improved vaginal health scores, though the isoflavone group showed no clinical improvement in vulvovaginal atrophy [30]. Khayatan et al. conducted a triple-blinded clinical trial investigating 2% red clover vaginal cream (RCVC) versus placebo on 76 postmenopausal women. The study revealed that 8-week RCVC use enhanced libido and decreased intercourse pain [31]. Dizavandi et al.'s literature review, encompassing two systematic reviews and 11 RCTs, explored phytoestrogen effects on vaginal atrophy. Isoflavones were found to enhance maturation value and alleviate vaginal atrophy in postmenopausal women, with topical application showing particular effectiveness. *Pueraria Mirifica* (containing phytoestrogens such as deoxymiroestrol, daidzin, daidzein, genistin, genistein, coumestrol), demonstrated comparable efficacy to conjugated estrogen cream in addressing multiple symptoms, though the latter was superior in improving the maturation index. An 80 mg red clover oil dose significantly affected intermediate and parabasal cells, as well as vaginal dryness, compared to placebo. Flaxseed showed minimal impact on maturation value, while

genistein notably improved genital scores and reduced dyspareunia severity by 27% [32]. A systematic review of RCTs by Abdi et al. in 2021 yielded similar results [33].

Cardiovascular health

The risk of cardiovascular disease and atherosclerosis progression increases in postmenopausal women, potentially due to lower estrogen levels. A clinical study examined the impact of an isoflavonoid-rich herbal supplement on atherosclerosis advancement in postmenopausal women without evident cardiovascular disease. The double-blind, placebo-controlled trial involved 157 healthy postmenopausal women (average age 65 ± 6 years) who were randomly assigned to receive either a 500 mg isoflavonoid-rich herbal preparation or a placebo. Researchers assessed standard cardiovascular risk factors and the intima-media thickness of common carotid arteries (cIMT) at the start and end of the 12-month study period. While lipid changes between the two groups were not statistically significant after a year, the isoflavonoid-rich herbal preparation group showed significantly lower mean cIMT progression. This group also experienced a 1.5-fold inhibition in the growth of existing atherosclerotic plaques. These findings indicate that the isoflavonoid-rich herbal preparation may inhibit new atherosclerotic lesion formation and slow the progression of existing lesions in postmenopausal women [34]. A meta-analysis examining cardiovascular disease risk in postmenopausal women revealed that phytoestrogen supplementation enhances the CVD risk profile, particularly by positively influencing blood lipids and certain endothelial function parameters. However, no association was found with plasma fibrinogen, and there may be slight adverse effects on cIMT progression, especially in women at higher risk of atherosclerosis [35]. An additional meta-analysis demonstrated a strong correlation between isoflavone consumption and significant reductions in blood triglyceride concentrations, as well as increased HDL cholesterol levels in postmenopausal women under 65 years old seeking to regulate lipid concentrations [36].

Cancer Risk

The ability of isoflavones to attach to estrogen receptors has sparked worries about potentially triggering estrogen-dependent cancers, especially in breast cancer survivors. Studies indicate that breast cancer growth is linked to ER α activity, while ER β activation inhibits ER α -induced cancer cell proliferation [13]. This has led to the

theory that isoflavones may be protective against breast cancer by binding to ER β . Additionally, phytoestrogens might extend the menstrual cycle, possibly offering protection against hormone-sensitive cancers, though the exact mechanism is not yet understood. A 2019 meta-analysis conducted by Mareti et al. determined that phytoestrogens do not impact endometrial thickness or breast density in women during perimenopause and postmenopause, regardless of dosage or duration [37]. Similarly, another meta-analysis by Lindermann found no alterations in endometrial thickness among women using phytoestrogens for 3 to 6 months [38]. All of the above reviews noted heterogeneity of studies.

Concerning breast cancer, a 2022 review by Mauny revealed no statistically significant negative effects of soy consumption on breast cancer recurrence or mortality. Instead, it showed beneficial outcomes from soy isoflavone intake, suggesting that soy isoflavone consumption is safe for breast cancer survivors [39]. Furthermore, a systematic review demonstrated that soy isoflavone intake can lower breast cancer risk in both pre- and post-menopausal women [40].

CONCLUSION AND DISCUSSION

The efficacy of phytoestrogen therapy in mitigating menopausal symptoms continues to be a subject of extensive research. This literature review suggests that phytoestrogens appear effective in reducing vasomotor symptoms (VMS), improving overall bone mineral density (BMD) and bone markers, enhancing lipid profiles, and improving certain endothelial function parameters, potentially hindering the development of new atherosclerotic plaques. Locally applied phytoestrogens seem to alleviate dyspareunia and enhance the vaginal maturation index, thereby positively impacting sexual dysfunction. No increased risk of endometrial hyperplasia or breast cancer was observed. While phytoestrogens appear to be a relatively safe alternative therapy, the heterogeneity of studies should be taken into consideration. Future research may focus on determining specific dosages, phytoestrogen preparations, and application of therapy in larger studies, while also taking into account the equal and non-equal producing status of participants.

REFERENCES

- Williams Gynecology, 4e Eds. Barbara L. Hoffman, et al. McGraw-Hill Education, 2020
- Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. [Updated 2023 Dec 21].
- Vikram Talaulikar, Menopause transition: Physiology and symptoms,
- Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Volume 81, 2022
- SHIFREN, JAN L. MD. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 61(3):p 508-516, September 2018.
- Claudio N. Soares, Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window, *Medical Clinics of North America*, Volume 103, Issue 4, 2019,
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002
- Sarah Bedell, Margaret Nachtigall, Frederick Naftolin, The pros and cons of plant estrogens for menopause, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 139, 2014.
- Setchell KD. Phytoestrogens the biochemistry physiology and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998;68(6 Suppl):1333S-1346S.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N. Engl. J. Med.* 2002
- Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens a review of the present state of research. *Phytother. Res.* 2003;
- Benassayag C, Perrot-Applanat M, Ferre F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;
- Turner JV, Agatonovic-Kustrin S, Glass BD. Molecular aspects of phytoestrogen selective binding at estrogen receptors. *J Pharm Sci.* 2007
- Zhao E, Mu Q. Phytoestrogen biological actions on Mammalian reproductive system and cancer growth. *Sci Pharm.* 2011 Jan-Mar;
- Setchell K.D., Brown N.M., Desai P., Zimmer-Nechemias L., Wolfe B.E., Brashear W.T., Kirschner A.S., Cassidy A., Heubi J.E. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J. Nutr.* 2001;
- Mayo B, Vázquez L, Flórez AB. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients.* 2019 Sep
- Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr.* 1997
- Shor D, Sathyapalan T, Atkin SL, Thatcher NJ. Does equol production determine soy endocrine effects? *Eur J Nutr.* 2012
- Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, De Ponti F. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem.* 2014.
- Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015 Apr
- Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Nov 4
- Daily JW, Ko BS, Ryuk J, Liu M, Zhang W, Park S. Equol Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* 2019
- Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS, Jeppesen PB (2017) Combined Red Clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS ONE* 12(6): e0176590.
- Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Kanecki K, Malm M. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flashes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021 Apr
- Kumari Nisha, Renu Jha. Comparison of the Effects of Phytoestrogen and Conjugated Oestrogen on Vasomotor Symptoms in Surgical Menopause. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2023; 15(4); 1406-1411. 2023 January.
- Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2017 Sep.

27. Herwana, E., Setiabudy, R., Soegondo, S., Baziad, A., & Hidayat, A. (2020). Soy isoflavone supplementation reduces RANKL/OPG ratio on postmenopausal women with osteopenia. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 1820-1827.
28. Widowati AR(2023) Comprehensive Analysis of Phytoestrogens Intervention in Osteoporosis Management: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Asian J Heal Res.* 2 (3):61-71
29. Inpan R, Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Dukaew N, Teekachunhatean S, Koonrungsesomboon N. Isoflavone intervention and its impact on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2024 Mar;3
30. Miedziaszczyk M, Maciejewski A, Idasiak-Piechocka I, Karczewski M, Lacka K. Effects of Isoflavonoid and Vitamin D Synergism on Bone Mineral Density-A Systematic and Critical Review. *Nutrients.* 2023 Dec
31. Ribeiro AE, Monteiro NES, Moraes AVG, Costa-Paiva LH, Pedro AO. Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial. *Menopause.* 2018 Dec
32. Khayatan J, Iravani M, Moghimipour E, Haghighizade MH, Jelodarian P
33. *International journal of pharmaceutical and phytopharmacological research*, 2019
34. Dizavandi, Fatemeh & Ghazanfarpour, Masoumeh & Roozbeh, Nasibeh & Kargarfard, Leila & Khadivzadeh, Talat & Dashti, Sareh. (2019). An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women.
35. Abdi F, Rahnamaei FA, Roozbeh N, Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jun
36. Myasoedova VA, Kirichenko TV, Melnichenko AA, Orekhova VA, Ravani A, Poggio P, Sobenin IA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Anti-Atherosclerotic Effects of a Phytoestrogen-Rich Herbal Preparation in Postmenopausal Women. *Int J Mol Sci.* 2016
37. Wolters M, Dejanovic GM, Asllanaj E, Günther K, Pohlabeln H, Bramer WM, Ahrens J, Nagrani R, Pigeot I, Franco OH, Ahrens W, Muka T, Glisic M. Effects of phytoestrogen supplementation on intermediate cardiovascular disease risk factors among postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2020 Sep;27
38. Yang S, Zeng Q, Huang X, Liang Z, Hu H. Effect of Isoflavones on Blood Lipid Alterations in Postmenopausal Females: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Adv Nutr.* 2023 Nov
39. Mareti E, Abatzi C, Vavilis D, Lambrinouadaki I, Goulis DG. Effect of oral phytoestrogens on endometrial thickness and breast density of perimenopausal and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2019 Jun;
40. M. J. Lindermann Peressoni Teixeira, C. Colonetti Colombo, L. Colonetti, M. Inês da Rosa & T. Colonetti (2021): Influence of phytoestrogens on endometrial thickness: a systematic review and meta-analysis, *Climacteric*,
41. Mauny A, Faure S, Derbré S. Phytoestrogens and Breast Cancer: Should French Recommendations Evolve? *Cancers (Basel).* 2022 Dec 14
42. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo.* 2022 Mar-Apr;

УПОТРЕБА НА СКАЛИ ЗА ПРОЦЕНКА НА НЕВРОЛОШКИТЕ СИМПТОМИ КАЈ ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ: ПРЕГЛЕД НА СТРУЧНА ЛИТЕРАТУРА

Иван Барбов^{1,2,3}, Гоце Калцев³

¹Универзитетска Клиника за Неврологија, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

²Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј-Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

³Национална Алијанса за Невромускулни заболувања и Невронаука, ГАНГЛИОН Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 117-120

АПСТРАКТ

Авторите ценат дека овој преглед на достапна стручна литература е од есенцијално значење како за пациентите, така и за медицинските лица, бидејќи досега недоволно е пишувано за невролошките манифестации кај Вилсоновата Болест (ВБ) и веќе валидизираниите скали за проценка на истите. Целта на овој труд е интеграција на досегашните знаења за невролошките манифестации на оваа болест, како и за алтките кои се користат за проценка и мониторирање на истите. Нашата визија е оваа творба да биде основа за надоградба на знаењата на здравствените работници и на пациентите во однос на ова заболување.

Клучни зборови: Вилсонова болест, невролошки манифестации, невролошки скали, алатки, проценка

Вилсоновата болест (ВБ) претставува автосомно рецесивно заболување кое настанува поради хромозомска мутација на АТР7В генот кој ја кодира бакар-транспортната АТР-аза [1]. Проценето е дека приближно 1 лице на 30.000 луѓе ширум светот зболува од ова заболување. Сепак, резултатите од биохемиските и генетските истражувања во однос на преваленцата на Вилсоновата болест, сугерираат дека ова заболување се јавува почесто од претходно проценетото бидејќи болеста е непрепознаена кај голем број на индивидуи [2]. Вообичаено, симптомите на Вилсоновата болест се јавуваат во адолесцентниот период, па се до рана зрела доба, но сепак може да се појави на која било возраст. Клиничката презентација

може да варира во однос на видот и тежината на болеста, но клучните клинички карактеристики се оштетувања на црниот дроб, невропсихијатриски манифестации и Кајзер-Флајшеров прстен [3]. Иако првичните знаци и симптоми на ВБ може да се класифицираат како примарно хепатални (40%), невролошки (40%) и психијатриски или асимптоматски (20%), треба да се напомене дека пациентите честопати развиваат комбинирана хепатална и невролошка или психијатриска болест [4]. Тежината на болеста варира значително помеѓу пациентите, и останува нејасно зошто некои пациенти имаат преодоминантно хепатални симптоми, додека други развиваат изразено невролошка и/или психијатриска или комбинирана

симптоматологија. Сериозноста на симптомите јасно го одредува и степенот на ограниченост на пациентот во извршување на неговите дневни активности. Нетретираниот ВБ е фатална, најчесто поради заболување на црниот дроб или прогресивно невролошко влошување, иако денес прогнозата е подобрена како резултат на достапните третмани.

Во однос на невролошките абнормалности кај ВБ, се јавуваат значајни варијации и во типот на презентација и во тежината на истите, но генерално се класифицираат врз основа на доминантните симптоми, како што се тремор, атаксија, брадикинезија (паркинсонизам) и дистонија [5,6]. Во многу случаи, класификацијата на невролошките карактеристики е предизвик бидејќи пациентите може да имаат различни знаци и повеќе од една абнормалност.

Во литературата податоците за поврзаноста на невролошкиот фенотип со инвалидитетот, хепаталниот статус и нарушениот метаболизам на бакарот се ретки.

За да се спречи прогресијата на болеста, а оттаму и смртоносен исход, императив е поставувањето на рана дијагноза и прилагодена терапија за секој пациент поединечно. Со оглед на повеќеслојната симптоматологија во ВБ, сеопфатна, стандардизирана и практична скала за клинички рејтинг е неопходна за следење на терапевтските, како и на и на несаканите ефекти во клиничката секојдневна пракса како валидни мерила во клиничките испитувања на терапевтски модалитети [6].

Во моментов, постојат неколку широко користени скали за клиничка проценка на невролошките манифестации при Вилсонова болест:

Унифицирана скала за рангирање на Вилсоновата Болест - Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS)

Глобална скала за Проценка на Вилсонова Болест - Global Assessment Scale for Wilson's Disease (GAS)

Скоринг на Невролошки Симптоми - Neurological Symptom Score (NSS)

Унифицирана скала за рангирање на Вилсоновата Болест - Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS)

Унифицираната скала за рангирање на Вилсоновата болест [7] се состои од невролошка, хепатална и психијатриска потскала. Невролошката потскала е резултат на соработката помеѓу Европската мрежа (EuroWilson) и Германската Мрежа за Наследни

Нарушувања на Движењето (GeNeMove). Првата скала за рангирање и утврдување на степенот на невролошко оштетување кај пациентите со Вилсонова Болест била направена од Czlonkowska и сор. во 2007 година.

Унифицираната скала за рангирање на Вилсоновата Болест е направена да служи како алатка за сеопфатна евалуација на невролошките знаци и симптоми кај пациентите со ВБ. Оваа скала се користи за евалуација на тежината, прогресијата, прогнозата, ефикасноста на третманот и исходот кај Вилсоновата болест [8]. Скалата користи метод на бодување од 5 точки (0-4), при што повисоките скорови укажуваат на влошување на симптомите. Оваа скала се заснова на делумно изменети елементи од веќе валидизирани и потврдени скали за проценка на невролошкиот статус, како што се Бартеловиот индекс, Унифицираната скала за рангирање на Паркинсоновата болест (UPDRS), и Унифицираната скала за рангирање на Хантингтонова болест [7,8].

Истата се состои од три делови. Со помош на првиот дел (единечна ставка) се врши проценка на свеста. Истиот го потполнува невролог. Со помош на вториот дел (ставки 2-11) се врши проценка на активностите од секојдневниот живот, презентирани од страна на пациентот или неговото семејство, а потврдени од страна на невролог, доколку е можно. Со помош пак на третиот дел (ставки 12-34) се врши детална невролошка проценка на пациентот, од страна на невролог.

Глобална скала за Проценка на Вилсонова Болест - Global Assessment Scale for Wilson's Disease

Глобалната скала за Проценка на Вилсоновата Болест [9] служи за да се откријат мултисистемските манифестации на болеста и да се следи нејзината евентуална прогресија и одговорот на третманот.

Глобалната скала за Проценка на Вилсоновата Болест скала е составена од две нивоа [10]. Истата е направена врз основа на преглед на стручна литература и консултации со специјалисти и старатели (дополнителни податоци). Оваа скала се администрира при секоја посета на пациентот во болница, откако ќе се дијагностицира Вилсонова болест.

Првото ниво ја опфаќа глобалната попреченост и опфаќа четири домени: состојба на црниот дроб, сознание и однесување, моторна состојба и осеомускулни состојба. Секој домен се бодува независно, на растечка скала од шест точки (0-5) генерирајќи четири цели броеви. Секој од броевите

е поврзан со префикс со идентификациониот домен. Бидејќи четирите домени ги рефлектираат некомпатибилните аспекти на Вилсоновата болест, нивните резултати не се сумираат [10].

Второто ниво е всушност невролошката проценка, каде се евалуираат различни аспекти на невролошката дисфункција подетално, во 14 ставки: изглед на лице (ставка 1), сознание и однесување (ставки 2-4), нарушувања на движењето (ставки 5-8), булбарни симптоми (ставки 9-11), нарушување на држењето и одењето (ставка 12), Кајзер-Флајшеров прстен (ставка 13) и невообичаена состојба (ставка 14). Секоја ставка се бодува на растечка скала од пет точки (0-4). Потоа резултатите се сумираат за да се добие вкупниот резултат од второто ниво, кој може да биде од 0 па до 56 [11].

Скоринг на Невролошки Симптоми - Neurological Symptom Score (NSS)

Во одредени истражувања се евалуирани невролошките оштетувања и инвалидноста кои имаат големо влијание врз квалитетот на животот на пациентот. Се користи скоринг на невролошките симптоми (NSS). Овој резултат го проценува невролошкиот статус на пациентот што користи нумеричка оценка за различни невролошки знаци и вклучува 14 невролошки параметри. Повисоките скорови укажуваат на тешка попреченост [12].

Може да се заклучи дека потешката форма на оваа болест е во корелација со поголеми ограничувања во физичката способност, односно подолготрајниот третман е во корелација со подобра физичка способност.

Квалитет на живот (QoL) кај пациенти со Вилсонова Болест

Квалитет на животот (QoL) е субјективен концепт кој ја опишува целокупната благосостојба на поединецот, земајќи ги предвид физичките и психолошките детерминанти. Служи како мерка за мониторирање на исходите при хроничните заболувања, особено кај нарушувањата кои бараат долготрајни третмани. Постојат неколку фактори кои придонесуваат за намален квалитет на животот, почнувајќи од ограничувања во исхраната до коморбидитети поврзани со менталното здравје [13].

Квалитетот на животот се однесува на целокупната благосостојба и ги опфаќа физичките и психолошките

фактори, вклучувајќи ги моделите на однесување, квалитетот на спиењето, енергетските нивоа, менталното здравје и општото задоволство од животот. Од големо значење е да се напомене дека овој параметар претставува показател за ефикасноста на третманот кај хроничните заболувања, особено кога методите на лекување се долгорочни и се поврзани со несакани ефекти [14]. Во својство на мултидимензионален концепт, квалитетот на животот има за цел да го прикаже влијанието на тежината на болеста и третманот врз активностите од секојдневниот живот. Овој концепт ги претставува индивидуалните ставови кон животот, вклучително и културната перцепција, вредностите, врските, целите, очекувањата и грижите. Генерално, квалитетот на животот се однесува на физичкото и психолошкото здравје, независноста, социјалните сподобности, верувањата и односот со останатиот дел од околината. Оттаму произлегува и одржувањето на квалитетот на животот како примарна цел при управувањето со хроничните болести [15].

Светска Здравствена Организација (СЗО) го дефинира квалитетот на животот како перцепција на поединецот за неговата положба во животот во однос на културните и вредносните системи во кои живее, како и во однос на неговите цели, очекувања, стандарди и грижи [15,16]. Квалитетот на животот кај пациентите со Вилсонова болест со изразени невропсихијатриски симптоми е полош, споредено со оние пациенти кај што се изразени хепаталните симптоми. Се претпоставува дека ова се должи на фактот дека изразената симптоматологија од нервниот систем повеќе го истоштува пациентот, за разлика од пациентите со изразени хепатални симптоми кои подобро реагираат на третманот.

Концептот на квалитет на животот е мултидимензионален и рефлектира колку еден поединец може да се справи со товарот на болеста и третманот. Токму оваа дефиниција го нагласува ставот дека овој параметар е субјективен, и вклучува позитивни и негативни аспекти од животот [13,14]. QoL на поединецот зависи од функционалните способности и интеракцијата со животната средина и општеството.

Заклучок

Искусватата на пациентите со Вилсонова болест ја потенцираат потребата од употреба

на добро структурирани алатки за проценка на нивната невролошка функција. Хетерогената симптоматологија на ова заболување ги нагласува предизвиците кои произлегуваат при примена само на единечни алатки за невролошка проценка на овие пациенти.

Conflict of Interest: None declared

Референци

1. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:1-20.
2. Lorente-Arencibia P, García-Villarreal L, González-Montelongo R, et al. Wilson Disease Prevalence: Discrepancy Between Clinical Records, Registries and Mutation Carrier Frequency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74:192.
3. Schilsky M. L. (2014). Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clinical liver disease*, 3(5), 104–107.
4. Stremmel, W., Merle, U., & Weiskirchen, R. (2019). Clinical features of Wilson disease. *Annals of translational medicine*, 7(Suppl 2), S61.
5. Ortiz, J. F., Morillo Cox, Á., Tambo, W., Eskander, N., Wirth, M., Valdez, M., & Niño, M. (2020). Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component. *Cureus*, 12(11), e11509.
6. Kalcev G, Tanovska N, Novotni G, et al. 2022. НЕВРОЛОШКИ МАНИФЕСТАЦИОНА ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ, ПАТОФИЗОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ И ТРЕТМАН. *Medicus* 27(3):347-335.
7. Karantzoulis, S., Heuer, K., Sparling, N., Meltzer, B., & Teynor, M. (2024). Exploring the Content Validity of the Unified Wilson Disease Rating Scale: Insights from Qualitative Research. *Advances in therapy*, 41(5), 2070–2082.
8. Leinweber, B., Möller, J. C., Scherag, A., Reuner, U., Günther, P., Lang, C. J., Schmidt, H. H., Schrader, C., Bandmann, O., Członkowska, A., Oertel, W. H., & Hefter, H. (2008). Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(1), 54–62.
9. Aggarwal, A., Aggarwal, N., Nagral, A., Jankharia, G., & Bhatt, M. (2009). A novel Global Assessment Scale for Wilson's Disease (GAS for WD). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(4), 509–518.
10. <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/Global-Assessment-Scale-for-Wilsons-Disease-GAS-for-WD.htm>
11. Volpert HM, Pfeiffenberger J, Gröner JB, Stremmel W, Gotthardt DN, Schäfer M, Weiss KH, Weiler M. Comparative assessment of clinical rating scales in Wilson's disease. *BMC Neurology*. 2017 Dec;17(1):140.
12. Meenakshi-Sundaram S, Taly AB, Kamath V, Arunodaya GR, Rao S, Swamy HS. Autonomic dysfunction in Wilson's disease: A clinical and Electrophysiological study. *Clin Auton Res*. 2002;12:185-9.
13. Teoli, D., & Bhardwaj, A. (2023). Quality Of Life. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
14. Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Beisland, E., Borge, C. R., Engebretsen, E., Eisemann, M., Halvorsrud, L., Hanssen, T. A., Haugstvedt, A., Haugland, T., Johansen, V. A., Larsen, M. H., Løvereide, L., Løyland, B., Kvarme, L. G., Moons, P., Norekvål, T. M., ... LIVSFORSK network (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 28(10), 2641–2650.
15. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012.03>
16. Unavane, O., Tiwari, K., Nagral, A., Aggarwal, R., Garg, N., Nagral, N., Verma, B., Jhaveri, A., & Setia, M. S. (2022). Quality of Life of Patients with Wilson's Disease and Their Families. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 12(2), 461–466.

БИНОКУЛАРЕН ВИД И НЕГОВАТА ВАЖНОСТ ВО РАЗВОЈОТ НА ВИДНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ЧОВЕКОТ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

Ангелка Спиркоска Магероска¹, Емилија Ѓошевска Даштевска², Анастасија Денова³, Мухамедин Рушити⁴

¹ЈЗУ Општа Болница – Прилеп

²ЈЗУ УК за очни болести- Скопје

³ПЗУ Визија – Скопје

⁴ЈЗУ Клиничка болница - Тетово

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 121-124

АБСТРАКТ

Бинокуларниот вид е основна компонента на типичната човечка визуелна функција. Се состои од способност за порамнување на очите во моторна смисла и за интегрирање на нивните слики со цел да се согледа и да комуницирате со динамичниот тридимензионален свет. Неговата примарна предност е да помогне во обезбедувањето чувство на растојание и релативна длабочина додека се движиме во нашата околина. Важноста на оваа функција е потенцијално докажана во нејзиниот ран развој во првите месеци по раѓањето, бидејќи доенчињата почнуваат да допираат и стануваат подвижни. Додека новороденчиња се речиси целосно зависни од старателите, бинокуларниот вид и перцепцијата на длабочината ја олеснуваат нивната развојна интеракција со тридимензионалната структура на светот околу нив. Дисфункцијата на нормалниот развој на бинокуларниот вид може да предизвикува низа на проблеми на видната функција што директно влијае врз квалитетот на животот на луѓето. Навремените контроли и скрининзи на видната функција може да превенира понатамошни долготрајни оштетувања на самиот вид.

Клучни зборови бинокуларен вид, видна функција.

ВОВЕД

Бинокуларниот вид е еден од белезите на човечката раса што му ја дал надмоќта во хиерархијата на планетата Земја. Бинокуларниот вид може да се дефинира како состојба на симултан вид што се постигнува со координирана употреба на двете очи, така што ќе се појават одделни и малку различни слики, па секое око се цени како единствена слика со процесот на фузија. Така бинокуларниот вид имплицира фузија, спојување на видот од двете очи за да се формира единствена перцепција. Просторната ориентација и чувството за положба на телото (постурална рекогниција) се

јавуваат како резултат на интегралната активност на видниот апарат, проприоцептивните импулси од мускулите, вестибуларниот и акустичниот апарат. (1)

Бинокуларниот единечен вид може да биде:

1. Нормален – Бинокуларниот единечен вид може да се класифицира како нормален кога е бифовеален и нема манифестно отстапување.
2. Абнормален - Бинокуларен единечен вид е кога сликите на фиксираниот предмет се проектираат од фовеата на едното око и екстрафовеалната област на другото око, т.е. кога визуелната насока на елементите на ретината е променета. Мал манифестен страбизам,

затоа е секогаш присутен при аномално бинокуларно единечно гледање. (1-5)

Според Куперс (Cuyppers), потребно е постоење на следните компоненти на секое око пооделно, за развој на единечен бинокуларен вид:

1. Јасна визуелна оска што води до јасен вид на двете очи - анатомска компонента
2. Способност на ретино-кортикалните елементи да функционираат во асоцијација едни со други за да настане спојување на две малку различни слики, т.е сензорна фузија - сензорна компонента
3. Прецизна координација на двете очи за сите правци на гледањето, така што одговара ретино-кортикалните елементи да се поставени во позиција да се справуваат со две слики, т.е моторна фузија - моторна компонента (5-7)

Предности на бинокуларниот вид се:

1. Првата и најважна предност на бинокуларниот вид е единечниот вид.
2. Покрај единечниот вид, тоа резултира со стереопсија - најпрецизен вид на длабока перцепција .
3. Зголемување на видното поле .
4. Надомест за слепата точка и други разлики (8-10)

Важни предуслови кои треба да се исполнети за бинокуларен вид се:

функционално интактна ретина (неоштетено периферно видно поле и уредна моќ на резолуција на фовеолата од ретината)

способност на координирана акција на екстраокуларните мускули за насочување на двете очи кон објектот

видните импулси, кои доаѓаат од секое око поединечно во централниот нервен систем, мораат да бидат взаемно интегрирани за да се добие единечен бинокуларен вид.

Сензорни аспекти на бинокуларниот вид
Предметите во околината се локализирани од наша страна на два начина - едниот е релативно оддалечен од другиот и се нарекува релативна локализација , а другиот е во однос насочен кон нас самите и се нарекува егоцентрична локализација. (10-14)

Ретинален елемент
Тој е дефиниран како ретиноцеребрален апарат ангажиран во елаборирање на сензација како одговор на побудување на едно поле од површината на

ретината. Областа на ретината кога е стимулирана од светлина што влегува во окото од некој предмет, не се перцепира само како да има одредена осветленост, боја и одредена форма, но има и одредена насока во визуелниот простор.

Оваа насока во која е локализиран визуелниот објект се одредува со насочени или просторни вредности на стимулираниот ретинален елемент наречен Локални знаци на Lotze кое е суштинско својство на ретиналниот елемент. Така, секој ретинален елемент кога е стимулиран , го локализира стимулот како визуелна перцепција во специфична насока - визуелна насока. Оваа насока е во однос на визуелната насока на фовеата. Фовеата е област со највисока видна острина и претставува ретиномоторен центар или ретиномоторна нулта точка, т.е. штом сликата на предметот на гледање е на фовеата, нема поттик за движење на очите. (3-7)

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Како материјал користевме литература од повеќе извори кои се базирани на различни научни истражувања и бази на податоци кои содржат информации базирани на медицински докази.

ДИСКУСИЈА

Во текот на првите неколку години од животот се одредуваат нормалните анатомски и физиолошки состојби потребни за развој на бинокуларен вид. Факторите засегнати за развојот на бинокуларниот вид и кои им овозможуваат на очите да функционираат координирано се:
А) Анатомски фактори: двете очи се така сместени во орбитата што видните оски се насочени во иста насока. Ова се должи на обликот на орбитата, присуството на соседни лигаменти, мускули и сврзани ткива. Екстраокуларните мускули имаат важна улога бидејќи обезбедуваат моторна кореспонденција поради реципрочната инервација на истите.
Б) Физиолошки фактори: Развојот на бинокуларниот вид (БВ) зависи од одредени нормални физиолошки бинокуларни рефлексии. Рефлексите можат да бидат вродени или стекнати како резултат на соодветна стимулација.

Различните бинокуларни рефлексии се:

1. Рефлексии на фиксација

2. Рефлексот на рефракција
3. Пупиларниот рефлекс

Фузионен рефлекс и неговиот развој: Фузионите рефлекси се условни рефлекси, стекнати и одржувани со церебралната активност. Тие се развиени од поединецот врз основа на искуство. Откако ќе се формира, со континуирано засилување станува безусловен рефлекс, исто така познат и како психооптички рефлекс. Се состои од сите активности посредувани од ретината преку мозокот до одржување на сликите добиени на двете фовеи, со крајна цел да се постигне единечен бинокуларен вид. (7-10) Елементите на механизмот за фузија се:

1. Рефлекс на фиксација
2. Рефлекс на рефракција
3. Конјугирани фузионални рефлекси
4. Дисјунктивни рефлекси
5. Конвергенција/дивергенција

При раѓањето, рефлексот на фиксација е слабо развиен, при што детето има само случајни, не- конјугирани и бесцелни окуларни движења. Постои неможност да се извршат движења за следење во текот на првите неколку недели од животот.

Развојот на оптомоторниот рефлекс во суштина е постнатален настан, при што приближниот временски распоред е:

1. 2-3 недели - ја следи светлината монокуларно
2. 6 недели до 6 месеци - ја следи светлината бинокуларно

Конвергенцијата која е отсутна при раѓање започнува да се развива на 1 месец која е добро развиена на 6 месеци. Развојот на акомодација застанува зад развојот на конвергенција поради доцнењето во развојот на цилијарните мускули, паралелно со конвергенцијата на 6 месечна возраст. (4-9). Така може да се каже дека кај луѓето развојот на бинокуларниот вид започнува на околу 4-месечна возраст, го достигнува својот врв на 2-годишна возраст, е добро развиен до 4-тата година и која полека опаѓа до 9-годишна возраст. Комплетна функција на оптомоторните рефлекси се постигнува после 10 годишна возраст. Новороденчињата имаат ниска видна острина. Зацврстувањето на рефлексните врски се одвива преку анатомско созревање на макулата и нервните патишта соодветно. Кон крајот на втората година, детето постигнува видна острина од 6/12, а кон крајот на третата година од животот

6/9. Новороденчињата во најголем број на случаеви имаат хиперопна рефракција, која обично до пубертет постепено се намалува и повлекува (процес на еметропизација). (10)

Пречките во развојот можат да бидат во форма на:

1. Сензорни пречки
 - Диоптрички пречки - на пр. непросирност на медиумите, рефракциски грешки.
 - Монокуларни заболувања - на пр. тешка птоза, анизометропија
 - Ретиноневрални пречки - лезии на ретината, оптичкиот нерв
 - Проприоцептивна пречка
2. Моторни пречки
 - Вродени краниофацијални малформации
 - Состојби кои влијаат на екстра-окуларните мускули
 - Лезии на ЦНС
3. Централни пречки
 - Абнормална ретинална кореспонденција (АРК)
 - Супресија
 - Амблиопија

ЗАКЛУЧОК

Бинокуларниот вид претставува фундаментална компонента на визуелната функција на човекот. Се состои од способност на очите за интегрирање на нивните слики со цел да воспостави комуникација со динамичниот тридимензионален свет. Неговата примарна предност е да помогне во обезбедувањето чувство на растојание и релативна длабочина додека се движиме во нашата околина. Важноста на оваа функција е потенцијално докажана во нејзиниот ран развој во првите месеци по раѓањето, во период кога доенчињата почнуваат да допираат и стануваат подвижни. Сепак, најмалку 3% од популацијата сè уште се способни да функционираат со ограничен или монокуларен вид како резултат на клинички нарушувања. (10-14) Бинокуларниот вид е едно огромно поле кое се базира на многу тестови и шеми за третман. Меѓутоа оние кои го работат тоа знаат дека е потребно многу повеќе од тоа. Специфичноста на пациентите и на субјективните симптоми кои не секогаш се поклопуваат со објективниот наод и изнаоѓањето на најдобро решение за секој поединечен пациент, се само дел од барањата. Потребен е мултидисциплинарен пристап, добро познавање на невроофталмологијата и детската офталмологија за да му се овозможи правилен пристап, дијагноза и третман на секој

пациент соодветно. [30]

РЕФЕРЕНЦИ

1. Kaufman FL, Alm A, Adler FH: Adler's physiology of eye: clinical application, 10th Ed. St Louis: Mosby, 2003.
2. Melmoth DR, Grant S. Advantages of binocular vision for the control of reaching and grasping. *Exp Brain Res.* 2006 May;171(3):371-88. doi: 10.1007/s00221-005-0273-x. Epub 2005 Dec 2. PMID: 16323004.
3. Noorden GK von. Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus, 5th Ed. St Louis: Mosby, 1996.
4. Duane's Clinical Ophthalmology. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. Ogle KN. Researches in Binocular Vision. New York: Hafner Publishing Co, 1964
6. Bishop PO. Binocular Vision. In Moses RA, Hart WM, eds. *Adlers Physiology of the Eye.* Ed 8, St Louis: Mosby, 1987
7. Harwerth RS, Schor CM. Binocular Vision. In Kaufman PL, Alm A, eds. *Adlers Physiology of the Eye.* Ed 11, St Louis: Elsevier, 2011
8. Patterson, R.E. (2015). Basics of Human Binocular Vision. In: *Human Factors of Stereoscopic 3D Displays.* Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6651-1_2
9. Rosenbaum, A. "Clinical Strabismus Management: Principles and Surgical Techniques". David Hunter, 1999. *Cybersight. Diplopia*
http://www.cybersight.org/bins/volume_page.asp?cid=1-2630-2689-4769. Accessed Aug 2016.
10. Corsi M, Sodi A, Salvi G, et al: Morphological study of extraocular muscle proprioceptor alterations in congenital strabismus. *Ophthalmologica* 200:154, 1990.
11. Ansons AM, Davis H. Diagnosis and management of ocular motility disorders. New Jersey, USA; Wiley Blackwell; 2014:144-69.
12. Stidwill D, Fletcher R. Normal Binocular Vision: Theory, Investigation and Practical Aspects. New Jersey, USA; Wiley Blackwell; 2010:38-71.
13. Borden JA. Burian-von Noorden's binocular vision and ocular motility. Theory and Management of Strabismus. 6th ed. St. Louis, USA: C. V. Mosby
14. Carlson N, Kurtz D. Clinical Procedures for Ocular Examination. 3rd ed. New York, USA: McGraw Hill
15. Goss DA. Ocular Accommodation, Convergence, and Fixation Disparity. 3rd ed. UK: Butterworth-Heinemann
16. Grosvenor T. Primary Care Optometry. 5th ed. UK: Butterworth-Heinemann
17. Boyd Eskridge J, et al. Clinical Procedures in Optometry. Philadelphia, USA: J. B. Lippincott
18. Von Noorden GK. In: von Noorden GK, Campos EC, editors. *Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus.* 6th ed. United State of America: Mosby Inc.; 1928
19. Tyler CW. Chap. 24: Binocular vision. In: 0331-Foundations of Clinical Ophthalmology. New York: Lippincott Williams and Wilkins; Vol. 15. pp. 35-55. R2-05-21-04
20. Schor, C.M., Tyler, C. T. (1981). Spatio-temporal properties of Panum's fusional area. *Vision research*, 21(5), 683-692. doi:10.1016/0042-6989(81)90076-6
21. von Helmholtz H. In: Southhall PC, editor. *Helmholtz's Treatise on Optics.* New York: Dover Publications; 1962. English Translation from 3rd German ed.; Ithaca, NY: Optical Society of America; 1924. Quoted from Reprint
22. Duane A. Binocular vision and projection. *Archives of Ophthalmology.* 1931;5:734
23. Linksz A. Physiology of the eye. In: Linksz A, editor. *Vision.* Vol. 2. New York: Grune & Stratton; 1952
24. Burian HM. Studien u berzweiaugigesTiefensehen-beiortlicherAbblendung. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 1936;136:172
25. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. *Journal of Physiology (London).* 1959;148:574
26. Rakel, R. E. (2002). *Textbook of Family Medicine.* Philadelphia: Elsevier.
27. Dolman, Captain Percival (1919). "The Maddox Rod Screen Test" (PDF). *Trans. Amer. Ophthal. Soc., Vol. XVII*
28. "strabismus". English: Oxford Living Dictionaries. Oxford University Press. 2016. Archived from the original on April 21, 2016. Retrieved April 6, 2016.
29. Mojon-Azzi SM, Kunz A, Mojon DS (May 2011). "The perception of strabismus by children and adults" (PDF). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie.* 249 (5): 753-7. doi:10.1007/s00417-010-1555-y. PMID 21063886. S2CID 10989351.
30. Chhangte L. Sensory evaluation of squint.
31. <https://www.slideshare.net/Dottoretphchhangte/sensory-evaluation-of-squint>

NAFLD VS MAFLD GLOBAL BURDEN- REVIEW

Aleksandra Toneva Nikolova^{1,2}

¹Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, Republic of North Macedonia

²Department of internal medicine, Clinical Hospital Stip, Republic of North Macedonia

e-mail address: Aleksandra Toneva Nikolova – aleksandra.toneva@ugd.edu.mk

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 125-133

ABSTRACT

The name of fatty liver disease has changed from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). MAFLD includes a wider frame of factors, such as alcohol consumption, some diseases, and drug-induced liver steatosis. On the other hand, NAFLD excludes all these factors. The progression of the disease is the same: steatosis, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and the risk of developing hepatocellular carcinoma. Screening programs include patients with type 2 diabetes (T2DM), obese patients, and people with multiple cardiometabolic risk factors. Non-invasive tests include biochemistry (elevated liver enzymes), FIB-4 calculator, and imaging—ultrasound elastography. MRI is the gold standard for hepatic fat quantification, but it is not accessible in everyday clinical practice. Currently, there are some recommendations for the treatment of these conditions—reducing weight, exercise, vitamin E, and ursodeoxycholic acid. Therapy strategies depend on the stage of liver steatosis (damage). Liver-directed thyroid hormone receptor agonist (resmetirom) is the newest drug available in some countries for treating metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Other medicines are GLP-1 RAs, which can be used for MASH and cirrhosis Child-Pugh. Metformin and statins are safe in compensated cirrhosis.

Keywords: MASLD, risk factors, screening, treatment

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was first used in 1980 by Jurgen Ludwig et al. as non-alcoholic steatohepatitis (NASH). In 20 patients, mostly women, histopathological changes in the liver were found. These patients also had comorbidities such as mild obesity, diabetes, and gallstones, but in that period there was no treatment for this condition. [1] According to the last EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, and European Association for the Study of Obesity),

metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD), previously called non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), is defined as steatotic liver disease (SLD) in the presence of one or more cardiometabolic risk factor(s) (CMRs) and the absence of harmful alcohol intake. [2] The same nomenclature and definition are accepted by the American Association for the Study of Liver Diseases [3, 4], also explaining the subcategories of the MASLD, which are listed in the Delphi consensus. Actually, in this consensus, the name of the NAFLD is changed to MAFLD.

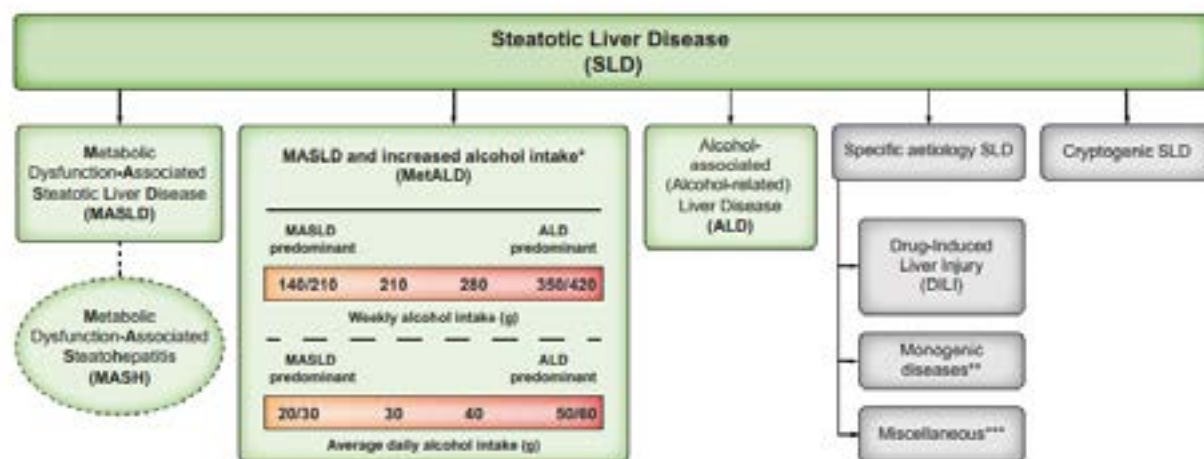


Figure 1–Subcategories of MAFLD that are included in the new Delphi consensus [4]

The Delphi consensus allows the presence of one or more coexisting risk factors. The reason for SLD can be CMRs and/or combined with alcohol consumption MetALD. The patient may have cardiometabolic risk factors (CMRs), but at the same time, viral hepatitis or Wilson disease, drug-induced fatty liver, or steatosis because of some genetic diseases, explaining the dual or multi-causal etiology of the steatosis of the liver. [5] On the other hand, cryptogenic SLD is of unknown reason, excluding metabolic factors or genetic disorders.

Cardiometabolic risk factors include [2]:

Overweight or obesity–body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m², waist circumference

≥ 94 cm in men,

≥ 80 cm in women,

Disglyceremia or T2DM

Prediabetes HbA1c (5.7-6.4%), fasting plasma glucose 5.6-6.9 mmol/L, or 2h plasma glucose during OGTT 7.8-11 mmol/L

T2DM HbA1c $\geq 6.5\%$ or fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L or 2h plasma glucose during OGTT ≥ 11 mmol/L or

Treatment for T2DM

• Plasma triglycerides ≥ 1.7 mmol/L or lipid-lowering treatment

HDL-cholesterol ≤ 1 mmol/L in men ≤ 1.3 mmol/L in women or lipid-lowering treatment

Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or treatment for hypertension

Many studies show the association between CMRs and MAFLD (also known as NAFLD). [6-10] Also, MAFLD is related to other comorbidities such as renal disease. [9, 10] In the study of Sun D-Q et al., 12,571 patients were included; the individuals with MAFLD had a greater prevalence of chronic kidney disease (CKD) and lower eGFR. [9] The concomitant cardiovascular disease increases the risk of death. [11] The prevalence of MASLD has increased from 25% in 2016 to more than 30% in the global population, with a rising trend according to the EASL-EASD-EASO guideline. [2] The same numbers are mentioned in AASLD about the prevalence of NAFLD, adding the importance of many factors such as ethnicity, geographic region, and clinical setting. The patients with T2DM have steatosis in 42-65% of the cases. [2] This review attempts to give the latest recommendations and compare the current guidelines for the screening, diagnosis, and best management and treatment of the global burden of the increasing prevalence of NAFLD.

MATERIALS AND METHODS

The search had been done in PubMed, PubMed Central, Scopus, and Google Scholar. Keywords that are used for searching the articles are MASLD, NAFLD, risk factors, epidemiology, screening, and treatment. The total number of review studies is 243. After the application of inclusion and exclusion criteria, 50 studies were selected. The inclusion criteria were studies on people >18 years old, patients with cardiometabolic risk factors, studies that use imaging (elastography and MRI), and studies that use medicines for the treatment of MAFLD/NAFLD. The exclusion criteria were studies on animals and

children and studies that aren't written in English. All the studies were open access, full text available, including prospective, retrospective studies, cross-sectional studies, clinical trials, reviews, and meta-analyses.

THE ECONOMIC IMPACT AND COMORBIDITIES

The burden of MAFLD globally is significant due to the rising prevalence of obesity, T2DM, and other metabolic conditions. The economic impact is huge—in the study of Torre E. et al. in Italy, the estimated 11,546,370 subjects with MASLD had an annual impact of €12,251,631,822. [12] The presence of MAFLD results in a greater number of deaths due to advanced liver disease, colorectal cancer, and cardiovascular disease (CVD). [12, 13] Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients who have MAFLD, overshadowing liver-related mortality. Metabolic dysregulation heightens risks for heart attacks, strokes, and heart failure. In the cohort study of Lee H. et al. from South Korea, the patients were categorized into 4 groups—neither FLD, NAFLD-only, MASLD-only, or both FLD. The cross-sectional analysis included 9,584,399 participants, of whom 28% had NAFLD. 37.3% had MAFLD, and the prevalence of FLD was 9.3% higher when defined as MASLD. The CVD risk includes myocardial infarction, ischemic stroke, heart failure, or CVD-related death. The patients in the MAFLD group had 1.52 times higher CVD risk than the 1.41 times CVD risk for the patients in the NAFLD group in comparison with the absence of each condition. [14] The study by Paik M. J. et al. listed cirrhosis as the leading cause of death. After the CVD, renal disease is listed as the second and diabetes as the third reason for death. [13] The disease results in direct medical costs for diagnostics, monitoring, and managing complications like liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Indirect costs include reduced productivity and increased disability due to associated conditions like diabetes and CVD. The average costs per person with NASH diagnosed include the following things: diagnostic tests, primary healthcare, and pharmaceuticals. In 5 different European countries, per-person costs for NASH-diagnosed patients are €699 and €771 in France, €795 and €852 in Germany, €1915 and €2242 in Italy, €1919 and €2568 in Spain, and €890 and €918 in the United Kingdom. [15]

As listed above, there are many cardiometabolic risk factors that are associated with MAFLD. Obesity is one of them, and the criteria for BMI depend on the ethnicity and race. For Caucasian people, the recommended BMI is from 18.50 to 24.99 kg/m². Overweight is over 25 kg/

m², and obesity is over 30 kg/m². [16] For Asians, the normal BMI is lower, so over 23 kg/m² is overweight and over 25 kg/m² is obese. [17] In a Million Women Study—a prospective cohort study, where 1,230,662 women were included—the mean follow-up was 6.2 years. For the patients, every 5-unit increase in BMI increased the risk for the development of cirrhosis by 28%. [18]

Another risk factor is T2DM. In the longitudinal population-based study from Spain, a total number of 1478 participants were included with a median follow-up of 4.2 years. Disglycemia and abdominal obesity are the main factors for the increase of mean LSM (liver stiffness measurement—imaging technique). [19]

Hypertension and dyslipidemia—The association between blood pressure and NAFLD is mentioned in many studies; for example, in the study conducted from 2008 to 2010 in Sao Paulo, Brazil, by Aneni C. E. et al., 5362 participants were included, and those with NAFLD had significantly higher systolic (SBP), diastolic (DBP), and mean (MBP) arterial blood pressure. The prevalence of NAFLD increases from 15% in those with optimal BP to 35% among subjects with prehypertension and 59% among hypertensive patients. [20] The main characteristic of MAFLD is the accumulation of lipid droplets in hepatocytes, which contain triglycerides, cholesterol esters, and other lipid profiles. [21]

The cumulative effect of multiple cardiometabolic risk factors leads to MAFLD and progression to different stages of this disease, but these patients have other comorbidities such as CVD, CKD, and T2D—that is the reason why they are a great burden to the health systems in the countries. [20]

PREVENTION AND SCREENING

Prevention plays an important role in every disease development—including MASLD. It is very important to highlight that a healthy lifestyle, which includes exercise and a Mediterranean diet mentioned in some prospective studies, is key for preventing MASLD and other diseases related to sedentary lifestyles, fast food, sugar-sweetened beverages, and red meat consumption. [22, 23]

According to the previously listed risk factors and associations, patients that should be screened for MAFLD are the subjects with T2DM, obese persons, patients with multiple cardiometabolic risk factors, and individuals with elevated alanine aminotransferase (ALT) > 33 U/L for males and 25 U/L for females. [2, 3]

The first step to diagnosing the patients is to calculate FIB-4 (widely used for fibrosis prediction). If the result is <1.3, the patient should be retested after 1-3 years. If FIB-4 is between 1.3 and 2.67, the patient should work intensively to reduce and control comorbidities and be evaluated in the same year again. If FIB-4 is >2.67, for people older than 65 years, the range for FIB-4 is 2.0; then they should be referred to hepatology for liver stiffness measurement. [2, 24]

Non-invasive tests are FIB-4, APRI, and NFS. They are available as free online calculators, and some parameters are incorporated in them.

FIB 4 (Fibrosis-4 index) = $\text{age} \times \text{AST} / (\text{platelet count} \times \sqrt{\text{ALT}})$ (age in years, ALT and AST in U/L, and platelet count in 10⁹/L) [25]

APRI (AST to platelet ratio index) = $(\text{AST} / \text{Top Normal AST}) \times (100 / \text{platelet count})$ [26]

NFS (NAFLD fibrosis score) = $-1.675 + 0.037 \times \text{age} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{impaired fasting glucose (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST} / \text{ALT} - 0.013 \times \text{platelet count} - 0.66 \times \text{albumin}$ (age in years, BMI in kg/m², AST and ALT in U/L; platelet count in 10⁹/L and albumin in g/dL). [27]

The most commonly used is FIB-4, but with some limitations in elderly patients ≥65 years, subjects with

T2DM, and in the intermediate range to detect fibrosis (1.3-2.67). FIB-4 and NFS have at least 30% of cases with indeterminate scores. [28]

The golden standard for diagnosis of the stages of MAFLD is a biopsy, but due to availability, cost, and the fact that it is an invasive procedure, the first used are serum biomarkers incorporated in calculators and imaging methods—elastography. [2, 3]

MRI elastography is not widely applicable because it is not available in all healthcare centers, it is expensive, and it needs special equipment to be done. The cross-sectional study of Parl C. Ch. et al. included 104 adults. These patients underwent MR elastography, transient elastography, and liver biopsy analysis. Steatosis and fibrosis were observed. MRI elastography detected any fibrosis with an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.82—higher than transient elastography with an AUROC of 0.67. MRI PDFF (proton density fat fraction) detected steatosis with an AUROC of 0.99, higher than CAP with an AUROC of 0.85. In this study, MRI elastography and PDFF are more accurate in detecting fibrosis and steatosis than transient elastography and CAP (controlled attenuated parameter). [29] Some studies suggest that MRI and ultrasound elastography give the same result in fibrosis staging of the liver. [28, 30]

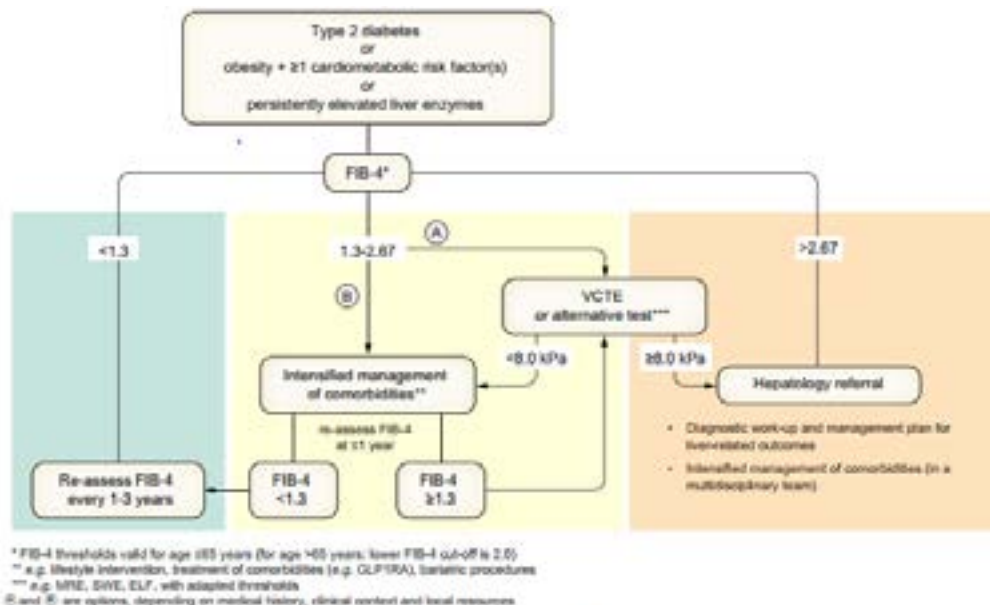


Fig. 2. Proposed strategy for non-invasive assessment of the risk for advanced fibrosis and liver-related outcomes in individuals with metabolic risk factors or signs of SLD. Individuals with (A) T2D or (B) abdominal obesity and ≥1 additional cardiometabolic risk factor(s) or (C) persistently elevated liver enzymes should undergo a multi-step diagnostic process, as indicated in the figure, to identify individuals with MASLD and advanced fibrosis. The algorithm can also be applied in case of incident finding of steatosis. This strategy is intended to identify individuals at risk of developing liver-related outcomes. ELF, enhanced liver fibrosis; FIB-4, fibrosis-4 index; GLP1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; MRE, magnetic resonance elastography; SLD, steatotic liver disease; SWE, shear wave elastography; VCTE, vibration-controlled transient elastography.

Figure 2 - Proposed algorithm for screening and when to refer to liver specialist the patients at risk for MAFLD [2]

TREATMENT OF MAFLD

Treatment of MAFLD includes non-pharmacological and pharmacological. Non-pharmacological treatment refers to lifestyle change, weight loss, changes in diet (Mediterranean diet), and physical activity. [2, 3] The percentage of weight loss is associated with histological changes in the liver. When the percentage of weight loss increases, then the histological damage of the liver becomes lesser. In the study of histologically proven NASH in 293 patients from Vilar-Gomez E. et al., they noted that when the weight loss is $\geq 10\%$ there is fibrosis regression. [31] In the FLIPAN study, a prospective randomized trial, 138 patients were included. The individuals that have high changes in adherence to the Mediterranean diet have higher decreases in BMI, body weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, and intrahepatic fat content. [32]

Resmetirom is an orally given medicine approved in the US in March 2024, a thyroid hormone agonist for the 1 receptor. It is used in MASH (stages 2 and 3 of fibrosis) with regression of fibrosis and reduction of liver enzymes and lipids. The side effects were mostly gastrointestinal. [2] In a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial, the fat accumulation was measured with MRI-PDFF, and the group of patients who took resection had a reduction in fat accumulation. [33] In another randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, the primary outcomes were adverse effects of the resmethrin, and the secondary outcomes were the effects on lipids, liver stiffness, and hepatic fat accumulation. The side effects were nausea, vomiting, and diarrhea. In the group of patients that received resmethrin, there was a reduction in atherogenic lipids such as low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo-B), and triglycerides (TG). Also, there was reduced hepatic fat accumulation and regression in fibrosis. [34]

Vitamin E inhibits de novo lipogenesis, so that's the reason why it reduces the fat in the liver. It is used in MASH without T2DM, but it is not a first-line treatment. [35] In another study from Turkey, an open-labeled prospective, randomized study the authors compare the effects of supplementation with vitamin E (600IE/day) and vitamin C (500mg/day) and the other group of patients receive ursodeoxycholic acid (UDCA) (10mg/kg/day). The treatment period was six months. The serum aminotransferase levels decrease in both groups, but gamma-glutamyl transpeptidase levels decrease in the

group of patients who receive UDCA, showing that vitamin supplementation is active at the biochemistry level. [36]

In the multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study phase 3 trial, the acid in patients with NASH, NAFLD, and fibrosis stage F2-F3, usage of obeticholic acid (OCA) 25 mg for 18 months, there was an improvement in histology. The study REGENERATE continued, and it showed that OCA in a dosage of 25 mg had a benefit in pre-cirrhotic fibrosis due to NASH. OCA improved ≥ 1 stage fibrosis in about 30% of participants after 18 months. [37, 38]

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in one study with 60 participants and a treatment period of 12 months showed biochemical benefits—a decrease of lipids and gamma-glutamyl transpeptidase, but also in combination with a weight reduction, the liver fat was reduced. [39]

Statins are safe drugs for MASLD, especially because most of the patients have elevated levels of lipids. In a post hoc analysis of a randomized-controlled trial, 101 were included, of whom 86 received statins, without effect on histology. [2, 40]

Metformin is a glucose-lowering drug, used as a first-line treatment for T2DM. The mechanism of action is by decreasing glucose production in the liver, and increasing hepatic and peripheral tissue sensitivity of insulin and uptake of glucose by the peripheral tissue. [41] In one open-label, randomized, single-center study, measuring controlled attenuated parameter (CAP) and liver stiffness (LS) after 3 and 5 months of treatment with metformin, there was a reduction in hepatic steatosis and fibrosis. [42] It is safe to use metformin in MASH, but it does not affect histology. Metformin it's not safe for patients with renal failure or hepatic decompensation. [2, 3]

Thiazolidinedione such as pioglitazone, is a medication for T2DM, also in some studies showed that affects NASH improving histology. [43, 44]

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-RAs) are medicines for the treatment of T2DM, some of them registered for the treatment of obesity (liraglutide, semaglutide, and tripeptide). In the LEAN study - 39% of the patients had a resolution of steatohepatitis. [45] Tirzepatide is a combination of GLP-1RA with GIP - glucose-dependent insulinotropic polypeptide the 52-week study showed resolution in MASH and the fibrosis stage did not advance. [46]

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) are medicines for diabetes treatment, improving renal and heart outcomes. Empagliflozin in the studies reduces fat in the liver and decreases ALT levels. [47, 48]

Stage 2 of fibrosis increases the risk for liver-related fibrosis. [11] In the meta-analysis of Younossi Z.M. and al., in 4 of 6 studies, the pooled mean annual fibrosis progression rate estimate for patients with histological NASH was 0.09 (95% CI: 0.06-0.12), and the percent progression was 40.76% (95% CI: 34.69-47.13). [49]

The fibrosis stage is the strongest factor of disease-predicted mortality. [11, 50] In the cohort study of Ekstedt M. et al., 129 patients with biopsy-proven NAFLD were included. The mean follow-up was 13.7 years. Survival of patients with NASH was reduced, and these subjects mostly died from cardiovascular and liver-related causes. When there wasn't periportal fibrosis, there wouldn't also be liver-related outcomes. [50]

CONCLUSION AND DISCUSSION

Suppose it is detected in high-risk populations, and with good management, such as lifestyle change, including a Mediterranean diet, exercise, and controlling other diseases, such as T2DM, high blood pressure, and alcohol consumption. In that case, we can prevent MAFLD from becoming MASH and advance the liver fibrosis. [2, 3, 4]

In the future, as obesity and diabetes rates rise, the prevalence and burden of MAFLD are expected to be much higher than now. [15, 16]

Without intervention, MAFLD will become the leading indication for liver transplantation in many regions, surpassing viral hepatitis and alcoholic liver disease.

We need more non-invasive diagnostic tools for precise determination of the stage of the MAFLD. Also, more studies need to be done about the medicines that can be used in different stages of MAFLD.

REFERENCES

1. Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*, 55(7), 434-438.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2024). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of hepatology*, 81(3), 492-542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
3. Kanwal, F., Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., & Rinella, M. E. (2023). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 79(5), 1212-1219. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000670>
4. Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(5), 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
5. Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Narro, G. E. C., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., ... Newsome, P. N. (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 78(6), 1966-1986. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000520>
6. He, L., Zheng, W., Liao, Y., Kong, W., & Zeng, T. (2024). Individuals with cardiometabolic risk factors are at higher risk for early-onset NAFLD. *Journal of hepatology*, 81(3), e99-e101. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.027>
7. López-Suárez, A., Guerrero, J. M., Elvira-González, J., Beltrán-Robles, M., Cañas-Hormigo, F., & Bascuñana-Quirell, A. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(11), 1011-1017. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834b8d52>
8. Sung, K. C., Jeong, W. S., Wild, S. H., & Byrne, C. D. (2012). Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(4), 717-722. <https://doi.org/10.2337/dc11-1853>
9. Sun, D. Q., Jin, Y., Wang, T. Y., Zheng, K. I., Rios, R. S., Zhang, H. Y., Targher, G., Byrne, C. D., Yuan, W. J., & Zheng, M. H. (2021). MAFLD and risk of CKD. *Metabolism: clinical and experimental*, 115, 154433. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154433>

- org/10.1016/j.metabol.2020.154433
10. Bilson, J., Mantovani, A., Byrne, C. D., & Targher, G. (2024). Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. *Diabetes & metabolism*, 50(1), 101506. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101506>
 11. Ekstedt, M., Hagström, H., Nasr, P., Fredrikson, M., Stål, P., Kechagias, S., & Hultcrantz, R. (2015). Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(5), 1547-1554. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>
 12. Torre, E., Di Matteo, S., Martinotti, C., Bruno, G. M., Goglia, U., Testino, G., ... & Colombo, G. L. (2024). Economic Impact of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in Italy. *Analysis and Perspectives. ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 773-784.
 13. Paik, J. M., Henry, L., De Avila, L., Younossi, E., Racila, A., & Younossi, Z. M. (2019). Mortality Related to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Increasing in the United States. *Hepatology communications*, 3(11), 1459-1471. <https://doi.org/10.1002/hep4.1419>
 14. Lee, H., Lee, Y. H., Kim, S. U., & Kim, H. C. (2021). Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(10), 2138-2147.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.12.022>
 15. Schattenberg, J. M., Lazarus, J. V., Newsome, P. N., Serfaty, L., Aghemo, A., Augustin, S., Tsochatzis, E., de Ledinghen, V., Bugianesi, E., Romero-Gomez, M., Bantel, H., Ryder, S. D., Boursier, J., Leroy, V., Crespo, J., Castera, L., Floros, L., Atella, V., Mestre-Ferrandiz, J., Elliott, R., ... Ratziu, V. (2021). Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis in five European countries in 2018: A cost-of-illness analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 41(6), 1227-1242. <https://doi.org/10.1111/liv.14825>
 16. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organization technical report series*, 894, i-253.
 17. Haam, J. H., Kim, B. T., Kim, E. M., Kwon, H., Kang, J. H., Park, J. H., Kim, K. K., Rhee, S. Y., Kim, Y. H., & Lee, K. Y. (2023). Diagnosis of Obesity: 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 32(2), 121-129. <https://doi.org/10.7570/jomes23031>
 18. Naveau S. (2010). Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 34(8-9), 429-430. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2010.05.003>
 19. Julián, M. T., Ballesta, S., Pera, G., Pérez-Montes de Oca, A., Soldevila, B., Caballeria, L., Morillas, R., Expósito, C., Martínez-Escudé, A., Puig-Domingo, M., Franch-Nadal, J., Torán, P., Cusi, K., Julve, J., Mauricio, D., & Alonso, N. (2023). Abdominal obesity and dysglycemia are risk factors for liver fibrosis progression in NAFLD subjects: A population-based study. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1051958. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1051958>
 20. Aneni, E. C., Oni, E. T., Martin, S. S., Blaha, M. J., Agatston, A. S., Feldman, T., Veledar, E., Conçeição, R. D., Carvalho, J. A., Santos, R. D., & Nasir, K. (2015). Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *Journal of hypertension*, 33(6), 1207-1214. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000532>
 21. Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Molecular metabolism*, 50, 101238. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238>
 22. Zhang, S., Gu, Y., Bian, S., Lu, Z., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Yao, Z., Wu, H., Wang, Y., Zhang, T., Wang, X., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Qi, L., & Niu, K. (2021). Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 113(5), 1265-1274. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa380>
 23. Taylor, R. S., Taylor, R. J., Bayliss, S., Hagström, H., Nasr, P., Schattenberg, J. M., Ishigami, M., Toyoda, H., Wai-Sun Wong, V., Peleg, N., Shlomain, A., Sebastiani, G., Seko, Y., Bhala, N., Younossi, Z. M., Anstee, Q. M., McPherson, S., & Newsome, P. N. (2020). Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 158(6), 1611-1625.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>
 24. Fang, C., & Sidhu, P. S. (2020). Ultrasound-based liver elastography: current results and future perspectives. *Abdominal radiology (New York)*, 45(11), 3463-3472. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02717-x>

25. Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., & Lok, A. S. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 38(2), 518–526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
26. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 45(4), 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
27. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367–e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
28. Park, C. C., Nguyen, P., Hernandez, C., Bettencourt, R., Ramirez, K., Fortney, L., Hooker, J., Sy, E., Savides, M. T., Alqiraish, M. H., Valasek, M. A., Rizo, E., Richards, L., Brenner, D., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2017). Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 152(3), 598–607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>
29. Zhao, H., Chen, J., Meixner, D. D., Xie, H., Shamdasani, V., Zhou, S., Robert, J. L., Urban, M. W., Sanchez, W., Callstrom, M. R., Ehman, R. L., Greenleaf, J. F., & Chen, S. (2014). Noninvasive assessment of liver fibrosis using ultrasound-based shear wave measurement and comparison to magnetic resonance elastography. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 33(9), 1597–1604. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.9.1597>
30. Furlan, A., Tublin, M. E., Yu, L., Chopra, K. B., Lippello, A., & Behari, J. (2020). Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR. American journal of roentgenology*, 214(1), W20–W26. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21267>
31. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367–e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
32. Montemayor, S., Mascaró, C. M., Ugarriza, L., Casares, M., Llompарт, I., Abete, I., Zulet, M. Á., Martínez, J. A., Tur, J. A., & Bouzas, C. (2022). Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients*, 14(15), 3186. <https://doi.org/10.3390/nu14153186>
33. Harrison, S. A., Bashir, M. R., Guy, C. D., Zhou, R., Moylan, C. A., Frias, J. P., Alkhoury, N., Bansal, M. B., Baum, S., Neuschwander-Tetri, B. A., Taub, R., & Moussa, S. E. (2019). Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* (London, England), 394(10213), 2012–2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6)
34. Harrison, S. A., Taub, R., Neff, G. W., Lucas, K. J., Labriola, D., Moussa, S. E., Alkhoury, N., & Bashir, M. R. (2023). Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature medicine*, 29(11), 2919–2928. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>
35. Perumpail, B. J., Li, A. A., John, N., Sallam, S., Shah, N. D., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2018). The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases* (Basel, Switzerland), 6(4), 86. <https://doi.org/10.3390/diseases6040086>
36. Ersöz, G., Günşar, F., Karasu, Z., Akay, S., Batur, Y., & Akarca, U. S. (2005). Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 16(3), 124–128.
37. Younossi, Z. M., Ratziu, V., Loomba, R., Rinella, M., Anstee, Q. M., Goodman, Z., Bedossa, P., Geier, A., Beckebaum, S., Newsome, P. N., Sheridan, D., Sheikh, M. Y., Trotter, J., Knapple, W., Lawitz, E., Abdelmalek, M. F., Kowdley, K. V., Montano-Loza, A. J., Boursier, J., Mathurin, P., ... REGENERATE Study Investigators (2019). Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 394(10215), 2184–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7)
38. Sanyal, A. J., Ratziu, V., Loomba, R., Anstee, Q. M., Kowd-

- ley, K. V., Rinella, M. E., Sheikh, M. Y., Trotter, J. F., Knapple, W., Lawitz, E. J., Abdelmalek, M. F., Newsome, P. N., Boursier, J., Mathurin, P., Dufour, J. F., Berrey, M. M., Shiff, S. J., Sawhney, S., Capozza, T., Leyva, R., ... Younossi, Z. M. (2023). Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*, 79(5), 1110–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.014>
39. Šmíd, V., Dvořák, K., Šedivý, P., Kosek, V., Leníček, M., Dezortová, M., Hajšlová, J., Hájek, M., Vítek, L., Bechyňská, K., & Brůha, R. (2022). Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *Hepatology communications*, 6(6), 1336–1349. <https://doi.org/10.1002/hep4.1906>
 40. Bril, F., Portillo Sanchez, P., Lomonaco, R., Orsak, B., Hecht, J., Tio, F., & Cusi, K. (2017). Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(8), 2950–2961. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00867>
 41. Musi, N., & Goodyear, L. J. (2006). Insulin resistance and improvements in signal transduction. *Endocrine*, 29(1), 73–80. <https://doi.org/10.1385/ENDO:29:1:73>
 42. Handzlik, G., Holecki, M., Kozaczka, J., Kukla, M., Wyskida, K., Kędzierski, L., Pawlicki, K., & Duława, J. (2019). Evaluation of metformin therapy using controlled attenuation parameter and transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmacological reports : PR*, 71(2), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.10.013>
 43. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., Neuschwander-Tetri, B. A., Lavine, J. E., Tonascia, J., Unalp, A., Van Natta, M., Clark, J., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H., Robuck, P. R., & NASH CRN (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*, 362(18), 1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 44. Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., Lomonaco, R., Hecht, J., Ortiz-Lopez, C., Tio, F., Hardies, J., Darland, C., Musi, N., Webb, A., & Portillo-Sanchez, P. (2016). Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*, 165(5), 305–315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
 45. Armstrong, M. J., Gaunt, P., Aithal, G. P., Barton, D., Hull, D., Parker, R., Hazlehurst, J. M., Guo, K., LEAN trial team, Abouda, G., Aldersley, M. A., Stocken, D., Gough, S. C., Tomlinson, J. W., Brown, R. M., Hübscher, S. G., & Newsome, P. N. (2016). Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet (London, England)*, 387(10019), 679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
 46. Loomba, R., Hartman, M. L., Lawitz, E. J., Vuppalanchi, R., Boursier, J., Bugianesi, E., Yoneda, M., Behling, C., Cummings, O. W., Tang, Y., Brouwers, B., Robins, D. A., Nikoie, A., Bunck, M. C., Haupt, A., Sanyal, A. J., & SYN-ERGY-NASH Investigators (2024). Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *The New England journal of medicine*, 391(4), 299–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>
 47. Kuchay, M. S., Krishan, S., Mishra, S. K., Farooqui, K. J., Singh, M. K., Wasir, J. S., Bansal, B., Kaur, P., Jevalikar, G., Gill, H. K., Choudhary, N. S., & Mithal, A. (2018). Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes care*, 41(8), 1801–1808. <https://doi.org/10.2337/dc18-0165>
 48. Kahl, S., Ofstad, A. P., Zinman, B., Wanner, C., Schüler, E., Sattar, N., Inzucchi, S. E., & Roden, M. (2022). Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 24(6), 1061–1071. <https://doi.org/10.1111/dom.14670>
 49. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
 50. Ekstedt, M., Franzén, L. E., Mathiesen, U. L., Thorelius, L., Holmqvist, M., Bodemar, G., & Kechagias, S. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 44(4), 865–873. <https://doi.org/10.1002/hep.21327>

GIANT RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA - A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Natmir Mena

Clinic of Visceral Surgery, Hospital of Wallis, Spitalzentrum Oberwallis, Wisp, Switzerland, and Clinic of Abdominal Surgery, St. Anna Hospital of Varna, Varna, Bulgaria

Corresponding author:

Natmir Mena, MD, PhD

Clinic of Visceral Surgery, Hospital of Wallis, Hospital Centre of Oberwallis, Wisp 3930, Switzerland

E-mail: natmirmena1@gmail.com

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 134-137

ABSTRACT

Giant retroperitoneal liposarcomas are relatively rare malignancies necessitating careful imaging diagnosis and timely operative treatment. In the present scientific communication, a 67-year-old male patient hospitalized on the occasion of a retroperitoneal tumour formation in Varna, Bulgaria, was reported. A right-side retroperitoneal neoplasm of a very large size was proved by using of abdominal echography, magnetic resonance imaging and positron-emission tomography with computed tomography scan. A successful midline xiphopubic laparotomy was timely performed. Histologically, a high-grade myxoid liposarcoma with pT4NxMx code was diagnosed. There were no postoperative relapses during a three-month follow-up. The timely surgical treatment of this tumour was effective and safe.

Keywords: Giant retroperitoneal liposarcoma, imaging diagnosis, midline xiphopubic laparotomy

INTRODUCTION

Retroperitoneal sarcomas account for 20% of the soft tissue sarcomas as the myxoid subtype comprises 5% of adult cases [1]. Liposarcoma is one of the most common retroperitoneal primary tumours, accounting for 10-35% [2] or for 20% [3] of all soft tissue sarcomas.

Retroperitoneal liposarcomas encompass 40% of all retroperitoneal sarcomas [3] and just 5% of all malignant neoplasms [4]. They mainly affect women aged between 50 and 60 years [4]. Retroperitoneal liposarcoma

incidence rate is ~0.2% of all malignant tumours [2]. These liposarcomas originate from primitive mesenchymal cells and undergo adipocyte differentiation [4]. They are divided into four morphological subtypes: i) well-differentiated, ii) undifferentiated, iii) myxoid, and iv) pleomorphic. The mucinous myxoid liposarcoma occurs mainly in adults and its prevalence rate varies between 14% and 18% [5]. Its combined diagnosis should consist of B ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT).

The purpose of the present scientific communication

is to describe a rare case of a successfully treated giant retroperitoneal liposarcoma and to systematize some recent publications dealing with these seldom malignant neoplasms.

CASE REPORT

It deals with a 67-year-old male patient who was hospitalized on July 30, 2024, in the Clinic of Abdominal Surgery at St. Anna Hospital joint-stock company of Varna, Bulgaria, on the occasion of a retroperitoneal tumour formation diagnosed under outpatient conditions. Palpation revealed a weak painfulness and heaviness in the right abdominal cavity. Succusio renalis was positive on the right side. There was no peritoneal irritation and defence. Results from routine laboratory examinations such as blood test, biochemistry and liver enzymes were within normal limits. Prior to the operation, several imaging examinations such as abdominal echography, MRI and positron-emission tomography (PET) with CT scan were performed (Figure 1). A right-side retroperitoneal tumour of a very large size was proved.

During the midline xiphopubic laparotomy, a large retroperitoneal neoplasm weighing 3.82 kg (Figure 2), located on m. psoas and pushing out the right kidney into a caudal, the right ureter and vena cava into a medial direction, as well as cecum and colon ascendens in these two directions was revealed. The tumour enveloped the adipose kidney capsule (Figure 3) and was characterized as liposarcoma. A total extirpation en-bloc of the tumour sized 45x30x20 cm was performed by preserving the adjacent organs (Figure 4). Careful haemostasis, lavage, drainage and layered suture were accomplished. Sterile dressing was placed. Postoperative period was uneventful. Operative wound healed primarily. Intestinal passage was completely restored. Macroscopically, the neoplasm consisted of a tight mature connective tissue. The histological examination of the surgical specimen demonstrated a high-grade myxoid liposarcoma with pT4NxMx code according to TNM classification. The patient was discharged with improvement six days after the operation. The PET-CT scan (Figure 5) did not display any relapses six months after surgery at all.

DISCUSSION

A giant high-grade myxoid retroperitoneal liposarcoma is diagnosed by contrast-enhanced abdominal computed tomography in a 41-year-old male [4]. The tumour causes

displacement of the liver, right kidney, small intestine, and colon. The radical resection includes right nephrectomy as the kidney is enveloped within the tumour capsule. Tumour size is 33x31x29 cm and its weight is 15.5 kg.

A 58-year-old male with a giant, well-differentiated retroperitoneal liposarcoma measuring 55.0x30.0x18.0 cm and weighing 19.8 kg is reported [6]. The tumour adheres to the right kidney and the entire ureter, invading the ascending colon. Complete combined surgical resection is done without any recurrences after six months.

The case of a 43-year-old male with a well-differentiated retroperitoneal liposarcoma is presented [7]. Abdominal ultrasound demonstrates a huge, complex heterogeneous area in the epigastrium with multiple echogenic internal echoes. A whole-body CT scan with intravenous contrast reveals a large, well-defined, heterogeneously enhancing retroperitoneal mass measuring 26x16x20 cm in craniocaudal, transverse, and anteroposterior dimensions, respectively. There are no radiographic local recurrences at three- and 12-month follow-ups.

In a 48-year-old male presenting with a two-year history of abdominal discomfort, weight loss and steadily growing abdominal swelling, CT scan identifies a soft, rubbery lobulated mass with a positive 'slippage sign' palpable over all the abdominal quadrants [8]. The giant well-differentiated retroperitoneal liposarcoma measuring 55x60x22 cm and weighing 14 kg with internal enhancing nodular components is excised by laparotomy.

A 57-year-old male with a giant retroperitoneal liposarcoma sized 33x28x13 cm is successfully surgically treated [5].

A 63-year-old woman presenting with symptoms of large bowel obstruction is diagnosed with a large heterogenous mass sized 27.1x29.1x36.1 cm in the retroperitoneal space and involving the adjacent organs [9]. The fine needle biopsy of the specimen reveals the histology of liposarcoma.

The abdominopelvic CT scan demonstrates in a 33-year-old man a giant right retroperitoneal mass of almost 40 cm in diameter in its largest dimension [3]. Ultrasound-guided fine needle biopsy displays well-differentiated liposarcoma. Surgical resection of the tumour along with the right colon, right ureter and kidney, third and fourth duodenal parts and part of the right iliopsoas muscle is successfully accomplished. Histopathology reveals well-differentiated liposarcoma of 50 cm in diameter.

In a 53-year-old man, abdominal CT scan shows a giant heterogeneous, well-defined retroperitoneal mass measuring 60×75×80 cm and displacing the right kidney, descending colon, small bowel and mesentery to the left upper quadrant [10]. After midline laparotomy, tumour dimensions are 70×90×100 cm and its weight is 26 kg. The histopathological examination reveals a low-grade, well-differentiated liposarcoma with typical MDM2 gene amplification.

CONCLUSION

Our investigation proves not only the important role of the contemporary imaging diagnosis but also the effectiveness and safety of the timely radical surgical treatment of this rare malignant tumour.

REFERENCES

1. Casadei L, de Faria FCC, Lopez-Aguilar A, Pollock RE, Grignol V. Targetable pathways in the treatment of retroperitoneal liposarcoma. *Cancers (Basel)* 2022;14:1362. doi: 10.3390/cancers14061362.
2. Qiu M, Lin DR, Xiong ZK. Survival of a patient with five recurrences of retroperitoneal liposarcoma over a period of 13 years: A case report and review. *Oncol Lett* 2023;26:367. doi: 10.3892/ol.2023.13953.
3. Mansour S, Azzam N, Kluger Y, Khuri S. Retroperitoneal liposarcoma: the giant type. *J Med Cases* 2022;13:517-20. doi:10.14740/JMC4014.
4. Díaz de León-Romero CE, Jiménez-Yarza M, Pérez-Tristán CE, Jiménez-Yarza LE, Valdes-Ramos RL, Ortiz-Cisneros JD. Giant myxoid retroperitoneal liposarcoma in a 41-year-old patient: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2023;109:108572. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108572.
5. Li YM, Zhu HH, Wang XQ, Shi MZ, Shang Guan CL. Giant mucinous liposarcoma of the abdominal cavity: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e39282. doi: 10.1097/MD.00000000000039282.
6. Sun JN, Yang R, Jiang XL, Zhang F, Zhao HW. Giant retroperitoneal liposarcoma with multiple organ involvement: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2024;25:281. doi: 10.1186/s12882-024-03701-z.
7. Khan S, Zafar A, Lakhani M, Baig A, Hassan A, Khan O. Retroperitoneal liposarcoma: Case of a giant tumour inside the abdomen. *J Pak Med Assoc* 2024;74:172-4. doi: 10.47391/JPMA.9644.
8. Nureta TH, Shale WT, Belete TD. Giant retroperitoneal well differentiated liposarcoma: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2023;110:108679. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108679.
9. Gutu C, Butnari V, Schiopu V. Giant retroperitoneal liposarcoma measuring 27 × 29 × 36 cm: a case report. *J Surg Case Rep* 2023;2023:rjac608. doi: 10.1093/jscr/rjac608.
10. Herrera-Almario G, Cabrera LF, Londoño-Schimmer EE, Pedraza M. Giant retroperitoneal liposarcoma surgical management. *Ann R Coll Surg Engl* 2022;104:e54-6. doi: 10.1308/rcsann.2021.0101.

FIGURE LEGENDS



Figure 1: CT scan of the retroperitoneal liposarcoma in the right abdominal area one week prior to surgery

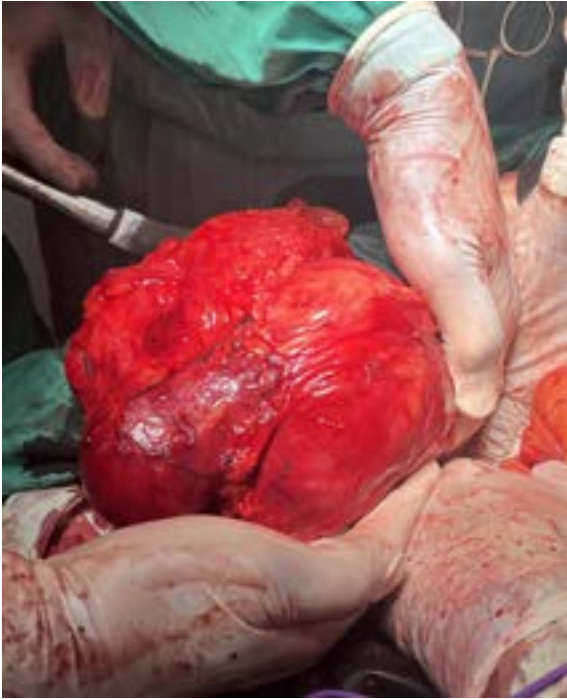


Figure 2: Intraoperative image of the retroperitoneal liposarcoma



Figure 4: Macroscopic image of the extirpated liposarcoma

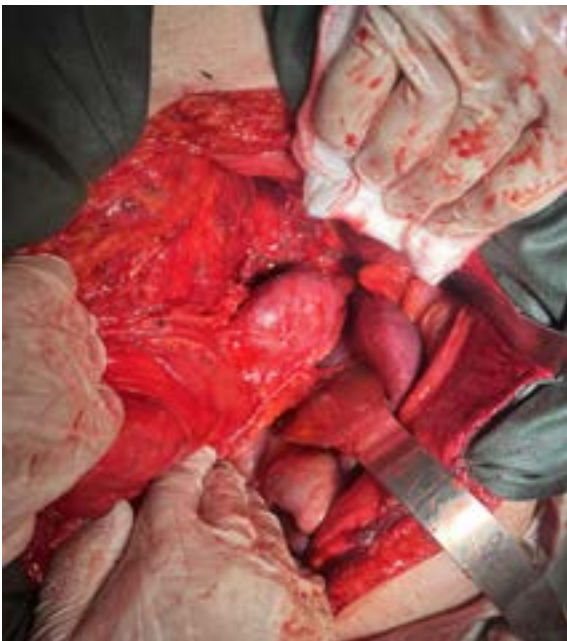


Figure 3: Macroscopic image of the abdominal cavity after liposarcoma removal

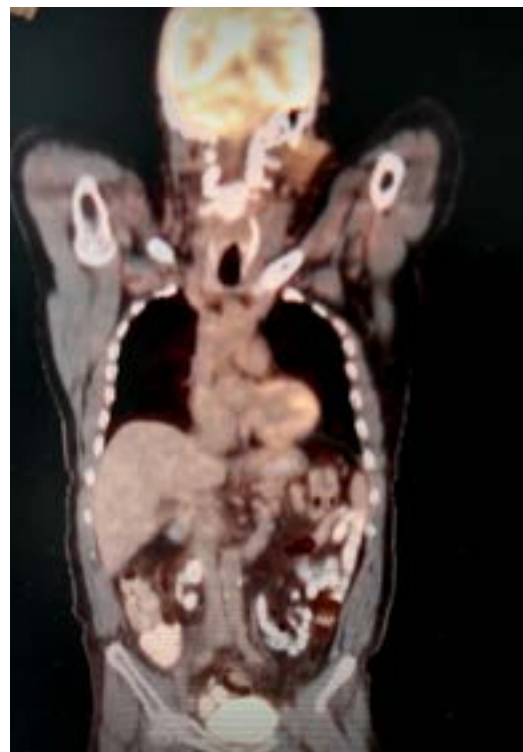


Figure 5: PET-CT scan of the abdomen six months after surgery. There is no evidence of liposarcoma relapse

УПОТРЕБА НА НАТРИУМ ФЛУОРЕСЦИН КАКО ДОКАЗ ЗА АДЕКВАТЕН КРВЕН ПРОТОК ПОСЛЕ КЛИПСИРАЊЕ НА МОЗОЧНА АНЕВРИЗМА

Ивчев Љ.^{1,2}, Дамјановски С.^{3,4}, Лозанче К.^{2,3}

¹Неврохируршко одделение. Градска општа болница „8ми септември“ - Скопје. РС Македонија

²Факултет за медицински науки. Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип.

³Неврохируршко одделение. Приватна Здравствена Установа Универзитетска Клиника „Ацибадем - Систина“. Скопје. РС Македонија.

⁴Факултет за медицински науки. Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје. РС Македонија.

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 138-141

ВОВЕД

Основната цел на аневривматските операции е да се исклучи аневривматското проширување од циркулацијата со помош на клипса без притоа да биде спречен дисталниот крвоток. Современата неврохирургија се стреми кон изнаоѓање на методи за се попрецизна оперативна интервенција. Најпрецизната имицинг техника која помага во исклучување на аневривзма од крвоток и постигнување на соодветен крвоток дистално од тоа место е интраоперативната Компјутеризираната Ангиографија (СТА). За таа цел е потребно оперативната сала да биде опремена со специфична компјутеризирана томографија (O-arm), поголем број на медицински персонал за промена на положбата на пациентот и блиска соработка помеѓу анестезиолошки, хируршки и радиолошки тим на лекари. Наведените неопходни услови плус негативните моменти како што се големото изложување на зрачење, виската цена и одолговлекување на операцијата се причини поради кои оваа имицинг метода не може рутински да се користи во повеќето институции. Поради тоа како замена се појавуваат флуоресцентните средства. Првото флуоресцентно средство употребено како контрастно средство за видео ангиографија е зелениот индицијанин во 2003та година (1). Поради високата цена почнува да биде заменето со други флуоресцентни средства како што се АЛА-5 (5-аланинлевулонска киселина) и НаФл (Натриум Флуоресцин). За разлика од интраоперативната компјутеризирана томографија, флуоресцентните контрастни средства се поедноставни за употреба. На современите оперативни микроскопи постои 'сина и жолта' светлина со 400 и 560 брановидолжини последователно, која овозможува директен приказ на флуоресцентните средства како кај туморите, така и долж големите крвни садови. После поставување на клипса, крвотокот може да се провери со активирање на жолтата светлина на оперативниот микроскоп. Правилната поставеност на клипсата се одредува со појава на флуоресценција долж крвниот сад дистално од аневривзмата и истовремено отсуство на флуоресценција во аневривматското проширување. Нашиот случај е одличен пример за позитивна примена на натриум флуоресцин кај аневривматски операции.

СЛУЧАЈ

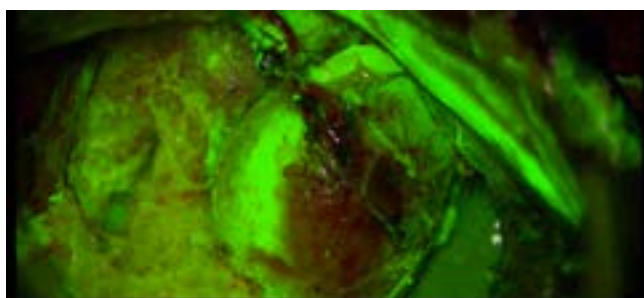
55 годишен маж донесен на ургентен центар со силна главоболка, повраќање, промена во ментален статус и вкочанет врат. Веднаш е реализиран КТ на мозок и КТ ангиографија на која е забележано

субарахноидално крварење и аневривзма на а. cerebri media со дијаметар околу 17mm. Према скалата на Hunt&Hess gr III. се постави индикација за оперативна лекување. После стандардна птерионална краниотомија се употреби оперативен микроскоп со

стандардно бело и жолто (560) светло. При тоа целиот оперативен зафат е евидентиран со видео запис и фотографии. Поради мозочен едем и напнатост се изврши вентрикулопункција со што се намали интрацеребралниот притисок. Аневризмата јасно се идентификува и се потврди нејзината поврзаност со циркулацијата со помош на жолтата светлина и натриум флуоресцин (слика 1 и 2). Се забележува дека аневризмата е со неправилна трилобулирана форма и делумно тромбозирана.

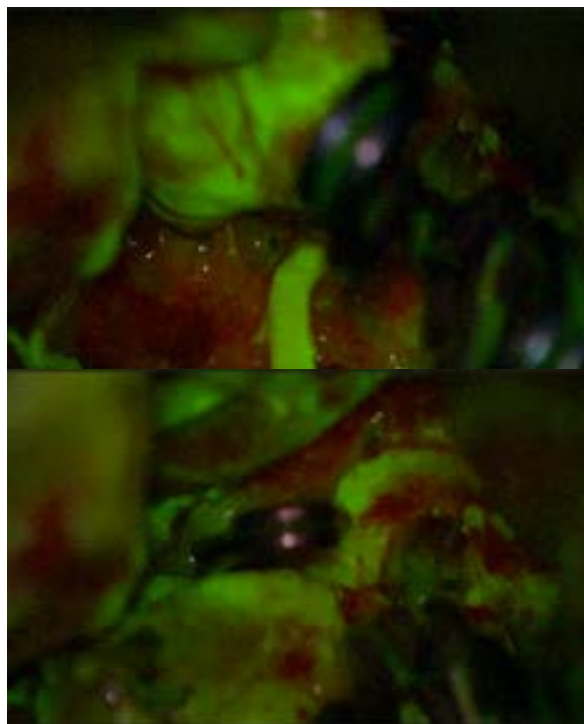


Слика 1. Приказ на аневризма на a. cerebri media под бела (стандардна) светлина

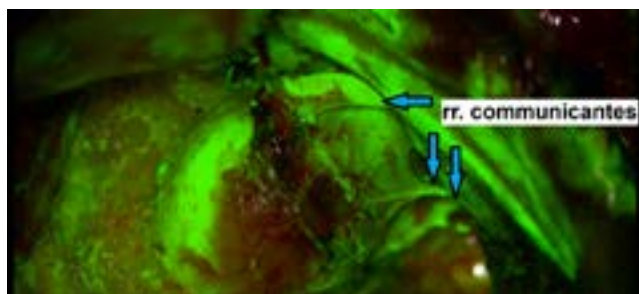


Слика 2. Приказ на аневризмата под жолта (560) светлина. На слика 2 се идентификува еден тромбозирани дел и еден дел со активна циркулација кој дава блескаво жолто-зелен отсјај. Истиот го претставува циркулирачкиот натриум флуоресцин и дава знак дека аневризмата е дел од мозочниот крвоток.

Притоа се забележа блескав жолто-зелен отсјај кој укажува на фактот дека во аневризматското проширување е присутен циркулирачки натриум флуоресцин. Тоа е знак дека аневризмата е сеуште поврзана во мозочниот крвоток и покрај тоа што дел се забележува дека е тромбозирани. Во понатамошниот оперативен тек се идентификувани доводниот и одводниот крвен сад (слики 3 и 4) и неколку помали поврзувачки гранки (rr. Communicantes) (Слика 5).



Слики 3 и 4. Доводен и одводен крвен сад со блескав жолто-зелен отсјај кој укажува на соодветна циркулација проксимално и дистално од аневризмата после поставување на клипсите.



Слика 5. Крвни садови кој ја поврзуваат аневризмата со околната циркулација.

После внимателна дисекција и јасна идентификација на околните структури се поставија две стандардни и една мини јашарџил клипса на аневризматскиот врат со цел исклучување на аневризмата од мозочниот крвоток. Доказ за правилно поставените клипси е отсутството на силен жолто-зелен одблесок на аневризматскиот сид под жолта светлина на оперативен микроскоп. Тоа ни покажува дека аневризмата е потполно исклучена од мозочниот крвоток. Истото може да се забележи на слика 3 и 4 каде одводниот и доводниот крвен сад имаат поголем одблесок од самото аневризматско проширување после поставување на клипсите. На овој начин се докажува правилното поставување на

клипсите. Постоперативниот тек на пациентот се одвиваше по очекуван редослед без компликации. Реализирна е КТМ ангиографија постоперативно на која се забележува соодветна мозочна морфологија (слика 6). На контролните прегледи пациентот немаше никакви симптоматологија.



Слика 6. КТ ангиографија постоперативно со уреден наод.

ДИСКУСИЈА

И покрај тоа што специфичноста и сензитивноста на флуоресцентните средства е пониска во однос на интраоперативната компјутеризирана томографија, сепак тие се одлична замена. Во светската литература се појавуваат студии кој го докажуваат користното својство на натриум флуоресцинот при операции на мозочни аневризми. Таква е истата на Барис Кучукјурук и соработници во која се опишани 50 случаи како нашиот, со различно дозирање на натриум флуоресцинот (100мг/кг). Кај 79.68% од случаите немало флуоресцентен одблесок после поставувањето на клипса, додека кај останатите се појавиле дискутабилни варијанти. Успехот на поставените клипси бил докажан постоперативно со КТ ангиографија. Споредувајќи ги резултатите е докажано дека флуоресцентата венографија прецизно ја прикажала реалната мозочна циркулација (2). Студијата на Кристиан Какуч која опфаќа 10 случаи на употреба на натриум флуоресцин после поставување на клипси исто така покажува оправдана примена на флуоресцентното средство (3). Во двете студии аплицирано е контрастно средство после поставување на клипса и неколку секунди последователно е анализиран крвотокот. Временската апликација

е различна од операциите на тумори каде се аплицира натриум флуоресцин пред краниотомијата. Досегашните студии прикажуваат дозирање од 100мг/кг односно 5мл од ампулата што е значително помала доза од онаа потребна кај туморските операции. Маркос Деларети и соработниците укажуваат на тоа дека 0.5мг/кг е доволна доза за приказ на васкуларните мозочни структури (1). За разлика од нив, во нашиот случај кај пациентот со телесна тежина од 90 кг, за добивање на јасен приказ беше употребена цела ампула на Натриум флуоресцин од 500мг.

Клучни зборови: Натриум флуоресцин, мозочна аневризма, интрацеребрална хеморагија, субарахноидално крвавење, мозочна СТ ангиографија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dellaretti M, Guimarães Soares A, Douglas de Oliveira Lima A, Tavares de Melo M, Dilella Acherman N, Faglioni Junior W, et al. Application of fluorescein sodium videoangiography in aneurysm surgery. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2024;126:228–33.
2. Küçükyürük B, Korkmaz TŞ, Nemayire K, Özlen F, Kafadar AM, Akar Z, et al. Intraoperative Fluorescein Sodium Videoangiography in Intracranial Aneurysm Surgery. *World Neurosurgery*. 2021 Mar;147:e444-e452.
3. Kakucs C, Florian I, Ungureanu G, Florian I. Fluorescein Angiography in Intracranial Aneurysm Surgery: A Helpful Method to Evaluate the Security of Clipping and Observe Blood Flow. *World Neurosurgery*. 2017 Sep;105:406-11.
4. Acland R, Raja Sabapathy S. *Acland's Practice Manual for Microvascular Surgery*. 2nd Edn. Mumbai: Medknow; (1989).
5. Amin-Hanjani S, Meglio G, Gatto R, Bauer A, Charbel FT. The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe. *Neurosurgery* (2006).
6. Hecht N, Woitzik J, König S, Horn P, Vajkoczy P. Laser speckle imaging allows real-time intraoperative blood flow assessment during neurosurgical procedures. *J Cereb Blood Flow Metab*. (2013) 33:1000–7.
7. Woitzik J, Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Intraoperative control of extracranial–intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. *J Neurosurg*. (2005) 102:692–8.
8. Yanaka K, Fujita K, Noguchi S, Matsumaru Y, Asakawa

- H, Anno I, et al. Intraoperative angiographic assessment of graft patency during extracranial-intracranial bypass procedures. *Neurol Medico Chir.* (2003) 43:509-13.
9. Narducci A, Onken J, Czabanka M, Hecht N, Vajkoczy P. Fluorescein videoangiography during extracranial-to-intracranial bypass surgery: preliminary results. *Acta Neurochir.* (2018) 160:767-74.
 10. Van Cader TC. History of ophthalmic photography. *J Ophthalmic Photogr.* (1978) 1:7-9.
 11. Norton EW, Gutman F. Diabetic retinopathy studied by fluorescein angiography. *Ophthalmologica.* (1965) 150:5-17.
 12. Russell RR, Ffytche T, Sanders M. A study of retinal vascular occlusion using fluorescein angiography. *Lancet.* (1966) 288:821-5. 10.1016/S0140-6736(66)92254-9
 13. Moore GE, Peyton WT, French LA, Walker WW. The clinical use of fluorescein in neurosurgery: the localization of brain tumors. *J Neurosurg.* (1948) 5:392-8.
 14. Moore GE. Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissues. *Science.* (1947) 106:130-1.
 15. Feindel W, Yamamoto YL, Hodge CP. Intracarotid fluorescein angiography: a new method for examination of the epicerebral circulation in man. *Can Med Assoc J.* (1967) 96:1.
 16. Feindel W, Yamamoto YL, Hodge CP. Red cerebral veins and the cerebral steal syndrome: Evidence from fluorescein angiography and microregional blood flow by radioisotopes during excision of an angioma. *J Neurosurg.* (1971) 35:167-79.
 17. Zipfel GJ. Clipping of neurosurgical aneurysms: the dye is cast. *J Neurosurg.* (2015) 122:616-7.
 18. Kakucs C, Florian AI, Ungureanu G, Florian SI. Fluorescein angiography in intracranial aneurysm surgery: a helpful method to evaluate the security of clipping and observe blood flow. *World Neurosurg.* (2017) 105:406.
 19. Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA. Technical principles and neurosurgical applications of fluorescein fluorescence using a microscope-integrated fluorescence module. *Acta Neurochir.* (2013) 155:701
 20. Ichikawa T, Suzuki K, Watanabe Y. Intra-arterial fluorescence angiography with injection of fluorescein sodium from the superficial temporal artery during aneurysm surgery: technical notes. *Neurol Med Chir.* (2014) 54:490-496
 21. Lane BC, Cohen-Gadol AA. A prospective study of microscope-integrated intraoperative fluorescein videoangiography during arteriovenous malformation surgery: preliminary results. *Neurosurg Focus.* (2014) 36:E15. 10.3171/2013.11.FOCUS13483

A RARE CASE OF APOPLECTIC LEIOMYOMAS OF THE UTERUS

Nikoloska Katerina¹, Gjoreska Malahova Iva¹, Tofilovska Valentina¹, Zlateska Sofija¹, Okleska Angela²

¹University Clinic of Gynaecology and Obstetrics, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia

²General Hospital, Prilep, Republic of North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 142-143

ABSTRACT

Uterine leiomyomas result in masses associated with a variety of gynecologic problems, the most prominent are the asymptomatic pelvic mass and abnormal vaginal bleeding. Uterine leiomyomas are usually spherical masses of tissue that can vary from a few millimeters to many centimeters in diameter. Surgery has been the mainstay of fibroid treatment, and various minimally invasive procedures have been developed in addition to hysterectomy and abdominal myomectomy. New research into the basic biology of these neoplasms may add new treatment options for the future as the role of growth factors and genetic mutations in these tumors are better understood [1].

Keywords : Uterine Leiomyoma, Treatment, Hysterectomy.

INTRODUCTION

Fibroids are clearly delineated benign tumors of the smooth muscle tissue of the uterus that constitute a group of the most important benign tumors of this organ. They occur most frequently between the ages of 35 and 50, in about 35 to 40 percent of women, and by some authors as many as 75 percent. Significant factors for the occurrence of myomas are: heredity, race and constitution. Histological types of fibroids: Cellular fibroids, Hemorrhagic cellular myoma or apoplectic myoma, Atypical fibroids, Epithelioid fibroids, Vascular leiomyoma [2].

CASE PRESENTATION

A case of a 43 years old patient with a past history of two spontaneous births. Her PAP smear was normal . Preoperative ultrasound showed a large myoma with dimensions of 7x7 cm and several smaller ones. Chest X-ray was normal. Blood analysis, preoperative preparation and anesthesiology preoperative preparations were made by the standard protocol.

In May 2024 the patient underwent abdominal hysterectomy with bilateral salpingectomy without bilateral oophorectomy. Histopathologically, after thorough processing microscopic examination of the

specimens showed a pattern of leiomyomas with zones of ischemic necrosis and hyaline. Microscopically, there is no detectable cellular atypia or even mitotic activity. Its blood vessels are dilated and congested. After 5th postoperative day the patient left our clinic with a given advice for regular gynecological examinations.

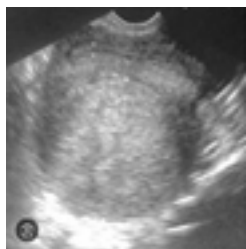


Figure 1- ultrasound image of the uterine myoma prior to surgery



Figure 2- surgical procedure

DISCUSSION

Uterine corpus apoplectic leiomyoma is a rare condition involving a type of benign tumor known as a leiomyoma, or fibroid, within the muscular wall of the uterus. Characteristics for them are central zone of hemorrhage and necrosis with increased mitotic activity in its periphery or myxoid changes (zonation phenomenon).

“Apoplectic” refers to sudden bleeding or hemorrhage within the fibroid, which can lead to acute symptoms. While leiomyomas are common, the apoplectic variant is less frequently encountered and can present unique challenges in diagnosis and management [3].

Apoplectic leiomyoma is a distinctive smooth muscle tumors usually occurring in women either taking oral contraceptives, currently pregnant or recently postpartum. The incidence of apoplectic leiomyoma is not well documented because it is a rare complication of uterine fibroids. However, some studies suggest that

hemorrhagic or red degeneration occurs in about 3-8 % of uterine fibroids, most commonly during pregnancy due to increased blood supply to the uterus. In non pregnant women apoplectic changes in fibroids are even less common and are usually associated with vascular compromise, such as torsion of a pedunculated fibroid or rapid fibroid growth.

CONCLUSION

Variants of leiomyomas were relatively rare, but it is important to differentiate them from malignant neoplasms of the myometrium, as they have good prognosis. Tumor size, nature of margin, presence or absence of vascular invasion, coagulative necrosis, cytological atypia are most important histological features for differentiation. Apoplectic leiomyoma can be alarming for pathologists because they may have characteristic generally considered as of leiomyosarcomas. The major differences with leiomyosarcoma are that apoplectic leiomyoma are generally small, often multiple, and have discrete areas of hemorrhage and little or no atypia. Also, their mitotic activity is confined to a narrow zone adjacent to the hemorrhage. To expand our knowledge of leiomyomas, we need further research to identify predisposing genetic factors for potential use to better target preventive care [4,5].

REFERENCE

1. Neuwirth, R, Moritz, J, Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10007 [1].
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of diseases. 5th edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994 [2].
3. Alran L, Rychlik A, Croce S. Leiomyoma-general. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathology-outlines.com/topic/uterusleiomyoma.html>. Accessed February 2nd, 2025 [3].
4. Simon JA, Catherino W, Segars JH, Blakesley RE, Chan A, Sniukiene V, Al-Hendy A. Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):431-439 [4].
5. Manjula K, Kadam Satyanarayana Rao, Chandrasekhar HR. Variants of Leiomyoma: Histomorphological Study of Tumors of Myometrium, *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, May-August 2011;3(2):89-92 [5].

MIXED LARGE CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA AND ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF THE ENDOMETRIUM METASTATIC TO THE LEFT FOOT: A CASE REPORT

Vjollca Skenderi Nezir¹, Aleksandra Nikolovska², Vesna Kolevska³

¹Clinical Hospital Tetovo-Oncology department

²Clinical Hospital Tetovo-Department of pathophysiology

³Clinical Hospital Tetovo-Oncology department

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 144-146

ABSTRACT

Endometrial cancer is one of the most common cancers in females worldwide and accounts for 7% of new cancer diagnoses and 4% of cancer deaths [1, 2]. Although the most common subtypes of endometrial cancer are endometrioid and serous carcinomas, several rare pathological types have been identified in recent years. Endometrial neuroendocrine carcinoma (NEC) is a rare type of endometrial cancer that originates from endocrine cells in the neural ectoderm, neural crest, and neural endoderm [3]. It is characterized by high invasive and metastatic potential. Endometrial NEC is generally considered more aggressive than other types of endometrial carcinoma. A previous retrospective study from the National Cancer Database (NCDB) showed that patients with endometrial NEC had a worse prognosis than those with endometrioid endometrial carcinoma, with a hazard ratio (HR) of death of 2.32 (95% CI, 1.88–2.88). Early lymphatic and hematogenous spread leads to metastases, most commonly to the lymph nodes, with reports of distant metastases to the lungs and brain. Here, we present a rare case of neuroendocrine cancer of the endometrium with metastases to the left calcaneus. However, due to its rarity, there are currently no guidelines or consensus for the management of endometrial NEC. Key words: Endometrial neuroendocrine carcinoma (NEC), distant metastases

INTRODUCTION

Endometrial cancer is one of the most common cancers in females worldwide, accounting for 7% of new cancer diagnoses and 4% of cancer deaths. Although the most common subtypes of endometrial cancer are endometrioid and serous carcinomas, several rare pathological types have been identified in recent years. Endometrial neuroendocrine carcinoma (NEC) is a rare type of endometrial cancer that originates from endocrine cells in the neural ectoderm, neural crest, and neural endoderm, and is characterized by high invasive

and metastatic potential. Endometrial NEC, also known as endometrial high-grade neuroendocrine neoplasm (NEN), accounts for less than 1% of all endometrial cancers. NENs can occur in various organs and are frequently observed in the gastrointestinal tract (62–70%), followed by the lungs (25%). The World Health Organization (WHO) proposed a comprehensive classification system for NENs based on the degree of cell differentiation, aiming to standardize their classification. In summary, NENs are divided into two groups: low-grade NENs and high-grade NENs. The former includes neuroendocrine tumors (NETs), such as typical

carcinoids and atypical carcinoid tumors, which are rarely observed in the endometrium. The latter comprises highly aggressive neoplasms known as neuroendocrine carcinomas, which include small-cell neuroendocrine carcinomas and large-cell neuroendocrine carcinomas. Endometrial NEC is generally considered more aggressive than other types of endometrial carcinoma. A previous retrospective study from the National Cancer Database (NCDB) demonstrated that patients with endometrial NEC had a worse prognosis compared to those with endometrioid endometrial carcinoma, yielding a hazard ratio (HR) of death of 2.32 (95% CI, 1.88–2.88). Furthermore, large-cell neuroendocrine carcinoma has been found to have a greater risk of distant metastasis compared to small-cell neuroendocrine carcinoma. Early lymphatic and hematogenous spread leads to metastases, most commonly to the lymph nodes, with reports of distant metastases to the lungs and brain. Here we present a rare case of neuroendocrine cancer of the endometrium with metastases to the left calcaneus. However, due to its rarity, there are currently no guidelines or consensus for the management of endometrial NEC. Although two large studies have summarized the clinicopathologic characteristics and prognosis of endometrial NEC using the SEER database and the National Cancer Database (NCDB), additional cases are needed to better define the therapy and prognosis of endometrial NEC.

CASE REPORT

The patient is a 59-year-old female with one childbirth who initially presented with a history of postmenopausal bleeding, for which endometrial sampling revealed uterine carcinoma. Subsequently, she underwent surgery where hysterectomy (HTA) and bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) were performed. Histopathological analysis confirmed mixed large cell neuroendocrine carcinoma and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium (pTNM= pT2 pNx G3 L1 V1 NG3 ST.II). Because of the stage, the patient underwent oncological treatment. She received four courses of chemotherapy: Taxol/Carboplatin protocol, along with external beam radiation therapy (EBRT) and brachytherapy (from 13/11/2020 to 2/4/2021).

Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest, abdomen, and pelvis showed two retroperitoneal lymph nodes measuring 12 mm and 24 mm, which were suspicious for metastasis (MS) on 17/06/2021; other sites were clear. A PET CT performed on 21/07/2021 showed

the same retroperitoneal lymph nodes with malignant characteristics (Fig 1). For this reason, palliative radiotherapy of the para-aortic region was performed on 18/10/2021. The patient was stable, so she was placed on regular follow-up after three months.

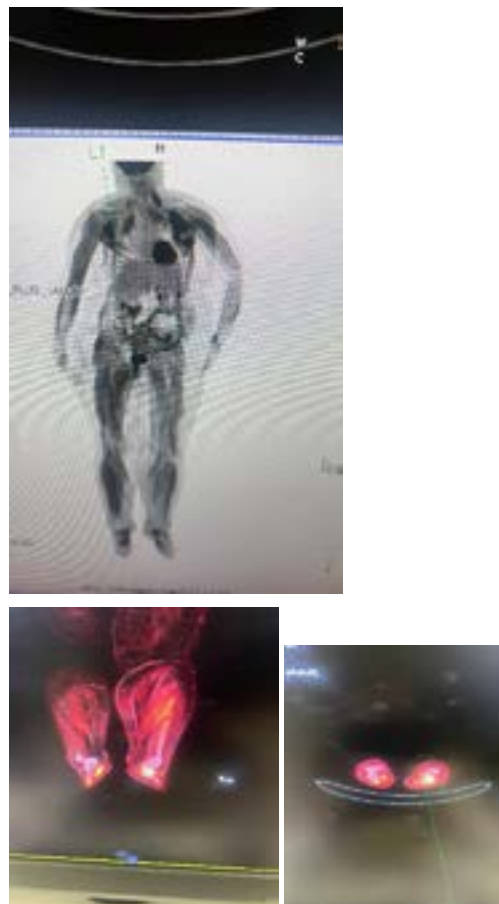


Fig.1

Immunohistochemistry analysis of our patient was significant for MMR proficiency. The patient's follow-ups from 2022 to 2023 were stable, without evidence of metastasis or recurrence. Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest, abdomen, and pelvis were performed. The tumor marker Ca125 was stable, vaginal samples were clear, and abdominal ultrasonography was clear as well. In June 2024, the patient complained of itching in the left foot and difficulty moving. A PET CT showed a lytic lesion on the left calcaneus without destruction of the cortex, while other parts of the body were clear. A bone scan with Tc-99 was suggested. The bone scan (812 MBq 99mTc-MDP) and SPECT/CT showed SUVmax=7.7, d=32mm, and the result was suspicious for metastasis (Fig 2). On 24/09/2024, a transthoracic CT-guided biopsy was performed, and the histopathological result indicated a metastatic deposit from a primary

tumor in the calcaneus. After an MRI of the left calcaneus, surgery was performed on 16/11/2024, which involved trepanation, curettage, biopsy, cauterization, and application of MMA to the calcaneus.

Initially, after surgery, due to the high hormone receptor positivity of the tumor, hormone therapy in combination with bisphosphonates was administered. Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest, abdomen, and pelvis on 16/12/2024 showed metastatic deposits in the liver and retroperitoneum. Consequently, it was decided to discontinue the hormone therapy and initiate a new chemotherapy regimen consisting of Taxol and Carboplatin on a three-week schedule, in combination with bisphosphonates. The patient tolerated the therapy well.

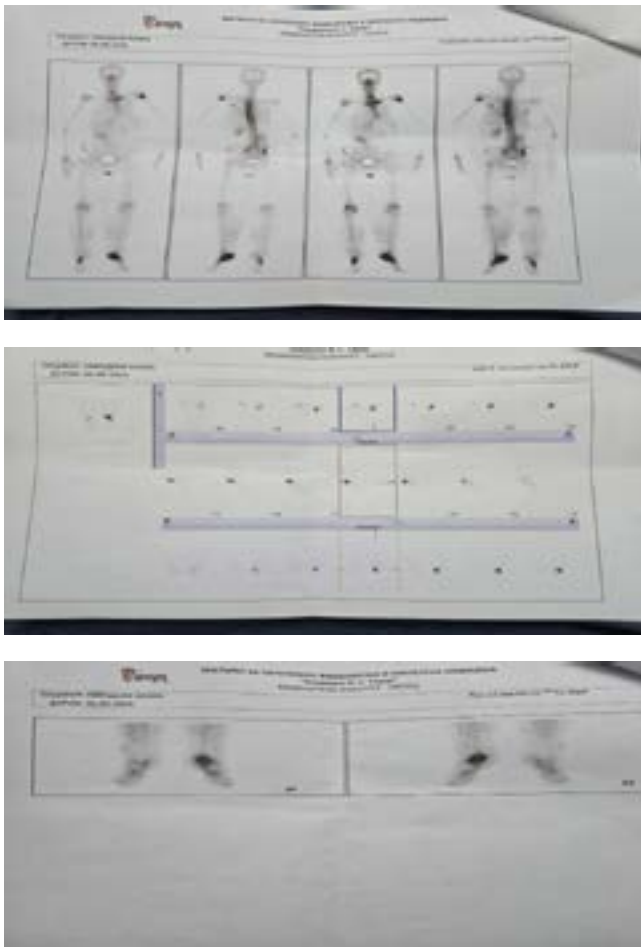


Fig 2

CONCLUSION

Endometrial NEC is generally considered to be more aggressive than other types of endometrial carcinoma. Patients with NEC have a worse prognosis compared to those with endometrioid endometrial carcinoma, with a hazard ratio (HR) of death of 2.32 (95% CI, 1.88–2.88). Additionally, large-cell neuroendocrine carcinoma has been found to have a greater risk of distant metastasis than small-cell neuroendocrine carcinoma. Endometrial NEC, also known as endometrial high-grade neuroendocrine neoplasm (NEN), accounts for less than 1% of all endometrial cancers. Early lymphatic and hematogenous spread leads to metastases, most commonly to the lymph nodes, with reports of distant metastases to the lungs and brain; they can also metastasize to bones. Here, we present a rare case of mixed neuroendocrine cancer and endometrial adenocarcinoma with metastases to the left calcaneus. Preoperative diagnosis of these tumors is challenging. The primary approach for managing endometrial NEC can be a multimodal treatment centered around surgery.

REFERENCES

1. Zhang J, Pang L. Primary neuroendocrine tumors of the endometrium: management and outcomes. *Front Oncol.* 2022;12:921615.
2. Liu X, Tian Y, Yan S, Fu H, Si L, Lai T, Mao M, Wang Q, Bai J, Li H, Guo R. Neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a retrospective analysis of data from a single center. *BMC Cancer.* 2024;24:636.
3. Howitt B.E., Kelly P., McCluggage W.G. Pathology of neuroendocrine tumors of the female genital tract. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(9): doi: 10.1007/s11912-017-0617-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
4. Matsumoto K. Clinicopathologic features, treatment, prognosis, and prognostic factors of neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a retrospective analysis of 42 cases from the Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(6):e103. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e103. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

NJË RAST ME PERFORIM IDIOPATIK TË SEPTUMIT TË HUNDËS I DIAGNOSTIKUAR INTRAOPERATIVOISHT

Orana I.¹, Dika A.¹, Hamzai E.¹, Memeti M.², Rexhepi M.²

¹Klinika universitare e Kirurgjise plastike dhe rekonstruktive, Universiteti “Shën Kirili dhe Metodi”, Shkup, R.e Maqedonisë së Veriut

²Universiteti “Shën Kirili dhe Metodi”, Shkup, R. e Maqedonisë së Veriut

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 147-150

ABSTRAKTI

Hyrje: Perforimi i septumit nënkupton defekt të plotë të kësaj strukture të hundës, dy shtresat anësore të të cilës përbëhen nga mukoza ndërsa pjesa e brendshme e tij nga kërci ose kocka. Shkaku më i shpeshtë i perforimit të septumit është jatrogjenik, gjë që ndodh gjatë ndërhyrjeve kirurgjikale që më së shpeshti kanë të bëjnë me deviacionet e septumit. Shkaqe të tjera përfshijnë traumën, marrjen e drogave përmes hundës (kokaina), kancerin, infeksionet, etj. Në të shumtën e rasteve preket pjesa e përparme e septumit e përbërë nga kërci.

Raportim rasti: Pacientja femër, 25 vjeçe, pa sëmundje tjera shoqëruese, me analiza në kufij të normales, vjen per operacion estetik të hundës, pa probleme në frymemarrje dhe simptoma tjera shoqëruese. Gjatë ndërhyrjes kirurgjikale vizualizohet prania e perforimit të septumit në pjesën e përparme kërcore të tij me diameter rreth 8 mm. Pacientja nuk ka dijeni për praninë e perforimit. Një gjë e tillë nuk është evidentuar në raportin e radiologut për CT-në e bërë ndërsa fibroskopia e hundës para operacionit nuk është bërë.

Diskutimi: Perforimi i septumit të hundës mund të jetë simptomatik dhe të mos shkaktojë shqetësime në rastet kur është me përmasa të vogla, por në perforimet me përmasa të mëdha mund të pengojë frymëmarrjen normale dhe të jetë mjaft shqetësues. Perforimet e vogla asimptomatike nuk ka nevojë të korigjohen. Korigjimi i perforimeve me përmasa të mëdha është një sfidë e vështirë. Konstatimi i perforimeve të lindura shpesh është i vështirë për shkak të pamundësisë së diagnostikimit të tyre në lindje. Konstatimi i tyre i mëvonshëm bën që zakonisht ato të cilësohen si perforime idiopatike.

Konkluzioni: Zbulimi i pranisë së perforimeve të septumit të hundës duhet të jetë pjesë e qëllimit të ekzaminimeve të bërë paraoperatore. Perforimi mund të diagnostikohet me tomografi të kompjuterizuar/rezonancë magnetike ose me fibroskopi paraoperatore të hundës. Kjo ka rëndësi edhe për diagnostikimin e saktë preoperator të gjendjes së pacientit por edhe për arsye mjekoligjore, për të shmangur akuzat se operacioni i bërë ka qenë shkak i perforimit.

HYRJE

Septumi përbëhet nga kërci septal në pjesën e përparshme, e cila nga pas ka laminën perpendikulare të kockës etmoidale, ndërsa pas dhe poshtë kockën e vomerit. Në përbërje të septumit, në bazën e tij hyjnë edhe kreshtat e kockës maksillare dhe të asaj palatine. Kërci dhe kockat e septumit janë të mbuluara nga të dy anët me mukozë.

Septumi i hundës është struktura që e ndan hapësirën e hundës në dy pjesë dhe e ndalon kalimin e ajrit nga njëra anë tek ana tjetër e hundës. Që të ndodhë perforimi i septumit duhet të ketë defekt indor të plotë në të tre këto shtresa të septumit: si shtesës kërcoro-kockore në mes ashtu edhe të mukozës në të dy anët e septumit.

Perforimi i septumit të hundës paraqet një vrimë në

septum e cila shkakton komunikim në mes dy hapësirave të hundës. Për nga madhësia ata mund të jenë të vogla (më pak se 1 cm), të mesme (1 - 2 cm) dhe të mëdha (mbi 2 cm).

Shkaktarët më të shpeshtë të perforimit të hundës janë: ndërhyrjet kirurgjikale të hundës (në radhë të parë ndërhyrjet në septum), traumat, infeksionet, përdorimi i dekongestantëve dhe kortikosteroideve si spreje, narkotikët si kokaina, traumat, sëmundjet infektive specifike si sifilizi dhe tuberkulozi, sarkoidoza, sëmundje autoimune siç është granulomatoza Wegener, rastet kongjenitale etj. Simptomët e perforimit të septumit janë të ndryshme tek pacient të ndryshëm dhe variojnë varësisht nga madhësia e vrimës së perforimit. Ka raste kur pacientet janë asimptomatikë, por simptomët më të shpeshta të perforimit të septumit të hundës janë: fishkëllime nëpër hundë, dhimbje, formimi i krustave, gjakderdhje nga hunda, kruarja e hundës, ndjenja e bllokimit të hundës edhe pse kalimi është i lirë, erë e keqe, rrjedhje nga hunda, dhimbja e kokës, dhimbjet në hundë, etj. Shpesh zbulimi është rastësor dhe pacienti nuk ka dijeni për praninë e perforimit. Evidentimi i perforimit të septumit të hundës zakonisht bëhet me tomografi të kompjuterizuar ose rezonancë magnetike të sinuseve paranasalë ose me ekzaminim fibroskopik të hundës.

RAPORTIM RASTI

Pacientja 25 vjeçe, paraqitet për intervenim kirurgjikal estetik të hundës për shkak të pakënaqesisë me pamjen e hundës dhe kërkesës për korrigjimin estetik të saj. Në pranim ajo nuk referon për probleme të frymëmarrjes. Rezultatet e analizave të gjakut janë brenda vlerave normaie, ndërsa rentgeni i mushkërive është pa veçori patologjike. Në raportin e incizimit paraoperator me tomografi të kompjuterizuar të sinuseve paranasalë nuk përshkruhet ndonjë problem strukturor që ka të bëjë me hundën.

Pacientja i nënshtrohet intervenimit kirurgjik me anestezion të përgjithshëm. Ndërhyrja realizohet me metodën e hapur të rinoplastikës. Fillimisht aplikohet anestetik lokal Lidocaine 1% me adrenalini 1:100 000. Pastaj bëhen incizione të brendshme të kolumelës së hundës dhe incizione për ekspozimin e pjesëve kërcore laterale. Bëhet skeletonizimi i hundës duke mos i dëtuuar strukturat kartilaginozë dhe kockore të majës dhe të kurrizit të hundës. Gjatë eksplorimit të kavitetit nasal, duke bërë zgjerim me spekulum, në mesin e kërcit të përparë të hundës, më shumë nga pjesa e poshtme e tij,

evidentohet prania e një defekti indor të plotë të septumit me formë rrethore dhe diametër rreth 8 mm (Foto. 1, 2 dhe 3). Për shkak se dimensionet e defektit të septumit i takojnë grupit të perforimeve të vogla si dhe mungesa e simptomave dhe ankesës së pacientes në frymëmarrje nuk u pa e nevojshme të bëhet mbyllja e defektit. Intervenimi vazhdoi me hapat e mëtejshëm duke bërë heqjen e kurrizit të hundës, bëhet osteotomi laterale dhe modelim i majës së hundës duke bërë qepjen e strukturave me suture të paabsorbueshme polipropilene 5/0 ose suture të absorbueshme acid poliglitolik 5/0. Në fund bëhet tamponim me gaza vazeline, vendosen flasterë si dhe bëhet imobilizim i kockave të thyera me pllakë plastike. Operacioni dhe ecuria postoperative kaluan mirë dhe pa komplikime. Pacientja lëshohet në shtëpi të nesërmen. Tamponat me garza vazeline hiqen ditën e dytë postoperative ndërsa ditën e tetë postoperative hiqen penjtë, flasterët dhe pllaka e plastikës. Në rishikimin postoperator të CD-së së tomografisë së kompjuterizuar të bërë para operacionit vihet re prania e një perforimi të septumit, i cili nuk është përshkruar në raportin e tomografisë para operacionit.



Foto 1



Foto 2



Foto 3

DISKUTIM

Perforimi i septumit të hundës është një gjendje që nuk duhet neglizhuar. Ai mund të jetë asimptomatik dhe të mos shkaktojë shqetësime në rastet kur është me përmasa të vogla, por në perforimet me përmasa të mëdha mund të pengojë frymëmarrjen normale dhe të jetë mjaft shqetësues. Perforimet e vogla asimptomatike nuk ka nevojë të korigjohen. Perforimet e septumit të hundës, varësisht nga madhësia e tyre, mund të trajtohen në mënyrë konzervative ose kirurgjike. Korigjimi i perforimeve me përmasa të mëdha është një sfidë e vështirë. Zbulimi i perforimit të hundës zakonisht bëhet me tomografi të kompjuterizuar ose rezonancë magnetike të sinuseve paranasalë, pas ndërhyrjeve operatore, ose me ekzaminim fibroskopik të hundës. Shpesh zbulimi është rastësor dhe pacienti nuk ka dijeni për praninë e perforimit. Konstatimi i perforimeve të lindura është i vështirë për shkak të pamundësisë së diagnostikimit të tyre në lindje, prandaj është pothuajse e pamundur që për një perforim të thuhet se është i lindur. Konstatimi i tyre i mëvonshëm bën që zakonisht ato të cilësohen si perforime idiopatike, në rastet me pamundësi të konfirmimit të një etiologjie me natyrë tjetër dhe as të diagnostikimit të tyre në lindje. Një rast i tillë është edhe rasti ynë, ku pacientja nuk kishte fare dijeni për praninë e perforimit të septumit e as nuk referonte për mundësinë e veprimit të ndonjë prej shkaktarëve të njohur që mund të rezultojnë me perforim të septumit hundës.

PËRFUNDIM

Çdo kirurg plastik ose otorinolaringolog, para çdo ndërhyrje kirurgjikale në hundë, duhet të jetë në dijeni të mundësisë së pranisë së perforimit të septumit të hundës. Ai mund të jetë i pranishëm edhe në rastet pa simptoma apo shqetësime nga pacienti. Për këtë arsye ekzaminimi i kujdesshëm me fibroskopi të hundës dhe/ose tomografia e kompjuterizuar ose rezonanca magnetike e sinuseve paranasalë, në të cilat ekspozohet edhe hunda, duhet të jetë i domosdoshëm. Analizimi i kujdesshëm i rezultateve është me rëndësi për të vënë re perforimet e përmasave të vogla. Evidentimi i pranisë eventuale të perforimit të hundës është i rëndësishëm jo vetëm për të përcaktuar saktë diagnozën dhe gjendjen klinike të pacientit por edhe për t'i dokumentuar rastet e tilla me qëllim shmangjen e mëvonshme të ankesave të pacientit që mund ta akuzojë kirurgun për shkaktim të perforimit gjatë operacionit apo rastet e ndryshme mjekoligjore që mund të përfundojnë në gjykatë. Kjo është e rëndësishme jo vetëm në rastet

kur pacienti para operacionit nuk ka dijeni ose nuk ka simptome për praninë e perforimit por edhe në rastet me prani të problemeve të hundës, sidomos problemeve të frymëmarrjes, tek pacientët e operuar paraprakisht nga kirurgë të tjerë, por ku prania e perforimit të septumit, qoftë paraprakisht prezent, qoftë i shkaktuar më pas nga operacioni i tyre, nuk është e dokumentuar.

REFERENCAT

1. Quinn JG, Bonaparte JP, Kilty SJ. Postoperative management in the prevention of complications after septoplasty: a systematic review. *Laryngoscope*. 2013 Jun;123(6):1328-33. [PubMed]
2. Marieb, E., & Hoehn, K. (2022). *Human Anatomy and Physiology, Global Edition*. (12th ed.). Pearson Education, Limited.
3. Gold M, Boyack I, Caputo N, Pearlman A. Imaging prevalence of nasal septal perforation in an urban population. *Clin Imaging*. 2017;43:80-82. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.02.002
4. Gunter JP, Rohrich RJ, Adams WP, editors. *Dallas rhinoplasty: nasal surgery by the masters*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2002.
5. George WF, Eugene BK. Nonsurgical closure of nasal septal perforations. *Arch Otolaryngol* 1979;105:6-8.
6. Goodman WS, Stelzow VV. The surgical closure of nasal septal perforations. *Laryngoscope* 1982;92:121-4.
7. Rhyoo C, Kim H. An experimental study on reconstruction of septal perforation using nasal periosteum in rabbits. *Korean J Otolaryngol* 1989;32:1046-54.
8. Karlan MS, Ossoff RH, Sisson GA. A compendium of intranasal flap. *Laryngoscope* 1982;92:774-82.

PULMONARY THROMBOEMBOLISM AND DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) IN A PATIENT WITH MORBUS CROHN—A CASE REPORT

A.Dobjani, F. Deari, K. Kercishta, I. Bogevska, D.Petkoska.

University Clinic of Cardiology, University Clinic of Gastroenterology, Skopje.

Medicus 2025, Vol. 30 (1): 151-155

ABSTRACT

Background: Crohn's disease is a type of inflammatory bowel disease, a multisystem disorder with gastrointestinal tract involvement. These patients have a 3-4 times higher risk for thromboembolic events compared to the normal population. The mortality in patients with Crohn's disease who develop deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism is about 15%, and the recurrence of a deep vein thrombosis episode is high (2.5-fold higher than in non-inflammatory bowel disease patients). This case report describes a female patient with known Crohn's disease who developed recurrent deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism.

Aim: To describe the importance of early diagnosis and management of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with Crohn's disease.

Case report: In this case report, a 67-year-old woman presented to our emergency department with syncope, dyspnea and bilateral leg swelling with a history of arterial hypertension and prior deep vein thrombosis. She also had Crohn's disease. Laboratory analysis showed elevated values of Troponin, d-dimer, the assessed sPESI score was >1, classifying the patient into the high-risk for pulmonary embolism. Echocardiography showed a D-shaped left ventricle, McConnell's sign, and echocardiographic signs of increased pulmonary arterial systolic pressure and decreased right ventricular contractility assessed by tricuspid annular plane systolic excursion. After the echocardiographic examination, we suspected the presence of acute PE and confirmed the diagnosis using contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest. The patient was admitted to the intensive care unit. The patient was unstable hemodynamically and was treated with fibrinolytic and anticoagulation therapy. Doppler ultrasonography of the lower extremities revealed a bilateral occlusive popliteal thrombus. Repeat blood gas analysis was essentially normal, and D-dimer levels decreased significantly. On the sixth hospital day, the patient was treated with rivaroxaban 15 mg twice daily for the first 21 days, then 20 mg once daily. She was discharged with normalized right ventricle function and regression of the pulmonary hypertension.

Conclusion: Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism are very frequent in patients with inflammatory bowel disease, and it's very important to be suspected because early diagnosis could save patients lives. Thrombolytic therapy for massive thrombus is indicated, and prophylactic long-term anticoagulation in patients (balanced with the bleeding risk) and placement of VCI filters should be considered.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a type of inflammatory bowel disease (IBD), a multisystem disorder with gastrointestinal tract involvement. This disease is usually characterized by specific features like chronic or nocturnal diarrhea,

abdominal pain, weight loss, and rectal bleeding. This disease can correlate with systemic and extra-intestinal complications. [1] In addition to gastrointestinal manifestations, Crohn's disease is increasingly recognized as a prothrombotic condition associated with a higher risk of venous thromboembolism (VTE), including deep

vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE). The exact etiology for the higher occurrence of thromboembolism in IBD and the specific association between them is yet unknown, though it seems that multiple acquired and inherited factors may be involved. Historically, in 1936, Bergen and Barker first reported arterial and venous thrombotic complications in UC patients. [2] After that, many other studies are done. The pathophysiology behind this hypercoagulable state is multifactorial, involving chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction, increased platelet activation, coagulation cascade activation, and immobility during active disease phases or hospitalization. These patients have a 3-4 times higher risk for thromboembolic events compared to the normal population. The mortality in patients with CD who develop DVT and PTE is about 15%, and the recurrence of a DVT episode is high (2.5-fold higher than in non-IBD patients). [3] Despite the recognized association, VTE remains underdiagnosed in IBD patients, often due to overlapping symptoms such as abdominal pain, dyspnea, or nonspecific systemic features, which may mask or delay the diagnosis.

CASE REPORT

A 67-year-old female presented to the emergency room with dyspnea and bilateral leg swelling and was hemodynamically unstable. She had a medical history of arterial hypertension, M.Crohn, previous DVT, and prior resectionem intestini ileii et coeci partial T L anastomosis. Laboratory findings revealed a high D-Dimer rate (40000 ng/ml), an aPTT of 29.7 sec, a troponin of 162 ng/l, and a kalium of 3.40 mmol/l. The assessed sPESI score was >1, classifying the patient into the high-risk for pulmonary embolism. We performed echocardiography to evaluate the cause of dyspnea. Echocardiography showed a D-shaped left ventricle (LV),(figure 1) McConnell's sign, and echocardiographic signs of increased pulmonary arterial systolic pressure and decreased right ventricular (RV) contractility assessed by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).(figure 2,3) After the echocardiographic examination, we suspected the presence of acute PE and confirmed the diagnosis using contrast enhanced computed tomography (CT) of the chest.

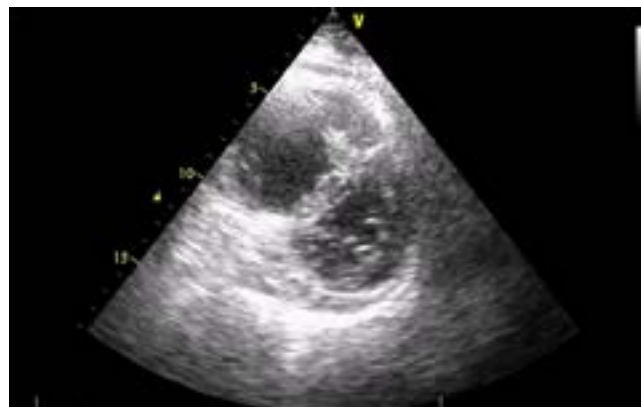


Fig 1

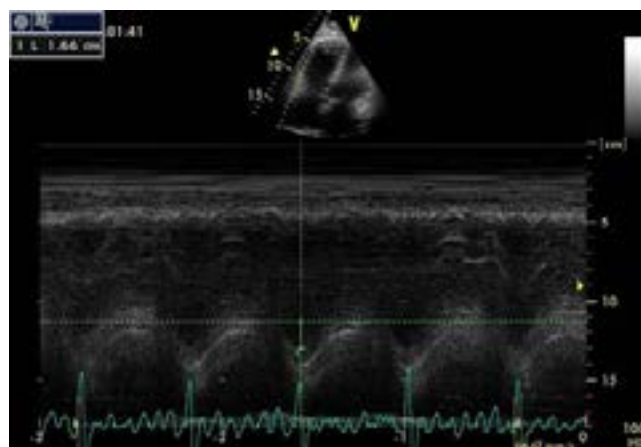


Fig 2

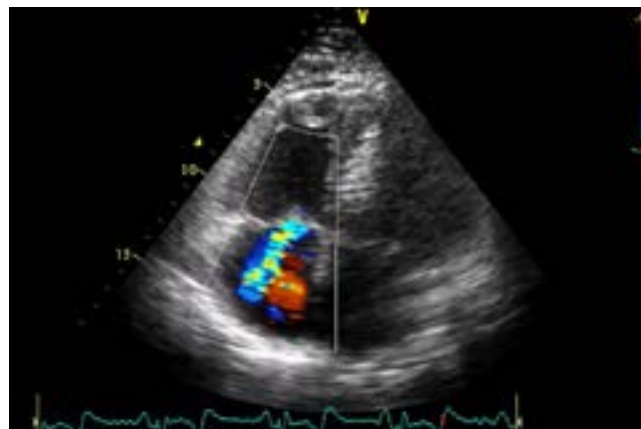


Fig 3

Pulmonary CT was performed and revealed massive pulmonary thromboembolism with riding thromb in the pulmonary truncus that extends into the right and left pulmonary artery.(figure 4,5) The CT result suggests overload of the right ventricle as a result of pulmonary hypertension.



Fig 4



Fig 5

Our patient was classified as high-risk, with hemodynamical instability, and thrombolysis was immediately performed. Because of a low level of aPTT, the patient was treated with subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin, Enoxaparin 1 mg/kg every 12 hours. Doppler ultrasonography of the lower extremities revealed a bilateral occlusive popliteal thrombus. Repeat blood gas analysis was essentially normal, and D-dimer levels

decreased significantly. On the sixth day of treatment, the patient was treated with rivaroxaban 15 mg twice daily for the first 21 days, then 20 mg once daily. Control echocardiography showed a significant reduction of RV size, reduced tricuspid regurgitation, and no thrombotic formations. One month later, during a follow-up visit, the patient reported no chest pain, dyspnea, or hemoptysis.

DISCUSSION

The association between thromboembolism and IBD was first described by Bargen and Barker in 1936 as a

rare extraintestinal manifestation [4]. Compared with an estimated incidence of 10/10,000 in the general population [5], the incidence of DVT or PE has been reported to be 40/10,000 person-years for Crohn's disease and 50/10,000 person-years for UC. [6] Widespread VTE can have significant mortality and morbidity. The management of thromboembolism in IBD patients includes primary prophylaxis of the first thromboembolic complication, treatment of a thromboembolic complication, and secondary prophylaxis of the recurrence of a thromboembolic complication. [7] However, there are no specific guidelines for the management of thrombotic events in patients with IBD. Consensus recommendations from international organizations support VTE prophylaxis for hospitalized patients with active IBD [8]. Patients with an active disease are at a high risk for thromboembolic events. Data from hospitalized general medical patients show that the risk of VTE is significantly reduced by prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) or fondaparinux. [9] There are some issues regarding anticoagulation of hospitalized IBD patients that need special consideration. One of them is rectal bleeding, a common symptom in these patients. Data derived from randomized trials have shown that thromboprophylaxis is safe in patients with IBD, with no significant difference in rates of major bleeding between those who do and do not receive thromboprophylaxis (0.26 vs. 0 per 1000 person-days, respectively), even when there is rectal bleeding during a flare. [10] [11] In hospitalized patients with IBD, we should take into consideration that hospitalization itself is an independent risk factor for VTEs and the fact that these patients may have additional risk factors for thrombosis like inflammation, catheters, etc. Anticoagulation prophylaxis is more feasible and cost-effective in clinical practice. [12] [13] Apart from the general measures and anticoagulation prophylaxis during hospitalization or post-operatively, clinicians should routinely assess IBD patients for cardiovascular risk (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, obesity, hyperhomocysteinemia, and positive family history), and preventive measures and/or treatment of these risk factors should be applied. The duration of anticoagulation after initial treatment for thromboembolism ranges from 3 months to lifelong, depending on the individual case. Although there are documented cases of first unprovoked VTEs in the absence of active disease, the risk for recurrence of VTEs is bigger in active disease IBD patients. That is why the duration of anticoagulation treatment must be continued

at least until clinical remission for this patient. In a recent decision analysis study [14], it is suggested that lifetime anticoagulation was more beneficial than time-limited anticoagulation after a first unprovoked VTE in the absence of active disease. It also recommends that in the case of VTE during a flare of the disease, time-limited anticoagulation with or without prophylaxis during subsequent flares would be a more suitable option. In general, LMWHs, vitamin K antagonists (VKAs; warfarin), or even the new direct oral anticoagulants (NOACs; rivaroxaban, dabigatran, apixaban, and edoxaban) can be used for the long-term treatment of TEs. For NOACs, new evidence from studies suggests that they have comparable efficacy to that of VKAs with a more favorable safety profile, but there is no direct evidence for their use in IBD patients yet [15] [16].

In patients with massive thrombus, thrombolytic therapy should be considered. Also, placement of VCI filters should be considered in patients with high bleeding risk [17]. Echocardiography is the most used imaging modality for evaluating and managing acute PE. Besides giving clues about other etiologies for chest pain or dyspnea, echocardiography can be used in the early risk stratification and impact management strategies in patients with acute PE and can be used to predict prognosis in these patients.

CONCLUSION

DVT and PE are very frequent in patients with IBD, and it's very important to be suspected because early diagnosis could save patients lives. Thrombolytic therapy for massive thrombus is indicated, and prophylactic long-term anticoagulation in patients (balanced with the bleeding risk) and placement of VCI filters should be considered.

REFERENCES

1. Tajdini M, Mirbagheri SA, Nikooie R, et al. Tissue hypoxia in the pathogenesis of ulcerative colitis: should we change all our beliefs? *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1487-8. [PubMed] [Google Scholar] ↑
2. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1936;58:17-31. [Google Scholar] ↑
3. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:723-729. [PubMed] [Google Scholar] ↑
4. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936;58:17-31. 10.1001/archinte.1936.00170110025002 [CrossRef] [Google Scholar] ↑
5. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107:4I-8. 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] ↑
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al.. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4. [PubMed] [Google Scholar] ↑
7. Dignass A, Lindsay J.O, Sturm A, Windsor A, Colombel J.F, Allez M et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management *J Crohn's Coli* [PubMed PMID: 23040451. Epub 2012/10/09. ↑
8. Geerts W.H, Bergqvist D, Pineo G.F, Heit J.A, Samama C.M, Lassen M.R. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) . ↑
9. Geerts W.H, Bergqvist D, Pineo G.F, Heit J.A, Samama C.M, Lassen M.R. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) . ↑
10. Chen J, Ran Z.H, Tong J.L, Xiao S.D. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Ther* 26 5 Sep 1 2007 653-663 .[PubMed PMID: 17697199. Epub 2007/08/19. eng] ↑
11. Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 ↑
12. Włodarczyk M, Sobolewska A, Fichna J, Wisniewska-Jarosinska M. Prevention and Therapeutic Strategies of Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Report of Three Cases. *Curr Drug Targets.* 2015;
13. Merrill A, Millham F. Increased risk of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pa-

- tients with inflammatory bowel disease: a study of National Surgical Quality Improvement Program patients. *Arch Surg*. 2012
14. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004 ↑
 15. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*.
 16. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. ↑
 17. Nguyen GC, Bernstein CN. Duration of anticoagulation for the management of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: a decision analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1486-1495. [PubMed] [Google Scholar] ↑
 18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-e494S. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] ↑
 19. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320-328. [PubMed] [Google Scholar] ↑
 20. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001
 21. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 ↑

UDHËZIME PËR AUTORËT

Këto të dhëna janë në pajtim me
"Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në
Revistat Biomjekësore"

Dokumentin komplet mund ta gjeni në www.icmje.org

Medicus është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revijale, punime profesionale, prezentime rasti, kumtesa të shkurtra, recensione librash, raporte nga tubime shkencore, letra dhe editoriale nga fusha e mjekësisë, stomatologjisë, farmakologjisë si dhe nga fusha tjera të përaferta biomjekësore.

Revista është organ i "Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë në Maqedoni."

Gjuha e botimeve është në Gjuhë Shqipe dhe Angleze (këshilli redaktues mund të vendosë nëse botimet do të jenë edhe në gjuhë tjera). Autorëve u kërkohet të lektorojnë dhe të redaktojnë 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

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 kerkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për kriteret e autorësisë, respektivisht "Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore", cilën mund ta gjeni në www.icmje.org.

Revista do të njoftojë pranimin e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t'ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t'u botuar në Medicus do të recensohen. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

INFORMATION FOR AUTHORS

These guidelines are in accordance with the
"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted
to Biomedical Journals"

(The complete document appears at www.icmje.org)

Medicus is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The Journal is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

The language of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following formate: Word for Windows, Times New Roman 12.

Manuscripts should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,
No 16, 1200 Tetovo,
Email: shmshm@live.com

The Journal allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria in so far as they apply. These can be found at www.icmje.org.

The Journal will acknowledge receipt of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board's decision.

Articles to be published in Medicus will be peer-reviewed. The editorial board will take into account the reviewer's comments and may then prompt the author for changes or further work.

<p>Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:</p>	<p>The number of pages (including tables and/or figures/ illustrations) is dependent upon the type of the article:</p>
<p>punim origjinal hulumtues –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;</p>	<p>original research paper - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;</p>
<p>punim profesional ose punim revyal – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;</p>	<p>professional or review paper - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;</p>
<p>prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.</p>	<p>case report or brief communication - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.</p>
<p>Letër redaksisë - deri 2 faqe</p>	<p>Leter up to 2 pages</p>
<p>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)</p>	<p>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)</p>
<p>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 perfundimi.</p>	<p>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.</p>
<p>Tabelat, figurat dhe legjendat (shihni Informacionet plotësuese për autorët)</p>	<p>Tables, figures and legends (see Additional Information for Authors)</p>
<p>Fjalët kyçe -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.</p>	<p>Three to five key words or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.</p>
<p>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).</p>	<p>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).</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.</p>	<p>The authors receive two copies of the relevant issue.</p>

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/përkrahja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

II. Faqja e dytë – abstrakti dhe fjalët kyçe: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat vrojtuese dhe analitike, pastaj, rezultatet/gjetjet përfundimtare (të dhënat dhe rëndësia e tyre statistikore, nëse është e mundur), dhe konkluzionet kryesore. Vini theksin mbi aspektet e reja dhe të rëndësishme të studimit apo vrojtimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyçe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshatshëm në MeSH përdisja terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

III. Faqja e tretë dhe të tjerat – teksti i plotë i artikullit: Teksti i plotë i artikujve hulumtues ose vrojtues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

1. Hyrja: Krijoni një kontekst apo prapavijë (trualli) 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 arsye të që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

2. Metodatat & Materialet: Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshatshme (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 vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përmbledhni shkurtimisht vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni 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 shkurtesave jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

4. Diskutimi: Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlidhimet 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 through-out a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:

Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. National service framework for coronary heart disease. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. *Pediatrica*, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; "të dhëna të 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. Formati i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografitë e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografitë e tyre nuk duhet të jenë të identifikuar, ato duhet të shoqërohen me lejen e shkruar nga ta për përdorimin e figurës. Format e lejuara janë në dispozicion nga redaksia.

Nëse fajllat e të dhënave janë shumë të mëdha për t'u dërguar me e-mail, rekomandohet dërgimi me CD në adresën tonë.

8. Legjendat për Ilustrimet (Figurat)

Legjenda e tabelës duhet të vendoset mbi tabelë. Referenca e një tabeleje, e cila është marrë nga ndonjë publikim tjetër, duhet të vendoset poshtë tabelës. (Është përgjegjësi e autorit të sigurojë lejen e ribotimit nga botuesit e atij botimi) Legjenda e figurës duhet të vendoset në fund të faqes. Referenca e figurës e marrë nga ndonjë tjetër publikim vendoset në fund të legjendës. (Leja e ribotimit duhet të sigurohet nga botuesi i këtij botimi).

Journal articles:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

Books and other monographs:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. National service framework for coronary heart disease. London: DoH, 2000.
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Osler AG. Complement: mechanisms and functions. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Avoid using as references abstracts; "unpublished data" and "personal communications". References to accepted but yet unpublished articles are allowed to be made, only if you note "in press".

6. Acknowledgements: You may wish to acknowledge people who have helped you. These can range from those who supported you with experimental techniques to those who read or offered advice on your final manuscript.

7. Data file format for illustrations (figures): JPG

If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure. Permission forms are available from the Editor.

If data files are too big for transmission as an Email attachment submission of a CD to our address is recommended.

8. Legends for Illustrations (Figures)

The legend of a table has to be placed above the table. The reference of a table, which has been taken from another publication, must be placed below the table. (It is the author's responsibility to obtain the permission of reproduction from the publishers of the publication.) Figure legends are to be placed at the end of the paper. The reference of a figure taken from another publication stands at the end of the legend. (Permission of reproduction must be obtained from the publishers of this publication).

