

## Original scientific paper

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

## Profesional paper

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

## Review

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

## Case report

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





# Medical Journal MEDICUS

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

## Original scientific paper

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

## Profesional paper

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

## Review

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

## Case report

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

## **Betimi i Hipokratit**

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

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

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

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

## **The Oath of Hippocrates**

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

*My colleagues will be my brothers.*

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

Medical Journal

# MEDICUS

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

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

**Kryeredaktori**

Prof. Dr. Nevzat Elezi

**Editor-in-Chief**

Nevzat Elezi, MD, PhD

**Redaktorët**

Prof. Dr. Omer Xhemaili, Zurich, Zvicër  
Prof. Dr. Florin Ramadani, Wels, Austri  
Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë  
Doc. Dr. Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

**Editors**

Omer Dzemaili, MD, PhD, Zurich, Switzerland  
Florin Ramadani, MD, PhD, Wels, Austria  
Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosovo  
Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

**Këshilli Redaktues**

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

**Editorial Board**

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

### **Bordi Këshillëdhënës**

Prof. dr. Shpëtim Telegrafi, Nju Jork, SHBA  
Prof. dr. Gëzim Boçari, Tiranë, Shqipëri  
Prof. dr. Donço Donev, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Isuf Dedushaj, Prishtinë, Kosovë  
Prof. Dr. Ramadan Jashari, Belgjikë  
Prof. Dr. Holger Tietzt, Gjermani  
Prof. Dr. Vjollca Meka-Sahatciu  
Prof. Dr. Milena Petrovska, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Sonja Bojaxhieva, Shkup, Maqedoni

### **Sekretariati i redaksisë**

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

### **Këshilli Botues**

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

### **Dizajni & Pamja**

Aleksandar Kostadinovski

### **Shtypur në**

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

### **Advisory Board**

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

### **Editorial Secretariat**

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

### **Editorial Council**

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

### **Design & Layout**

Aleksandar Kostadinovski

### **Printed in:**

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



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

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

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

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

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

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

## АБСТРАКТ

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

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

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

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

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

## ВОВЕД

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

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

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

## ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

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

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

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



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

## РЕЗУЛТАТИ

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Хистолошки наод  | Број на пациенти<br>Процентуална застапеност |
|------------------|----------------------------------------------|
| Глиобластома     | 12<br>66.67%                                 |
| Астроцитом       | 2<br>11.11%                                  |
| Олигодендроглиом | 2<br>11.11%                                  |
| Епендимом        | 1<br>5.55%                                   |
| Останати         | 1<br>5.55%                                   |

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

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

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

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

Присуството на резидуа/рецидив на малигно ткиво

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

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

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

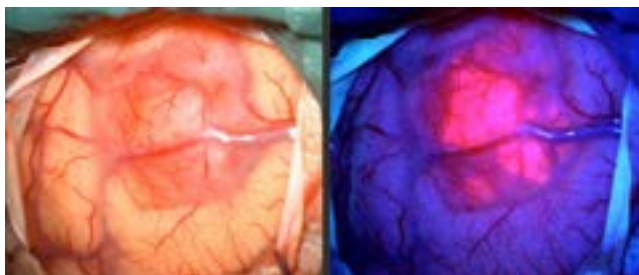
Добиените резултати од ретроспективната анализа укажуваат на фактот дека интраоперативното користење на натриум флуоресцин го подобрува постоперативниот исход кај пациенти оперирани од малигни тумори на голем мозок. Доказ за влијанието на натриум флуоресцинот врз позитивниот исход се помалиот број на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

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

## ДИСКУСИЈА

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

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



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

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

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

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



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

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

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



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



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



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

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

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

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



## ЗАКЛУЧОК

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

## ЛИТЕРАТУРА

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

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