

Original scientific paper

- 171 ASSOCIATION BETWEEN COMMON RISK FACTORS AND UNDIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PRIMARY HEALTH CARE IN NORTH MACEDONIA**
Darko Iliev¹, Petranka Mishevska¹, Katarina Stavrik¹, Natasha Ilieva¹, Nikola Orovcanec¹
- 179 ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА НЕУСПЕШЕН МЕДИКАМЕНТОЗЕН АБОРТУС СО МИФЕПРИСТОН И МИСОПРОСТОЛ И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА УТВРДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА УСПЕШНОСТ**
Ева Созовска Белчовска, Ирена Алексиска Палестиев, Јадранка Георгиевска
- 189 DETECTION OF MICROSATELLITE INSTABILITY AND COMPARISON OF MICROSATELLITE UNSTABLE WITH MICROSATELLITE STABLE TUMORS ACCORDING TO CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS**
Qemal Rushiti¹, Nikola Jankulovski¹, Rexhep Selmani¹, Svetozar Antovik¹, Gordana Petrushevska²
- 197 КЛИНИЧКО-БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО БОЛЕСТА НА ЦЕРЕБРАЛНИТЕ МАЛИ КРВНИ САДОВИ ШТО ДОВЕДУВА ДО КОГНИТИВНО НАРУШУВАЊЕ**
Ademi B.¹, Mexhiti F.¹, Aleksovski V.¹, Angelova A.¹, Velkov J.¹
- 205 ЕВАЛУАЦИЈА НА ИНТЕРИНЦИЗАЛНОТО РАСТОЈАНИЕ ПО ТРЕТМАН СО АРТРОЦЕНТЕЗА НА ТЕМПОРОМАНДИБУЛАНРИОТ ЗГЛОБ СО КОРТИКОСТЕРОИД ИЛИ ХИЈАЛУРОНСКА КИСЕЛИНА**
Весна Гошиќ Марковска¹, Јасмина Плунцевик Глигорска², Александра Бранко³, Виолета Гошиќ Кипријанова⁴, Мухамет Бајрами⁵

Profesional paper

- 212 КОЛОНСКИ АНГИОДИСПЛАЗИИ: НАШИ ИСКУСТВА**
Атип Рамадани¹, Мери Трајковска¹, Владимир Андреевски¹, Шкендије И. Адем², Цем Адем¹
- 219 ФЕКАЛЕН КАЛПРОТЕКТИН КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ НА ЦРЕВАТА**
Авди Муртезани¹, Ацо Костовски¹, Соња Бојадиева¹, Елена Симоновска¹, Арјета Рауфи²
- 225 MANIFESTATION OF LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES**
Elita Zylbeari-Masha^{1,2}, Gazmend Zylbeari^{1,2,3}, Art Zylbeari^{1,2,3}, Lutfi Zylbeari^{1,3}, Bistra Angelovska²
- 231 DIFFERENCES AND SIGNIFICANCE OF PATHOHISTOLOGICAL FINDINGS FROM CORE BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY IN PROSTATE CANCER PATIENTS**
Minev J², Ivčev J², B. Noveska-Petrovska^{4,5}, Izairi A^{1,2}, Markovski D^{1,3}
- 241 ПРЕВАЛЕНЦА НА ИРЕГУЛАРНИ ЕРИТРОЦИТНИ АНТИТЕЛА КАЈ ДАРИТЕЛИ НА КРВ-СПОРЕДБЕНА АНАЛИЗА**
Дритон Биљали, Тајјана Макаровска Бојадиева, Анита Божиновска Петковска, Арлинда Азизи Рушити
- 248 CONCENTRATION OF D-DIMERS AT WOMAN WITH NORMAL PREGNANCY**
Ismani Ekrem¹, Neceva Violeta¹, Sani Bajrami², Ilber Besimi², Nexhbedin Abazi²
- 253 EFFECT OF THE RECTUS SHEATH BLOCK ON POSTOPERATIVE QUALITY OF RECOVERY IN OPEN GYNECOLOGICAL SURGERY AS A PART OF MULTIMODAL ANESTHESIA - A RETROSPECTIVE CASE REVIEW**
Goran Mitreski^{1,2}, Marija Sholjakova², Nevena Laban Gucheva³, Valentina Mitreska⁴
- 262 УЛОГАТА НА ПРОСВЕТНИТЕ РАБОТНИЦИ ВО ПРОМОЦИЈАТА НА ИМУНИЗАЦИЈАТА: КВАЛИТАТИВНА АНАЛИЗА ВО УЧИЛИШТАТА ВО ОПШТИНА ТУТИН**
Митхат Еминовиќ^{1,2}, Назим Куртовиќ³, Шќепан Синановиќ², Марко Кими Милиќ²
- 268 ИКТЕРИ NEONATAL DHE KORTIKOSTEROIDËT ANTENATAL**
Sani Bajrami¹, Meral Rexhepi¹, Florin Besimi¹, Majlinda Azemi¹, Shpresa Hodai¹
- 272 ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILES OF DIARRHEAL PATHOGENS ISOLATED FROM HOSPITALIZED ADULT PATIENTS WITH ACUTE GASTROENTERITIS**
Osmani Lloga Arlinda¹, Eftimovski Georgi¹, Poposki Kostadin¹, Cvetanovska Marija¹, Milenković Zvonko¹
- 276 PËRCEPTIMET E PRINDËRVE RRETH IMUZINIMIT ME VAKSINËN HUMAN PAPILOMAVIRUS NË PRIZREN**
Meriton Bytyqi, Edmond Morina, Fitim Sadiku
- 281 ANALYSIS ON THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF YCELLA FROM 2019 TO 2024 IN THE REGION OF TETOVA, NORTH MACEDONIA**
A.Hiseni Skenderi¹, N.Skenderi^{1,2}, N.Elezi¹, R.Saiti¹

Review

- 285 THE IMPORTANCE OF EARLY PALLIATIVE CARE IN GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES**
Lazo Jordanovski, Jovanka Jakimovska, Lidija Veterovska Miljkovic, Lidija Pavleska
- 290 GENETIC COUNSELLING FOR PLANNING FUTURE HEALTHY FAMILIES**
Maja Pejkovska Ilieva, Miriana Kjaeva Pejkovska
- 296 "ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF INGUINAL HERNIAS IN CHILDREN"**
Afrim Avdaj¹, Astrit Bytyqi¹

Case report

- 304 ASSOCIATION OF SHORT BOWEL SYNDROME WITH METABOLIC ALKALOSIS AND PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION: A CASE REPORT**
Gordica Bežoska Simonoska¹, Viktorija Sarafimova-Koceva¹, Ilinka Meglenova²
- 307 QUALITY OF LIFE AND BODY IMAGE BEFORE AND AFTER BODY CONTOURING SURGERY: A CASE STUDY**
Roza Krsteska^{1,2}, Mare Stevkovska^{1,3}
- 310 БИЛИЈАРНА АТРЕЗИЈА КАЈ ТРИМЕСЕЧНО ДОЕНЧЕ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**
Соња Бојадиева¹, Авди Муртезани¹, Елена Симоновска¹, Оливера Јорданова¹, Атип Рамадани²
- 315 АДЕНОКАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИК КАЈ ДЕТЕ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**
Елена Симоновска¹, Соња Бојадиева¹, Авди Муртезани¹, Теодора Трајковска¹, Атип Рамадани²
- 319 PRENATAL DIAGNOSIS OF TAUSSIG BING ANOMALY WITH COARCTATION OF THE AORTA - CASE REPORT**
Ana Pejkovska¹, Maja Pejkovska Ilieva², Mirjana Kjaeva Pejkovska³, Pavle Dimcev⁴, Igor Samardziski⁵
- 324 LIPOLEIOMYOMA UTERI IN POSTMENOPAUSAL WOMAN**
Tofiloska Valentina¹, Nikoloska Katerina¹, Aleksioska Papastiev Irena¹, Dabeski Drage¹
- 326 РЕДОК СЛУЧАЈ НА ДЕРМОИДНА ЦИСТА (МАТУРЕН ЦИСТИЧЕН ТЕРАТОМ НА ОВАРИУМ) КАЈ ПАЦИЕНТКА ВО ПОСТМЕНОПАУЗА**
Беким Дика¹, Ана Коцевска¹
- 329 CASE REPORT: SUPRASPINCTERIC PERIANAL FISTULA - OPERATIVE TREATMENT WITH BIOGLUE SURGICAL ADHESIVE**
Stanko Trpeski¹, Vladimir Joksimovik², Ndrichim Murati³, Kristijan Ivanoski², Marija Joksimovik⁴
- 332 CASE OF FOREIGN BODY ASPIRATION(HAZELNUT) IN 2 YEAR OLD GIRL**
Stojanovski Proeska Ljubica¹, Lulijeta Mustafa¹, Ivan Arsovski¹
- 335 CASE REPORT: ЕКСТРАМАМАРНА ПАГЕТ-ОВА БОЛЕСТ НА ВУЛВА**
Ангела Величковска Спасовска, Валентина Тофилоска, Николоска Катерина, Георгиевска Јадранка, Дабески Драге
- 337 A COMPLEX CASE OF MORBID OBESITY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN A YOUNG GIRL**
Adrijana Ugrinoska Pandeва^{1*}, Katerina Boshkovska^{1,2}, Vesna Dzambazovska¹, Sandra Petlichkovska¹



Medical Journal

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 30 (2) · 2025

Original scientific paper

- 171 ASSOCIATION BETWEEN COMMON RISK FACTORS AND UNDIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PRIMARY HEALTH CARE IN NORTH MACEDONIA**
Darko Iliev¹, Petranka Mishevska¹, Katarina Stavrik¹, Natasha Ilieva¹, Nikola Orovcanec¹
- 179 ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА НЕУСПЕШЕН МЕДИКАМЕНТОЗЕН АБОРТУС СО МИФЕПРИСТОН И МИСОПРОСТОЛ И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА УТВРДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА УСПЕШНОСТ**
Ева Созовска Белчовска, Ирена Алексискоа Папестиев, Јадранка Георгиевска
- 189 DETECTION OF MICROSATELLITE INSTABILITY AND COMPARISON OF MICROSATELLITE UNSTABLE WITH MICROSATELLITE STABLE TUMORS ACCORDING TO CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS**
Qemal Rushiti¹, Nikola Jankulovski¹, Rexhep Selmani¹, Svetozar Antovik¹, Gordana Petrushevska²
- 197 КЛИНИЧКО-БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО БОЛЕСТА НА ЦЕРЕБРАЛНИТЕ МАЛИ КРВНИ САДОВИ ШТО ДОВЕДУВА ДО КОГНИТИВНО НАРУШУВАЊЕ**
Ademi B.¹, Mexhiti F.¹, Aleksovski V.¹, Angelova A.¹, Velkov J.¹
- 205 ЕВАЛУАЦИЈА НА ИНТЕРИНЦИЗАЛНОТО РАСТОЈАНИЕ ПО ТРЕТМАН СО АРТРОЦЕНТЕЗА НА ТЕМПОРОМАНДИБУЛАНРИОТ ЗГЛОБ СО КОРТИКОСТЕРОИД ИЛИ ХИЈАЛУРОНСКА КИСЕЛИНА**
Весна Гошиќ Марковска¹, Јасмина Плунцевик Глигорска², Александра Бранко³, Виолета Гошиќ Кипријанова⁴, Мухамет Бајрами⁵

Profesional paper

- 212 КОЛОНСКИ АНГИОДИСПЛАЗИИ: НАШИ ИСКУСТВА**
Атип Рамадани¹, Мери Трајковска¹, Владимир Андреевски¹, Шкендије И. Адем², Цем Адем¹
- 219 ФЕКАЛЕН КАЛПРОТЕКТИН КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ НА ЦРЕВАТА**
Авди Муртезани¹, Ацо Костовски¹, Соња Бојациева¹, Елена Симоновска¹, Арјета Рауфи²
- 225 MANIFESTATION OF LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES**
Elita Zylbeari-Masha^{1,2}, Gazmend Zylbeari^{1,2,3}, Art Zylbeari^{1,2,3}, Lutfi Zylbeari^{1,3}, Bistra Angelovska²
- 231 DIFFERENCES AND SIGNIFICANCE OF PATHOHISTOLOGICAL FINDINGS FROM CORE BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY IN PROSTATE CANCER PATIENTS**
Minev I^{1,2}, Ivčev J², B. Noveska-Petrovska^{4,5}, Izairi A^{1,2}, Markovski D^{1,3}
- 241 ПРЕВАЛЕНЦА НА ИРЕГУЛАРНИ ЕРИТРОЦИТНИ АНТИТЕЛА КАЈ ДАРТЕЛИ НА КРВ-СПОРЕДБЕНА АНАЛИЗА**
Дритон Биљали, Тајјана Макаровска Бојациева, Анита Божиновска Петковска, Арлинда Азизи Рушити
- 248 CONCENTRATION OF D-DIMERS AT WOMAN WITH NORMAL PREGNANCY**
Ismani Ekrem¹, Neceva Violeta¹, Sani Bajrami², Ilber Besimi², Nexhbedin Abazi²
- 253 EFFECT OF THE RECTUS SHEATH BLOCK ON POSTOPERATIVE QUALITY OF RECOVERY IN OPEN GYNECOLOGICAL SURGERY AS A PART OF MULTIMODAL ANESTHESIA - A RETROSPECTIVE CASE REVIEW**
Goran Mitreski^{1,3}, Marija Sholjakova², Nevenka Laban Gucheva³, Valentina Mitreska⁴
- 262 УЛОГАТА НА ПРОСВЕТНИТЕ РАБОТНИЦИ ВО ПРОМОЦИЈАТА НА ИМУНИЗАЦИЈАТА: КВАЛИТАТИВНА АНАЛИЗА ВО УЧИЛИШТАТА ВО ОПШТИНА ТУТИН**
Митхат Еминовиќ^{1,2}, Назим Куртовиќ³, Шќепан Синановиќ³, Марко Кими Милиќ²
- 268 ИКТЕРИ НЕОНАТАЛ ДНЕ КОРТИКОСТЕРОИДЕН АНТЕНАТАЛ**
Sani Bajrami¹, Meral Rexhepi¹, Florin Besimi¹, Majlinda Azemi¹, Shpresa Hodai¹
- 272 ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILES OF DIARRHEAL PATHOGENS ISOLATED FROM HOSPITALIZED ADULT PATIENTS WITH ACUTE GASTROENTERITIS**
Osmani Lloga Arlinda¹, Eftimovski Georgi¹, Poposki Kostadin¹, Cvetanovska Marija¹, Milenkoviќ Zvonko¹
- 276 ПЕРСЕРТИМЕТ Е ПРИНДЕРВЕ РРЕТН ИМУЗИНИМЕТ МЕ ВАКСИНЕН HUMAN PAPILLOMAVIRUS НЕ ПРИЗРЕН**
Meriton Bytyqi, Edmond Morina, Fitim Sadiku
- 281 ANALYSIS ON THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VARICELLA FROM 2019 TO 2024 IN THE REGION OF TETOVA, NORTH MACEDONIA**
A.Hisni Skenderi¹, N.Skenderi^{1,2}, N.Elezi¹, R.Saiti¹

Review

- 285 THE IMPORTANCE OF EARLY PALLIATIVE CARE IN GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES**
Lazo Jordanovski, Jovanka Jakimovska, Lidija Veterovska Miljkovic, Lidija Pavleska
- 290 GENETIC COUNSELLING FOR PLANNING FUTURE HEALTHY FAMILIES**
Maja Pejkovska Ilieva, Mirjana Kjaeva Pejkovska
- 296 "ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF INGUINAL HERNIAS IN CHILDREN"**
Afrim Avdaj¹, Astrit Bytyqi¹

Case report

- 304 ASSOCIATION OF SHORT BOWEL SYNDROME WITH METABOLIC ALKALOSIS AND PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION: A CASE REPORT**
Gordica Bezoska Simonoska¹, Viktorija Sarafimova-Koceva¹, Ilinka Meglenova²
- 307 QUALITY OF LIFE AND BODY IMAGE BEFORE AND AFTER BODY CONTOURING SURGERY- A CASE STUDY**
Roza Krsteska^{1,2}, Mare Stevkovska^{1,3}
- 310 БИЛИЈАРНА АТРЕЗИЈА КАЈ ТРИМЕСЕЧНО ДОЕНЧЕ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**
Соња Бојациева¹, Авди Муртезани¹, Елена Симоновска¹, Оливера Јорданова¹, Атип Рамадани¹
- 315 АДЕНОКАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИК КАЈ ДЕТЕ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**
Елена Симоновска¹, Соња Бојациева¹, Авди Муртезани¹, Теодора Трајковска¹, Атип Рамадани¹
- 319 PRENATAL DIAGNOSIS OF TAUSSIG BING ANOMALY WITH COARCTATION OF THE AORTA - CASE REPORT**
Ana Pejkovska¹, Maja Pejkovska Ilieva², Mirjana Kjaeva Pejkovska³, Pavle Dimcev⁴, Igor Samardziski⁵
- 324 LIPOLEIOMYOMA UTERI IN POSTMENOPAUSAL WOMAN**
Tofloska Valentina¹, Nikoloska Katerina¹, Aleksioska Papastiev Irena¹, Dabeski Drage¹, Megi Micevska¹
- 326 РЕДОК СЛУЧАЈ НА ДЕРМОИДНА ЦИСТА (МАТУРЕН ЦИСТИЧЕН ТЕРАТОМ НА ОВАРИУМ) КАЈ ПАЦИЕНТКА ВО ПОСТМЕНОПАУЗА**
Беким Дика¹, Ана Коцевска¹
- 329 CASE REPORT: SUPRASPINCTERIC PERIANAL FISTULA - OPERATIVE TREATMENT WITH BIOGLUE SURGICAL ADHESIVE**
Stanko Trpeski¹, Vladimir Joksimovik², Ndrichim Murati³, Kristijan Ivanoski², Marija Joksimovik⁴
- 332 CASE OF FOREIGN BODY ASPIRATION(HAZELNUT) IN 2 YEAR OLD GIRL**
Stojanovski Proeska Ljubica¹, Lulijeta Mustafa¹, Ivan Arsovski¹
- 335 CASE REPORT: ЕКСТРАМАМАРНА ПАГЕТ-ОВА БОЛЕСТ НА ВУЛВА**
Ангела Величовска Спасовска, Валентина Тофилоска, Николоска Катерина, Георгиевска Јадранка, Дабески Драге
- 337 A COMPLEX CASE OF MORBID OBESITY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN A YOUNG GIRL**
Adriana Ugrinoska Pandeва¹, Katerina Boshkovska^{1,2}, Vesna Dzambazovska¹, Sandra Petlichkovska¹

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 (2) · 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, Belgium
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.

ASSOCIATION BETWEEN COMMON RISK FACTORS AND UNDIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PRIMARY HEALTH CARE IN NORTH MACEDONIA

Darko Iliev¹, Petranka Mishevska¹, Katarina Stavrik¹, Natasha Ilieva¹, Nikola Orovcaneč¹

¹Medical Faculty, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, N. Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 171-178

ABSTRACT

Objectives: To determine which of following risk factors: family history of diabetes, hypertension, elevated body mass index (BMI), dyslipidemia, history of gestational diabetes/macrosomia, and previously recorded glycemia in the prediabetic range is significantly associated with undiagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in a primary care setting. Additionally, to evaluate whether the presence of more risk factors significantly increases the likelihood of T2DM detection.

Methods: A cross-sectional observational study was conducted at Family Medicine Specialist practice lead by the Center for Family Medicine at the Medical Faculty, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, North Macedonia in 2017. 820 adult patients aged 45–70 years were assessed for six predefined risk factors by medical record check and additional interview and tests. Logistic regression analysis was used to identify independent associations between risk factors and newly detected T2DM. Statistical analysis was performed using SPSS and Statistica software.

Results: Family history of diabetes was the only independent predictor significantly associated with T2DM (OR 4.27; 95% CI: 1.38–13.16; $p = 0.012$) out of the six predefined risk factors related to T2DM. The presence of three or more concurrent risk factors was significantly associated with T2DM detection.

Conclusions: Family history of diabetes is the strongest independent predictor of undiagnosed T2DM in opportunistic screening. Identifying patients with ≥ 3 risk factors may enhance case-finding efficiency in primary care.

Keywords (MeSH): Type 2 Diabetes Mellitus; Primary Health Care; Risk Factors; Family Practice; Early Detection of Disease

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases in which chronic hyperglycemia is the main characteristic, accompanied with certain metabolic disorder of carbohydrates, lipids and proteins [1]. The etiology and origin of the disease might vary, but could not exclude deteriorated insulin secretion or deteriorated insulin effect, or both [1, 2]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM), formerly known as Insulin-independent diabetes

mellitus, occurs due to insulin resistance and relative insulin deficit and there is also a varying degree of beta-cells damage [1, 3, 4]. The development of T2DM includes asymptomatic phase with disglycemia or prediabetes and preclinical phase or latent diabetes [5].

T2DM is a raising health concern and one of the main public health targets for prevention and early diagnosis, which could lower morbidity and mortality rates of this world-wide spread condition [6]. There is growing

prevalence trend in the last three decades reported globally and includes disproportionately steep line in low- and middle-income countries [6]. The number of people with DM has quadrupled in the last three decades, and the disease is the ninth leading cause of death [7]. Approximately 1 in 11 adults aged 20–79 years (415 million) worldwide have DM, 90% of whom have T2DM [6]. Asia is the main area of increasing T2DM, with China and India as the two main epicenters of this global epidemic, and the United States in third place. This number is estimated to increase to 642 million by 2040, with the largest increase in regions with economic transitions, i.e., countries moving from low- to middle-income countries [7].

In the presence of diabetes mellitus and inadequate glycemic control, consistently high levels of glycemia can lead to serious diseases-complications, including: cardiovascular, cerebrovascular, peripheral arterial disease, blindness, renal failure, Charcot neuropathic osteoarthropathy, lower limb amputation, and autoimmune sexual dysfunction [8]. In addition, people with diabetes are at increased risk for developing infections, depression, anxiety, and dementia [9]. Unfortunately, even strict glycemic control in people with DM does not prevent the development of long-term complications [10].

Of particular concern is the growing trend of obesity and the occurrence of T2DM in the pediatric population with the onset of complications at an early age. All of this increases the challenges and motivations for dealing with this disease at the family and societal level [7]. Early identification of undiagnosed cases is global health priority, particularly in the context of rising prevalence and limited specialist access. The primary health care (PHC) setting is widely recognised as the optimal entry point for diabetes screening, due to its accessibility, continuity of care, and capacity to engage at-risk populations during routine consultations [11]. Opportunistic screening, which evaluates risk during unrelated visits, has emerged as a pragmatic and efficient model. Recent evidence supports two-phase strategies combining risk-factor triage with targeted glycaemic testing as a cost-effective and scalable solution for early detection [12, 13].

To support early detection in PHC, simplified risk-based screening models have been promoted by organizations such as the World Organization of Family Doctors (WONCA), which emphasize easily obtainable patient information over costly or invasive procedures. Risk

factors such as a first-degree family history of diabetes, elevated blood pressure, high body mass index (BMI), history of gestational diabetes (macrosomia), dyslipidemia, and previous glycaemia in the prediabetic range (6.1–6.9 mmol/L) are frequently used in practice. However, it remains unclear what is the strength of association of each of these as independent risk factors in pre-existing T2DM in clinical practice. Most studies combine or weigh them equally, potentially overlooking their individual predictive value when used in opportunistic screening protocols.

In middle-income countries such as N. Macedonia, where the dual burden of rising diabetes prevalence and limited health system resources is particularly acute, opportunistic screening represents a crucial and pragmatic approach. Structured programmes embedded in PHC can be delivered at low marginal cost, without the need for separate infrastructure or population-wide campaigns. Cost-effectiveness studies confirm that targeted screening in these settings yields a favourable return on investment by preventing costly complications and reducing long-term medication and hospitalisation expenses [14]. Importantly, opportunistic detection offers a timely window for lifestyle-based interventions that are more feasible and affordable than late-stage pharmacological regimens.

This study was therefore designed to address a key question in the implementation of early diabetes detection in PHC: Which of the six routinely assessed risk factors—family history of diabetes, hypertension, BMI ≥ 25 kg/m², dyslipidemia, history of gestational diabetes or macrosomia, or previously measured glycaemia in the prediabetic range (6.1–7.0 mmol/L)—is most significantly associated with the presence of undiagnosed type 2 diabetes mellitus? In addition, we sought to determine whether the number of positive risk factors meaningfully increases the likelihood of uncovering the disease. By answering this, we aim to improve the efficiency and cost-effectiveness of opportunistic screening strategies in primary care, particularly in resource-constrained settings.

METHODS & MATERIAL

Design, setting and sample

Cross-sectional observational study carried out in the period of December 2016–December 2017 in the setting of family medicine specialist' (FMs) practice in N. Macedonia,

as primary referral point of patients visiting doctor for various reasons. With the help of medical records there were 2659 preselected patients of the age group 45-70 years old, with at least one risk factor for T2DM present, out of the six defined risk factors: family history of T2DM (first-degree), hypertension (systolic/diastolic blood pressure >140/90 mmHg or current antihypertensive therapy), dyslipidemia (TG>2.8 mmol/l and/or HDL<0.9mmol/l), Body-mass index (BMI) \geq 25 kg/m², history of gestational diabetes or delivery of newborn with birth weight >4000g, and glycemia of 6.1-7.0mmol/l measured in the last 3 years. 2659 patients were derived after FMs health record check and were invited for further necessary estimation and blood glucose measurement. Out of 2659, 1882 attended visit at FMs practice for further evaluation, from them 820 participants were with complete data and that is the final analysis sample of the study. Inclusive criteria were: age > 45, presence of one or more risk factors for T2DM. Exclusive criteria were: individuals with already diagnosed T2DM, gravid women, individuals with special needs, psychiatric patients, individuals with glucose plasma level <6 mmol/l measured in the last 3 years and individuals with cerebrovascular and myocardial insults.

Methods and study protocol:

The team of doctors - 25 family medicine specialists, was assembled through a call from the Center for Family Medicine, Medical Faculty, Ss Cyril and Methodius University in Skopje, N. Macedonia and they were included on a voluntary basis. Further communication about the uniformity in data collection took place at the Center during the meetings held. The study was conducted in two phases. In the first phase, data were extracted from the patients' health records: gender, year of birth and presence of risk factors. In the absence of certain data, in the next phase, the evaluation is completed in an interview between the family medicine specialist and the specific patient. The retrieval of risk factor information was performed by evaluating the medical records (MR) of the patients and the definition of the exact conditions referred as risk factors were as follow. Current hypertension or lipid metabolism disorder was defined as the dispensing of antihypertensive or lipid-lowering medication within the month preceding data capture and was labelled yes. If the most recent measurement lay within reference limits the variable was labelled no. Where blood pressure or lipid values had never been entered into the MR the item was marked missing. Further, the evaluation included the episodes such as gestational diabetes, which were

identified from the EMR's episode list and coded yes, no, or missing according to availability of data. Personal history risks included rapid estimates of body weight (supplemented by MR data where available), noted any positive family history of diabetes, and recorded whether a woman had delivered an infant \geq 4 000 g. Each item was again coded yes, no, or missing. The data were entered into an Excel spreadsheet and coded with 1 for data that is affirmative, 2 for data that is not affirmative (negative), and a blank "field" for data that are missing.

Patients in whom any risk factor was flagged were invited to return during the study period for standardised biometric measurements; laboratory categories were subsequently assigned using those values. During phase two all individuals who displayed at least one coded risk factor were assessed on their next visit or invited to attend a screening visit. After an overnight fast (8-12 h) capillary fasting plasma glucose (cFPG) was measured in a serum sample using glucose oxidase (GOD) - (PAP) 4-aminophenazone, an enzymatic method that is widely used in determining glycemia in whole blood in medical laboratories with a plasma-calibrated CONTOUR analyser (ISO 15197:2003). Glycaemic status was classified as follows: 1. Normoglycaemia: cFPG < 6.0 mmol/L; 2. Impaired fasting glycaemia (IFG): cFPG 6.1-6.9 mmol/L; 3. Previously undiagnosed T2DM: cFPG \geq 7.0 mmol/L. The final analytical file therefore linked a fully enumerated risk profile to an objective biochemical outcome for every participant screened. After determining the blood glucose, the following were additionally measured: Body weight (kg), Body height (cm), Body mass index - BMI (kg/m²), Waist circumference (at the navel level), Waist circumference (10cm below the waist), Blood pressure in mmHg.

Statistical analysis:

Statistical data processing was performed in the statistical program STATISTICA 8.0 and SPSS Statistics 23.0. The following statistical methods were applied: categorical variables have been expressed in numbers and percentages (%); the association between risk factors and T2DM/ IFG in the series with attribute features were tested using Pearson Chi-Square / (p) and Fisher's Exact Test / Monte Carlo Sig. (2-sided) / (p). For the series with numerical characteristics descriptive statistics were performed with standard variables: mean, standard deviation, minimum and maximum. The predictive values were analyzed using Univariate (Enter model) and Multivariate Binary Logistic Regression Analysis (Wald,

(Exp(B), 95% C.I., p) (Backward Stepwise (Conditional) model). Level of significance was determined for $p < 0.05$.

RESULTS

Prediction of Type 2 Diabetes / Risk Factors

When determining the predictive values of the risk factors for type 2 diabetes, the enter method was applied. The global accuracy of this model to predict type 2 diabetes is 94.40%. The sensitivity is 0.00% and the specificity is 100.00%.

When determining the significance of the contribution to the prediction of type 2 diabetes of the analyzed risk factors, it was determined that the greatest influence

Table 1: Prediction of T2DM/ Risk Factors

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B) Lower	95% C.I.for EXP(B)	
								Upper	
Step 1a	Family history of DM (1)	1,450	,575	6,364	1	,012	4,265	1,382	13,163
	Gestational Diabetes (1)	,708	,873	,659	1	,417	2,031	,367	11,240
	BMI >25(kg/m2) (1)	,335	,569	,346	1	,556	1,398	,458	4,268
	Glycemia measured in the last 3 years with value (6,1-7,1mmol/l) (1)	,396	,576	,472	1	,492	,673	,217	2,083
	Hypertension (1)	,487	,629	,600	1	,439	1,628	,474	5,591
	Hyperlipifemia (1)	,434	,517	,706	1	,401	,648	,235	1,783
	Constant	3,452	,627	30,317	1	,000	,032		

a. Variable(s) entered on step 1 Family history of diabetes, Gestational Diabetes, BMI (kg/m2), Glycemia in the last 3 years within the interval range (6,1-7,1mmol/l), Hypertension, Hyperlipidemia.

Patients who had positive family history for diabetes (1) by 4.265 times (Exp(B) = 4.265) have a significantly higher risk of type 2 diabetes compared to patients who did not have diabetes in the family, significant / 95% C.I.:1.382 - 13.163 / $p < 0.05$.

Patients who had hyperlipidemia (1) by 0.648 times (Exp(B) = 0.648) have a non-significantly lower risk of type 2 diabetes compared to patients who did not have elevated lipids, non-significant / 95% C.I.:0.235 - 1.783 / $p > 0.05$.

Patients who had gestational diabetes or a child born weighing more than 4000 g. (1) by 2.031 times (Exp(B) = 2.031) have a non-significantly higher risk for Type 2 Diabetes compared to patients who did not have gestational diabetes or a child born weighing more than 4000 g., non-significant / 95% C.I.:0.367 - 11.240 / $p > 0.05$.

Patients who had hypertension (HTA) (1) by 1.628 times (Exp(B) = 1.628) have a non-significantly higher risk for T2DM compared to patients who did not have HTA, non-significant / 95% C.I.:0.474 - 5.591 / $p > 0.05$.

has family history for T2DM. This data has been collected with the following question: "Has anyone in the family (parents, brothers, sisters) had diabetes?" (1) (Wald = 6.364 / $p < 0.05$ (p = 0.012), then hyperlipidemia ("Did the patient have elevated lipids (TG>2.8mmol/l and/or HDL<0.9mmol/l)) (1) (Wald = 0.706 / $p > 0.05$ (p = 0.401), "Did the patient have gestational diabetes or a child born weighing more than 4000 g." (Wald = 0.659 / $p > 0.05$ (p = 0.417), HTA (1) (Wald = 0.600 / $p > 0.05$ (p = 0.439), "Did the patient have glycemia measured in the last 3 years with a value between (6.1-7.1mmol/l)" (Wald = 0.472 / $p > 0.05$ (p = 0.492) and the weakest influence is "Does the patient have an elevated body mass index BMI (>25(m/h2)" (1) (Wald = 0.364 / $p > 0.05$ (p = 0.556) (table 1).

Patients who had glycemia measured in the last 3 years with a value between (6.1-7.1mmol/l) (1) by 0.673 times (Exp(B) = 0.673) have a non-significantly lower risk for type 2 diabetes compared to patients who did not have glycemia measured in the last 3 years with a value between (6.1-7.1mmol/l), non-significant / 95% C.I.:0.217 - 2.083 / $p > 0.05$.

Patients who had BMI (>25(kg/m2) (1) by 1.398 times (Exp(B) = 1.398) have a non-significantly higher risk for type 2 diabetes compared to patients who did not have BMI (>25(kg/m2), non-significant / 95% C.I.:0.458 - 4.268 / $p > 0.05$.

The ROC area is 0.708 which means that in 70.80% / 95%CI:0.589-0.828/ $p < 0.01$ (p=0.002) / of all possible pairs of patients in which one has type 2 diabetes and the other does not have type 2 diabetes, this model will determine a higher probability of type 2 diabetes.

Number of risk factors

Number of risk factors (group) & T2DM
The results relating to the cross-tabulation between the

number of risk factors (group) and T2DM are shown in Table 2.

Table 2: Number of risk factors (group) & T2DM/ Crosstabulation

No Yes		T2DM			Total
Number of risk factors	One risk factor	Count	269	10	279
		%	32,8%	1,2%	34,0%
	Two risk factors	Count	233	14	247
		%	28,4%	1,7%	30,1%
	Three risk factors	Count	155	14	169
		%	18,9%	1,7%	20,6%
	Four or more risk factors	Count	116	9	125
		%	14,1%	1,1%	15,2%
Total %	Count	773	47	820	
	%	94,3%	5,7%	100,0%	

Out of 820(100.00%) patients, 279(34.00%) had 1 risk factor, of which 10(1.20%) patients had T2DM and 269(32.80%) did not have T2DM.

Out of 247(30.10%) patients who had 2 risk factors, 14(1.70%) patients had T2DM and 233(28.40%) did not have T2DM.

Out of 169(20.60%) patients who had 3 risk factors, 14(1.70%) patients had T2DM and 155(18.90%) did not have T2DM.

Of the 125(15.20%) patients who had 4 and > risk factors, 9(1.10%) patients had T2DM and 116(14.10%) did not have T2DM.

For Pearson Chi-Square = 4.919 and $p > 0.05 (p = 0.172)$ / Monte Carlo Exact Sig. (2-sided) / 0.162-0.181/ there is no significant association between the number of patients with T2DM and the number of risk factors (group).

Prediction of Type 2 Diabetes / Number of Risk Factors

When determining the predictive values of the number of risk factors for T2DM, the enter method was applied. The global accuracy of this model to predict T2DM is 94.90%. The sensitivity is 0.00% and the specificity is 100.00%.

When increasing the number of risk factors by a single value (1 risk factor), the risk for T2DM increases insignificantly by 27.70% (Exp(B)= 1.277) / 95%CI:0.997-1.635/ $p > 0.05 (p = 0.053)$ (table 3).

Table 3: Prediction of Type 2 Diabetes / Number of Risk Factors

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B) Lower	95% C.I. for EXP(B)	
								Upper	
Step 1a	Number of risk factors	,244	,126	3,747	1	,053	1,277	0,997	1,635
	Constant	3,372	,348	93,728	1	,000	,034		

a. Variable(s) entered on step 1: Number of risk factors

The ROC area is 0.587, which means that in 58.70% / 95%CI:0.512-0.660/ $p < 0.05 (p = 0.027)$ / of all possible pairs of patients in which one has T2DM and the other does not have type 2 diabetes, this model will determine a higher probability of T2DM.

Prediction of T2DM / Number of Risk Factors (Group)

When determining the predictive values of the number

of risk factors (group) for T2DM, the enter method was applied. The global accuracy of this model to predict T2DM is 94.30%. The sensitivity is 0.00% and the specificity is 100.00% (table 22.).

As a reference category, patients (group) who have 1 risk factor were taken.

When determining the significance of the contribution

to the prediction of T2DM of the number of risk factors (group), it was determined that the greatest influence is had by 3 risk factors (1) (Wald = 4.340 / $p < 0.05$ ($p = 0.037$), then 4 and > risk factors (1) (Wald = 2.423 / $p > 0.05$ ($p = 0.120$) and the weakest influence is by 2 risk factors (1)

(Wald = 1.285 / $p > 0.05$ ($p = 0.257$) (table 4). Patients who have 3 risk factors (1) have a significantly higher risk of T2DM by 2.430 times (Exp(B) = 2.430) compared to patients who have 1 risk factor, the influence of 3 risk factors (1) is significant /95% C.I.:1.054 - 5.601 / $p < 0.05$.

Table 4: Предикција на Дијабетес тип 2 од бројот на ризик фактори (група)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B) Lower	95% C.I. for EXP(B)	
								Upper	
Step 1a	2 risk factors (1)	,480	,424	1,285	1	,257	1,616	,705	3,708
	3 risk factors (1)	,888	,426	4,340	1	,037	2,430	1,054	5,601
	4 & > risk factors (1)	,736	,473	2,423	1	,120	2,087	,826	5,271
	Constant	3,292	,322	104,496	1	,000	,037		

a. Variable(s) entered on step 1: 2 risk factors, 3 risk factors, 4 & > risk factors.

Patients who have 4 and > risk factors (1) by 2.087 times (Exp(B) = 2.087) have a non-significantly higher risk for T2DM compared to patients who have 1 risk factor, the impact of 4 and > risk factors (1) is not significant / 95% C.I.:0.826 - 5.271 / $p > 0.05$.

Patients who have 2 risk factors (1) by 1.616 times (Exp(B) = 1.616) have a non-significantly higher risk for T2DM compared to patients who have 1 risk factor, the impact of 2 risk factors (1) is not significant / 95% C.I.:0.705 - 3.708 / $p > 0.05$.

The ROC area is 0.592 which means that in 59.20% / 95%CI:0.510-0.674/ $p < 0.05$ ($p = 0.033$) / of all possible pairs of patients in which one has T2DM and the other does not have T2DM, this model will determine a higher probability of T2DM.

DISCUSSION

Our study evaluated the association of risk factors with the occurrence of T2DM through opportunistic screening. The association of the occurrence of T2DM and the existence of multiple risk factors has been proven, which include: genetic, environmental factors and factors related to behavior or lifestyle (hygienic-dietary regimen and physical activity) [15-18]. The T2DM prediction model, using the enter method in our study, showed a high global accuracy of 94.4%, but the sensitivity was 0.00%, while the specificity was 100.0%. Although healthy subjects were accurately identified, the model failed to detect diseased cases. The only risk factor that showed a statistically significant association with the occurrence of T2DM was a family history of diabetes. This is in accordance with data from studies that have

found that a family history is one of the strongest predictors of the development of prediabetes and newly diagnosed T2DM, along with overweight or obesity [19, 20]. An undeniable connection has been found between the risk factor - family history- and T2DM with higher risk of developing the condition in more severe clinical form and with earlier minor and major complications [21]. Family history is related to development of several chronic conditions beside T2DM, such as cardiovascular disease, cancer etc., and it reflects the influence of environmental and behavioral factors as triggers for underlying genetic base and further development of the chronic disorder [22]. The awareness of this in individuals with positive family history for T2DM distincts it not only as risk factor but also as possible screening tool [22, 23]. It is also found that family history of T2DM is associated with an increased risk of obesity in adulthood [24] and is considered as crucial non-modifiable risk factor for T2DM [25]. Obesity, on the other hand, is the most important modifiable risk factor for T2DM and metabolic syndrome, particularly visceral and ectopic (liver, muscles and heart) [25]. Ageing is another risk factor and it is explained by impaired insulin secretion, insulin resistance related to obesity and sarcopenia, low physical activity, increased sedentary lifestyle in individuals over 65 years old [25].

In an additional analysis of the number of risk factors and the development of T2DM, the results did not show a statistically significant association. Although a trend of increased risk by 27.7% was observed with an increase in the number of risk factors, it was not statistically significant ($p = 0.053$). Despite this, the presence of three risk factors was identified as a significant predictor for the development of T2DM. These findings have been confirmed in other studies, such as that of Hellgren et al.

where it was determined that people with prediabetes and additional risk factors such as high BMI, HbA1c, insulin resistance and family history have a fivefold higher risk of developing T2DM [26]. Implementation of opportunistic screening in patients with established risk factors allows early detection and initiation of early treatment while the asymptomatic phase lasts [27]. It is important to note that individual analysis of the presence of risk factors is of particular importance, which was also demonstrated in the study of Botica et al. in which patients over 45 years of age, obese and genetically predisposed had undetected T2DM in 50% of cases and were unaware of their condition, despite 85% of them presenting to the primary health care practices for other reasons [20]. The study of Botica et al. also draws attention to the importance of improving the method of collecting data on T2DM risk factors, specifically electronic medical records, in order to facilitate the pre-consultation phase of opportunistic screening, which directly reduces costs [20].

This study for evaluating the predictive role of six risk factors in opportunistic screening for undiagnosed T2DM in primary health care demonstrated that a positive family history of diabetes was the only independent predictor significantly associated with the presence of previously undiagnosed T2DM. Individuals with a first-degree relative affected by T2DM were more than four times as likely to be diagnosed with the condition during screening. While other factors such as high BMI, hypertension, dyslipidemia, gestational diabetes, and previously elevated glycemia did not show statistically significant associations in the multivariable model, the presence of three or more concurrent risk factors was strongly linked with T2DM detection.

These findings reinforce the central role of family history as a critical, low-cost screening tool and highlight the value of cumulative risk assessment in resource-constrained primary care settings. Integrating structured risk evaluation into routine consultations may enhance early detection, enable timely intervention, and reduce the long-term burden of undiagnosed diabetes. Future work should explore how tailored screening algorithms based on risk factor clustering can improve the efficiency and cost-effectiveness of diabetes prevention strategies, especially in middle-income countries.

REFERENCES

1. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab.* 2015 May 1;6(5):1-9.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2019 Dec;127(S 01):S1-7.
3. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes.* 2018 Apr 1;42:S10-5.
4. Begic E, Arnautovic A, Masic I. Assessment of risk factors for diabetes mellitus type 2. *Materia socio-medica.* 2016 Jun 1;28(3):187.
5. Carkaxhiu Hyseini L. Prevalence of new diabetes and impaired fasting glucose in Kosovo (Doctoral dissertation, University of Zagreb. School of Medicine). 2017.
6. Liu J, Bai R, Chai Z, Cooper ME, Zimmet PZ, Zhang L. Low-and middle-income countries demonstrate rapid growth of type 2 diabetes: an analysis based on Global Burden of Disease 1990–2019 data. *Diabetologia.* 2022 Aug;65(8):1339-52.
7. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology.* 2018 Feb;14(2):88-98.
8. Nellaiappan K, Preeti K, Khatri DK, Singh SB. Diabetic complications: an update on pathobiology and therapeutic strategies. *Current diabetes reviews.* 2022 Jan 1;18(1):31-44.
9. Chow YY, Verdonschot M, McEvoy CT, Peeters G. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment and dementia in persons with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice.* 2022 Mar 1;185:109227.
10. Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G, Menini S. Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. *Antioxidants.* 2021 May 5;10(5):727.
11. Bitton A, Ratcliffe HL, Veillard JH, Kress DH, Barkley S, Kimball M, Secci F, Wong E, Basu L, Taylor C, Bayona J. Primary health care as a foundation for strengthening health systems in low-and middle-income countries. *Journal of general internal medicine.* 2017 May;32:566-71.
12. Klein Woolthuis EP, de Grauw WJ, van Gerwen WH, van den Hoogen HJ, van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, van Weel C. Identifying people at risk for undiagnosed type 2 diabetes using the GP's electronic medical record.

- Family practice. 2007 Jun 1;24(3):230-6.
13. Greaves CJ, Stead JW, Hattersley AT, Ewings P, Brown P, Evans PH. A simple pragmatic system for detecting new cases of type 2 diabetes and impaired fasting glycaemia in primary care. *Family Practice*. 2004 Feb 1;21(1):57-62.
 14. Fraser N, Krsteska A, Soleski K, Muthee TB, Shubber Z, Secci F. Supporting Improvements in Continuity of Care for Hypertension and Diabetes in North Macedonia: Findings from a Cascade Analysis. (2023). Available at: <https://openknowledge.worldbank.org/server/api/core/bitstreams/3e2af813-6764-4622-b089-fdf000abda0e/content> Accessed on: 25.02.2025
 15. Wang L, Li X, Wang Z, Bancks MP, Carnethon MR, Greenland P, Feng YQ, Wang H, Zhong VW. Trends in prevalence of diabetes and control of risk factors in diabetes among US adults, 1999-2018. *Jama*. 2021 Aug 24;326(8):704-16.
 16. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*. 2018 Mar 20;13(3):e0194127.
 17. Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2014 Nov;5(6):234-44.
 18. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*. 2018 Jan;15(1):78.
 19. Dugani SB, Girardo ME, De Filippis E, Mielke MM, Vella A, Hispanic PREDICT Study Group. Risk Factors and Wellness Measures Associated with Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in Hispanic Adults. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2021 Apr 1;19(3):180-9.
 20. Botica MV, Carcaxhiu L, Kern J, Kuehle T, Botica I, Gavran L, Zelić I, Iliev D, Haralović D, Vrca10 A. Missing risks in opportunistic screening for type 2 diabetes-Cro-DiabGP study. *Med Glas (Zenica)*. 2017 Feb 1;14(1):55-60.
 21. Fajtova V. Impact of Family History of Diabetes on Diabetes Control and Complications. *Endocrine Practice*. 2019 Feb 1;25(2):197-8.
 22. Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, Valdez R, Scheuner MT, Khoury MJ. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention?. *Genetics in Medicine*. 2006 Feb;8(2):102-8.
 23. Valdez R. Detecting undiagnosed type 2 diabetes: family history as a risk factor and screening tool. *Journal of diabetes science and technology*. 2009 Jul;3(4):722-6.
 24. Cederberg H, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M, Smith U. Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage?. *Journal of internal medicine*. 2015 May;277(5):540-51.
 25. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, Kivelä J, Wikström K, Tsochev K, Nanasi A, Semanova C. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC endocrine disorders*. 2020 Mar;20:1-3.
 26. Hellgren M, Lindblad U, Daka B. Abstract P130: Risk Factors for Progression to Type 2 Diabetes Mellitus From Prediabetes. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(Suppl_1):AP130-.
 27. Kumari N, Verma DK, Binawara BK. Risk factors associated with prediabetes and cardiovascular disease: A perceptive study. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2022 Oct 1;13(10):101-7.

ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА НЕУСПЕШЕН МЕДИКАМЕНТОЗЕН АБОРТУС СО МИФЕПРИСТОН И МИСОПРОСТОЛ И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА УТВРДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА УСПЕШНОСТ

Ева Созовска Белчовска, Ирена Алексиоска Папестиев, Јадранка Георгиевска

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 179-188

АПСТРАКТ

Цели. Целта на оваа студија беше да се утврдат ризик факторите од акушерската анамнеза на пациентките за неуспешен медикаментозен абортус, како и асоцираност на ултразвучно измерената дебелина на ендометриумот и титарот на хормонот hcg (betha chorionic gonadotrophin) со успешен медикаментозен абортус, со помош на кои би се конструирал алгоритам за менаџирање на процедурата. Материјали и методи. Се спроведе проспективна студија во која беа регрутирани 100 пациентки кои на свое барање побараа медикаментозен абортус со мифепристон и мизопропростол на Универзитетската Клиника за Гинекологија и акушерство - Скопје. Беа колекционирани податоци од акушерската анамнеза со помош на прашалници. Трансвагинален ултразвук со мерење на дебелината на ендометриумот и серумско мерење на hCG беа изведени на почетокот и 14 дена по процедурата. Клиничкиот исход беше дефиниран како целосно исфрлање на интраутерина содржина со (неуспешна група) или без (успешна група) хируршка интервенција. Резултати. Хируршка интервенција се изврши кај 10% од пациентките. Резидуални концептуални маси беа потврдени во 89% од случаите. Постара возраст на пациентката, претходни мисетирни абортуси, мултигравидитетот и вонредна контрола (порано извршена од две недели по процедурата), беа независно поврзани со неуспешен медицински абортус. Значајни разлики беа пронајдени во средната серумска hCG (betha chorionic gonadotrophin) концентрација и просечната дебелина на ендометриумот во успешната наспроти неуспешната процедура. Заклучоци. Медикаментозниот прекин на бременоста со мифепристон и мизопропростол е ефикасен во 90% од случаите. Пациентките со напредната возраст, претходни мисетирани абортуси, мултигравидитет и оние кои се јавуваат на контролен преглед порано од две недели, се високо ризични за да имаат неуспешен абортус. Алгоритам за следење со детерминирање на најсоодветен термин на прва контрола, серумско hCG и сонографската дебелина на ендометриумот може да се користат како дијагностички параметри за поставување на дијагноза за комплетен абортус.

Клучни зборови: абортус, hCG , мифепристон, фактори на ризик, ултразвук

ВОВЕД

Прекилот на бременоста е често користена процедура во областа на репродуктивното здравје и секоја држава во светот има различна законска рамка за абортусот (1). И покрај тоа што е едноставна и рутинска постапка, сепак е една од најчестите причини за морбидитет кај жените во светот (2). Ова се должи на небезбедни абортуси во илегални услови, каде што пристапот е ограничувачки или здравствените услуги се незадоволителни, што се однесува на опремата, здравствениот персонал и стручната подготвеност

(2). Од наведеното резултира дека небезбедниот абортус е занемарен глобален проблем на јавното здравје и ги погодува жените во земјите во развој (1). Медикаментозниот абортус веќе неколку години се применува во повеќе европски земји и претставува неинвазивен метод за прекин на бременоста со користење на лекови според одреден протокол во зависност од гестациската старост. Во земјите во кои се достапни двата методи (хируршки и медикаментозен) за прекин на бременоста, жената сама одлучува кој тип на абортус го преферира.

Меѓународна историја на медикаментозниот абортус

Медицинскиот абортус првпат е воведен во 1988 година како безбеден, ефикасен и помалку инвазивен метод за прекинување на бременоста. Оттогаш, тој станува сè пораспространет и почест како безбеден метод за абортус. Медикаментозниот абортус вклучува употреба на фармаколошки лекови, како што се мифепристон и мисопроствол, кои се земаат заедно или само мисопроствол како алтернативен метод.[3] Мифепристон (RU-486) е антипрогестерон и антиглукокортикостероид, откриен од Етиен-Емил Баулие додека работел за француската компанија Русел-Уклаф во раните 1980-ти години (4). Мифепристон има две главни индикации одобрени од FDA (food and drug administration). Тоа се прекинување на бременоста во комбинација со мизопроствол и третман на хипергликемија кај пациенти со симптоми на Кушингов синдром (5). Мифепристон е регистриран за употреба во Обединетото Кралство во 1991 година и Шведска во 1992 година (6). Во Кина, мифепристон е одобрен за медицински абортус во 1986 година. Во 2013 година мифепристон е регистриран во 60 земји во светот.

Статистички податоци за абортусот во Република Северна Македонија

Согласно последните податоци од Центарот за јавно здравје, во 2019 година се регистрирани вкупно 3784 абортуси на територијата на Република Северна Македонија, односно изразено во стапки 19 абортуси на 100 живородени. Споредбено со статистиката во последните 5 години, се увидува дека не постои тренд на значително зголемување и намалување на бројот на абортуси. Во однос на возрасната структура, од вкупниот број на абортуси во 2019 година, 127 или 3.4% се кај девојки на возраст под 20 години, најголемиот дел или 59.9% кај жени на возраст од 21-34 години и 36.7% кај жени на возраст над 35 години. Од октомври 2020 та година, кога за прв пат се воведо медикаментозниот абортус на Клиниката за Гинекологија и акушерство, како пилот проект на Министерството за Здравство, извршени се вкупно медикаментозни и ---- хируршки абортуси.

Закон за прекинување на бременоста во Република Северна Македонија

Во Република Северна Македонија прекинување на бременоста е легална медицинска процедура од 1972 година и ја изразува слободната волја на жената да

направи абортус (личен избор). Со последните законски измени донесени во мај 2019 година, медикаментозниот абортус е воведен како метод за прекинување на бременоста покрај хируршкиот абортус. Согласно законот, изведување на абортусот, вклучително и на медикаментозниот абортус, може да се изврши на барање на жената до дваесет и втора гестациска недела, со тоа што е потребно да поднесе писмено барање и да даде писмена согласност за извршување на интервенцијата. Пред прекинување на бременоста докторот е должен да изврши советување на бремената жена за можните предности за продолжување на бременоста, методите кои се достапни за прекин на бременоста, нивните предности, недостатоци како и за методите за контрацепција. Најчесто, абортусите се извршуваат во раната бременост, но постојат исклучителни случаи кога се неопходни и подоцна. Ова може да се случи поради медицински причини кои може да бидат животозагрозувачки, сериозни аномалии на фетусот кои се детектираат во подоцна во бременоста или поради неочекувани социјални околности кои може да влијаат врз менталното здравје и социјалната благосостојба на жената доколку ја продолжи бременоста. Законски предуслови за употреба медикаментозниот абортус во Република Северна Македонија беа:

- донесување нов Закон за абортус („Службен РСМ весник“, од 25 мај 2019 година), и

- клиничко упатство за прекинување на бременоста („Службен весник на РСМ, од 31 декември 2021) како професионален водич за здравствени работници (7,8).

Со воведувањето на медикаментозниот абортус, покрај хируршкиот, жената има алтернативен метод на абортус во раната бременост, со што уште повеќе се потенцира нејзината репродуктивна слобода и правото на избор. Со последните законски измени покрај во болничките здравствени установи, прекинувањето на бременоста може да се изврши и во рамки на здравствена установа од примарна здравствена заштита, но ограничена само на медикаментозна метода и најдоцна до деветта гестациска недела (7,8). Медикаментозниот абортус е индициран и дозволен во периодот на првиот триместар (до деветтата гестациска недела), кога жената ги добива потребните лекови во здравствената установа или болницата, додека останатиот дел од процедурата, односно исфрлањето на плодот, се случува во домашни услови. Употребата на медикаментозниот абортус е безбедна и

е дозволена и по деветтата гестациска недела (од 10та до 22ра гестациска недела), под услов пациентката да биде хоспитализирана во тек на процедурата на медикаментозниот абортус (8). Со оглед на тоа дека во моментот медикаментозниот абортус се спроведува само на Универзитетската Клиниката за гинекологија и акушерство, во тек е едукативен процес за негова имплементација на ниво на примарните и секундарните болнички установи ширум државата.

Безбедност и ефикасност на медикаментозниот абортус

Медикаментозниот абортус (изведен од страна на обучен медицински персонал и соодветни услови) се смета за една од најбезбедните процедури. Меѓутоа како и сите други медицински процедури има мал ризик од компликации. Ефикасноста на медикаментозниот прекин на бременоста е реферирана од 95-98% и е обратнопропорционална со гестациската возраст. (Shreiber et al. 2018; Kuhlier, Kapp, Gulmezoglu et al 2011). Доколу се користи режим само со Misoprostol, ефикасноста значително се намалува компарирано со комбинација на Mifepriston и Misoprostol. (SZO 2018, American College of Obstetricians and Gynecologists 2014).

Фармакокинетика и фармакодинамика на мифепристон

Мифепристон (RU 486) е синтетски дериват на прогестинот- норетиндрон и е антагонист на прогестеронските рецептори (9). Тој конкурентно ги блокира рецепторите на прогестерон, а ова дејство е целосно реверзибилно (9). Во дози повисоки од оние што се користат за прекинување на бременоста, има антиглицокортикоидно и слабо антиандрогено дејство (9). Може да се користи и за лекување на ендометриоза, бидејќи ја супримира оваријалната функција [9]. Постојат студии кои потврдуваат дека администрацијата на мифепристон има значителен ефект во намалување на волуменот на миоматозните јазли и овој ефект е конкурентен со ефектот на GnRH (gonadotropin hormone releasing) агонистите. Првично познат како RU 486 (по името на компанијата што го произведува), мифепристонот се користел како метод за ургентна посткоитална контрацепција (10). Блокадата на прогестеронските рецептори резултира со руптура на мајчините капилари и стимулација на синтеза на простагландини од епителот на децидуата како и инхибиција на простагландин дехидрогеназата.

Зголемената концентрација на простагландини, стимулираат контракции на матката. Слични промени се случуваат и на ниво на грлото на матката: бројот на рецептори за простагландини во цервикалното ткиво се зголемува, што резултира со омекнување и дилатација на цервикалниот канал. Клиничките ефекти траат 3 дена по еднакратна употреба. Оралната апсорпција на мифепристон е брза и достигнува максимални концентрации приближно 90 мин по ингестија и полуживот од 20-40 часа (10). Ефектот започнува 12-24 часа по администрацијата на мифепристон и достигнува максимално ниво во тек на 36-48 часа (9).

Дозирање на мифепристон

Првата студија за мифепристон како абортифициент е објавена во 1982 година (9). Првичните студии администрираа мифепристон во повторени дози од 10-150 mg два пати на ден во период од четири до седум дена (12), со ефикасност од 60-80%, без успех да станат алтернативна метода на хируршкиот абортус или абортус само со простагландини (11). Студиите кои комбинираа мифепристон во една доза и аналог на простагландин реферираат ефикасност од околу 95% (10,11). Овие резултати дадоа основа за протокол составен од 600 mg мифепристон во комбинација со аналог на простагландин (12). Првиот протокол за третман воведен во 1998 година се состоела од 600 mg мифепристон во комбинација со 800 mcg мисопроствол вагинално (11). Од раниот почеток на медицинскиот абортус, беа спроведени истражувања за да се најде минималната ефективна доза на мифепристон и најсоодветната доза, тип и форма на администрација на простагландини за да се минимизираат несаканите ефекти. Рандомизирана контролирана студија на СЗО откри дека 200 mg мифепристон е подеднакво ефикасен како 600 mg кога се комбинира со простагландин (10), додека намалувањето до 50 mg мифепристон резултирало со помала ефикасност и не се препорачува (12). Секоја држава има свој модифициран режим за дозирање и администрирање и на мифепристон и на мисопроствол, така да дозирањето од 600 mg мифепристон се применува во повеќе земји во светот.

Фармакокинетика и фармакодинамика на мисопроствол
Мисопроствол (мисопроствол), (15-деокси-16-хидрокси-16-метил PGE1), синтетски аналог на простагландин E1, е регистриран во над 80 земји во светот под заштитно име Cytotec (Pfizer, USA) (21). Тој стимулира контракции

на матката и исфрлање на продуктите од бременоста.

Начин на земање на Мисопростол:

орално - таблетите се голтаат;

букално - таблетите се ставаат магу образот и непцето каде се растопуваат и остатокот се голта по 30 мин;

сублингвално - таблетите се ставаат под јазикот каде се растопуваат и остатокот се голта по 30 минути;

Вагинално - таблетите се ставаат длабоко во вагината, а на пациентката и се укажува дека треба да лежи 30 минути.

Разни студии укажуваат дека сублингвалната и вагиналната апликација се најефикасни (препораки на СЗО, 2018). Апсорпцијата по вагиналната администрација е побавна: пикот на плазма концентрацијата се случува за 80 минути. Полуживотот на елиминација од плазма на мизопростолна киселина е 20-40 минути. (13) Има само неколку студии за фармакокинетските профили на мизопростол во зависност од начинот на администрација. По апликација на единечна орална доза, мизопростолот брзо и скоро целосно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Понатаму лекот продолжува екстензивно и брзо да се метаболизира (де-естерификација), при што се синтетизира мизопростолна киселина (МПА), главниот активен метаболит на лекот. Највисоки вредности во плазмата на активниот метаболит (мизопростолна киселина) се достигнуваат по помалку од 30 минути кога се администрира орално. По орална администрација на мизопростол од 400 мг, серумското ниво на мизопростол се зголемува брзо и достигнува врв околу 30 мин. Сепак, серумската концентрација брзо опаѓа за 120 минути по внесувањето и останува ниско потоа (Роберт и сор., 1967; Зиман и др., 1997; Танг и сор., 2002 година; Кан и сор., 2004). За разлика од оралниот пат, при вагинална администрација, серумските концентрации побавно се зголемуваат, достигнувајќи максимално ниво по 70 -80 мин и поспоро опаѓаат, со детектирани нивоа на МПА наредните 6 часа по администрацијата (Зиман и сор., 1997). Максималната постигната концентрација е пониска отколку по орална администрација, но биорасположивоста е значително поголема по вагинална администрација. Поголема биорасположивост на вагинално аплициран мизопростол ја образложува вагиналната администрација за поефикасна во поттикнување на контракции на матката (Гемзел-Даниелсон и сор,

1999). Се почеста алтернатива е да се администрира мизопростол сублингвално. Фармакокинетички студии (Танг и сор.2002) покажуваат брз пораст до максимална серумска концентрација и одржливост на МПА, што резултира со биорасположивост што е повисока отколку за вагиналниот пат. Ова резултира со развој на контрактилност на матката слична на онаа забележана со вагинален третман (Аронсон и сор. 2004). Иако букалната и сублингвалната администрација покажуваат слични стапки на успех со вагиналната употреба, бројот на несакани ефекти е помал за начинот на вагинална администрација. (13).

Комбинација од мифепристон / мизопростол има синергистички ефект, се зголемува ефикасноста и го скратува времето од индукција до абортус (13) Покрај дејството на мизопростолот како абортифициент, може да се користи за подготовка на грлото на матката пред интервенции- за оемкнување и дилатација на грлото на матката пред инструментален абортус или пред хистероскопија.

Мисопростолот се користи и како лек за третман и превенција на гастрични и дуоденални улкуси, особено кај пациенти на редовна терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови. Тој има гастрично антисекреторно дејство со протективен ефект на гастроинтестиналната мукоза.

Предности на медикаментозниот во однос на хируршкиот абортус

- може да се изврши во многу рана фаза (пред 6 недели аменореа), со самата ултразвучна верификација на интраутерина бременост;
- се избегнува интервенција и анестезија;
- компликациите се многу ретки;
- успехот на методот не зависи од вештината на докторот;
- овој метод е поприроден (симулира спонтан абортус).

Најчестите причини за избор медикаментозен метод на абортус кај пациентките

- Избегнување хируршка интервенција и општа анестезија;
- Поголема приватност и автономија од хируршкиот абортус;
- Поголема флексибилност со планирање, нема потреба да се разгледува достапноста на доктор;

- Постапката е побезбедна и попрородна отколку хируршкиот абортус

Контраиндикации за медикаментозен абортус

- Надбубрежна инсуфициенција;
- Алергија (преосетливост) на активната супстанција (мифепристон и/или на мисопроствол;
- Тешка астма неконтролирана со терапија;
- Наследена порфирија;
- Дијагностицирана ектопична бременост.

Медицинскиот абортус не се препорачува кај пациентки со:

- Бубрежна инсуфициенција;
- Хепатална инсуфициенција;
- Нарушувања во коагулацијата;
- Тешка анемија;
- Неконтролирана епилепсија.

Следниве состојби не се контраиндикации за медицински прегледи:

Абортус, возраст, дијабетес, хипо/хипертироидизам, повеќеплодова бременост, дебелина, претходен царски рез, пушење, аномалии на утерусот или претходна хируршка интервенција поради цервикална патологија. Врз основа на достапните докази, дозите на мифепристон и мизопростволот кои кои се користат во медицинскиот абортус, овозможува доењето безбедно да продолжи без прекин.

Медикаментозен абортус во прв триместар е метод кој се одвива во 4 фази :

- Ултразвучна верификација на интраутерина бременост;
- Администрирање на мифепристон;
- Администрирање на мисопроствол;
- Ултразвучни контролни прегледи (1- 3) за потврда на успешен абортус.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Оваа студија беше проспективна студија спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Медицински факултет во Скопје, Република Северна Македонија, помеѓу март и ноември 2023 година. Лековите за медикаментозен абортус (мифепристон и мисопроствол) беа набавени и обезбедени на Клиниката за Гинекологија и акушерство преку превентивна програма за заштита

на здравјето на жените и децата од Министерството за здравство на Република Северна Македонија, а во тек е процедура за нивна официјална регитрација.

Се примени орален режим од 200 mg мифепристон, проследено со 800 mcg мизопроствол, сублингвална апликација (Medabone combi pack, Sun Pharamaceutical Industries, Netherlands) 36 часа подоцна. Само оние кои го завршија комплетно режимот на лекување беа вклучени во студијата. Гестациската старост беше потврдена со ултразвук кај сите пациентки со мерење на должината теме-тртица (CRL- crown lumph lengthh).

Инклузиони фактори беа:

- возраст над 18 години;
- верифицирана интраутерина бременост, со старост до 9 гестациски недели.

По детално ојаснување на процедурата, текот, ризиците, негативните ефекти од лековите и можниот исход, учесниците потпишаа информирана согласност за учеството во студијата.

Ексклузиони фактори се пациентки со:

- анемија (хемоглобин понизок од 9,5 g/dl);
- хепатална инсуфициенција;
- ренална инсуфициенција;
- дијабетес тип 1;
- надбубрежна инсуфициенција;
- коагулопатија;
- неконтролирана епилепсија;
- тешки кардиоваскуларни заболувања;
- алергија или нетолеранција кон мифепристон или мизопроствол,
- пациентки кои користат хронични орална кортикостероидна терпија или антикоагуланси.

Прва посета- започнување на процедурата на медикаментозен абортус

Кај пациентките се направи ултразвучна евалуација за утврдување на гестациската старост. Со оглед на тоа дека постојат варијации во ритамот на менструалниот циклус кај пациентките, за точно утврдување на гестациската старост се користеше ултравучниот параметар CRL (crown to rumph length). Потоа секоја пациентка беше упатена кај социјален работник на советување, по што се пристапи кон ординирање на терапија и пополнување на предвидениот прашалник потребен за целите на изработка на студијата. Во

присуство на доктор, пациентките го земаа првиот лек мифепристон (Mifepristone- Medabon), во доза 200 мг по орален пат со чаша вода и беа obserвирани половина час за евентуални несакани ефекти од лекот. На секоја пациентка и беше дадена соодветна доза мисопроствол, која се советува да ја прими 36 часа после земањето на мифепристонот. На учесниците им се даде и симптоматска терпија за третман на болка и гадење (аналгетик и антиеметик). Исто така, на учесниците им беше доделен прашалник во кој водеа писмена евиденција во домашни услови за обилноста и должината на крварењето, времето поминато од апликацијата на мисопроствол до исфрлање на продуктите од бременоста, јачината и должината на траењето на болката, други негативни ефекти од лекот и потребата од администрација на други симптоматски лекови. Секоја пациентка располагаше со контакт телефон од докторот истражувач, кој беше континуирано достапен за консултација и препораки за понатамошен третман и постапување врз основа на актуелната состојба. Секоја пациентка беше упатена на крвна слика и вредност на титар на bhCG (бета хорионски гонадотропин) со имуноесеј.

Втора посета-прва контрола, 15 ти ден од земање на мифепристон

Пациентките беа повикани по 15 дена од администрацијата на мифепристон, се колекционираа и прашалниците дадени за пополнување во домашни услови и се направи контролен хемограм и beta HCG (beta chorionic gonadotropin) титар. На денот на првата контрола се изврши контролна вагинална ултрасонографија. Се евалуираше и нотираше дебелината на ендометриумот, евентуалното присуство на интактен гестациски сакус, што укажуваше на продолжување на бременост или присуство на резидуални маси во утерус. Се направи корелација со beta HCG титарот. Хируршка евакуација на матката беше извршена врз основа на клинички индикации, како што се обилно или продолжено крварење или во случаи на продолжување бременоста, која се верифицираше со трансвагинален ултразвук како интактен гестациски сакус во шуплината на матката. Клиничкиот исход за успешен или неуспешен медикаментозен абортус беше оценет врз основа на целосно исфрлање на интраутерина содржина со (неуспешен) или без (успешен) хируршка интервенција. Резидуалните овулоплацентарни маси беа потврдени со хистопатолошка верификација на примероците од

киретажа (хируршко довршување на абортусот).

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. За тестирање на нормалната дистрибуција на податоците беа користени тестовите Колмогоров-Смирнов и Шапиро Вилкс. Резултатите од статистичката анализа се прикажани во табели и слики. Атрибутивните променливи се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативните променливи се прикажани со просечна, стандардна девијација, минимално-максимална, средна, интерквартален ранг. За споредба на резултатите помеѓу двете групи пациенти, користени се параметарски и непараметриски тестови за независност (Chi-square тест, Student t-тест за независни примероци, Mann-Whitney тест). Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирани се вкупно 100 пациентки, од кои 90% со успешен, 10% со неуспешен абортус. Просечното времетраење на бременоста, потврдено со ултразвук, беше 45 ± 4.2 (34-57) дена. Стапката на успех на медикаментозен абортус беше 90% (90/100) - група со успешна процедура. Кај 10 пациенти беше потребна хируршка интервенција (10%) - група со неуспешна процедура, од кои 3 имаа ултрасонографски наоди на продолжување на бременоста. Кај пациентките кај кои се изврши интервенција (хируршко довршување на абортусот), резидуални овулоплацентарни маси беа потврдени кај 89% од случаите (8/10). Кај една пациентка имаше потреба од итна интервенција и трансфузија на крв поради тешко крвавење и хемоглобин од 60 g/l. Немаше случаи на ектопична бременост.

Возраста на пациентките имаше сигнификантно влијание на успешноста на абортусот ($p < 0.0001$). Пациентките со успешен абортус беа сигнификантно помлади од пациентките со неуспешен абортус (23.5 ± 3.2 vs 31.5 ± 4.4).

Табела

	статистички параметри (возраст/ години)			p-level
	n	mean ± SD	min - max	
Успешни- без RCU	90	23.5 ± 3.2	18 - 30	t=11.98 ***p=0.00000
Неуспешни- со RCU	10	32.5 ± 3.8	25 - 38	

t(Student t-test)

***sig p<0.0001

Согласно добиените резултати, од акушерската анамнеза на пациентките-претходни породувања и миссед абортуси беа сигнификантно асоцирани со неуспешен абортус (p=0.0017 и p=0.000001, соодветно).

Анамнестички податок за претходни породувања сигнификантно поретко беше добиен од пациентките со неуспешен абортус (33.33% vs 67.14%), додека пациентките со неуспешен абортус сигнификантно почесто имаа претходен миссед абортус (76.67% vs 24.29%).

Пациентките со неуспешен абортус сигнификантно поретко од пациентките со успешен абортус имаа историја на единечна бременост (46.67% vs 81.43%, p=0.00045).

Табела

варијабла		статистички параметри			p-level
		n	успешни n (%)	неуспешни n (%)	
Претходни породувања	да	57	47 (67.14)	10 (33.33)	Chi-square=9.8 **p=0.0017
	не	43	23 (32.86)	20 (66.67)	
Претходен миссед абортус	да	40	17 (24.29)	23 (76.67)	Chi-square=24.0 ***p=0.000001
	не	60	53 (75.71)	7 (23.330)	
Единечна бременост	да	71	57 (81.43)	14 (46.67)	Chi-square=12.3 ***p=0.00045
	не	29	13 (18.57)	16 (53.33)	

sig p<0.01, *sig p<0.0001

Гестациската недела на бременост имаше сигнификантно влијание на успешноста/неуспешноста на абортусот (p<0.0001). Споредбата на пациентките со успешен и неуспешен абортус поединечно по гестациски недели, покажа сигнификантно поретко неуспешен абортус кај пациентките во 6-та и 7-ма гестациска недела (13.33% vs 40%, p=0.0048; и 10% vs 32.86%, p=0.017, соодветно), а сигнификантно почест неуспешен абортус кај пациентките во 8-ма и 9-та гестациска недела (43.33% vs 8.57%, p<0.0001; и 20% vs 0%, p=0.0001, соодветно).

Табела

Гестациска старост/ недели	статистички параметри			p-level	difference test
	n	успешни n (%)	неуспешни n (%)		
5	18	13 (18.57)	4 (13.33)	Fisher's exact ***p=0.000	p=0.52
6	37	28 (40)	4 (13.33)		**p=0.0048
7	30	23 (32.86)	3 (10)		*p=0.017
8	13	6 (8.57)	13 (45.33)		***p=0.0000
9	2	0	6 (20)		**p=0.0001

*sig p<0.05, **sig p<0.01, ***sig p<0.0001

Статистичка сигнификантна позитивна корелација беше најдена меѓу гестациската недела на бременост и неуспешноста на абортусот (R=0.4157, p=0.000017).

На втората посета, 2 недели по процедурата, кај околу половина од жените сè уште постоеше вагинално крварење (53%).

Ултрасонографски измерена, дебелината на ендометриумот 15-тиот ден од почетокот на процедурата, просечно изнесуваше 8.49± 1.9 mm во групата пациентки со успешен абортус, 17.17 ± 4.09 mm во групата пациентки со неуспешен абортус, разликата од 8.68 mm беше статистички сигнификантна за p<0.0001. Значајно помала дебелина на ендометриумот беше измерена кај пациентките со успешен абортус.

Табела

	статистички параметри (дебелина на ендометриум на 14ти ден во mm)			p-level
	n	mean ± SD	min - max	
Успешни без RCU	70	8.49± 1.9	5 - 11	t=14.7 ***p=0.00000
Неуспешни со RCU	30	17.17 ± 4.0	10 - 23	

t(Student t-test)

***sig p<0.0001

hcg титарот беше анализиран кај 56 пациентки со успешен и 10 со неуспешен абортус и имаше просечна вредност од 574.14 ± 353.5 и 8569.53 ± 5085.2 miU/ml, соодветно во групата успешни и неуспешни абортуси; медијаната на вредноста на hcg имаше вредност 496 и 6876 miU/ml, соодветно во групата успешни и неуспешни абортуси.

Повисоките вредности на hcg параметарот во групата неуспешни абортуси споредено со групата успешни абортуси се потврдија и статистички како сигнификантни, за p<0.0001.

Табела

Абортуси без RCUI	статистички параметри (bhcg титар на 15 ти ден во miU/ml)				p-level
	n	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
успешни	56	574.14 ± 353.5	121 - 1203	496(220-876)	Z=7.2 ***p=0.000000
неуспешни	10	8569.53 ± 5085.2	2340 - 21000	6876(5540-10500)	

Z (Mann Whitney test)

***sig p<0.0001

ДИСКУСИЈА

Оваа студија потврди 90% ефективност на медикаментозниот абортус со комбинација од мифепристон и мизопроствол, со што им се придружува на останатите (31,32,33). Постаравозрастна пациентката, претходни мисетирани абортуси, мултигравидитетот и вонредна контрола (порано извршена од две недели по процедурата), беа независно поврзани со неуспешен медикаментозен абортус. Возраста и паритетот се веќе наведени и во други студии како прогностички фактори на неуспешен абортус и продолжување на бременоста по обид за прекинување бременост со мифепристон и мисопроствол (32,34,35). Во оваа студија, инциденцата на мисетирани абортуси беше значително поголема кај неуспешната група. Сепак, поради дефицит на елабориран биолошки механизам, потребно е оваа варијабла и понатаму подетално да се испитува. Неодамна се покажа дека експективниот, конзервативен менаџмент може да го намали неуспехот на медикаментозниот абортус за 4% (36). Во неколку студии кои ги истражуваат методите на следење е детерминирано средно ниво на bhCG титар за успешен абортус- 219-251 IU/l, две до три недели по процедурата (37). Средна дебелина на ендометриумот беше 10,2-10,4 mm, околу 2-3 недели по успешната процедура (37). Вредноста од 10 mm беше утврдена од Fiala et al. кај 90% од пациентките по успешното медикаментозно прекинување на бременоста (33). Во норвешката студија, 85% од пациентите имале „празна матка“, каде што се користеше пресек од 15 mm (38). Значајни разлики беа пронајдени во средната серумска bhCG концентрација и просечната дебелина на ендометриумот во успешната наспроти неуспешната процедура. Одредување на контролен преглед по 3 недели од процедурата и двете техники во следен алгоритам (на пр. bhCG>400 IU/l и ендометријално ехо >13 mm) треба подетално да се испитуваат

проспективно, со цел да се добие подобра стапка на детекција на пациентки со неуспешен медикаментозен абортус. Резидуални овулоплацентарни маси беа хистопатолошки верифицирани кај 89% од примероците за киретажа, што укажува на тоа дека хируршката интервенција беше генерално медицински оправдана. Групата со неуспешен медикаментозен абортус беше контролирана значително порано од успешната група, така што предвремената контрола од предвидената, (две до три недели по започнување на процедурата) би можело да биде причина за голема разлика во нивоата на bhCG и ултрасонографскиот ехо комплекс. Сепак, во иднина доаѓа во предвид конзервативен третман кај уште поголем број на пациентки, кога би се конструирал алгоритам за менаџирање на процедурата со строго детерминирани критериуми.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2012.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice bulletin no. 143: medical management of first trimester abortion. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar;123(3):676-92.
3. World Health Organization, Medical Management of Abortion, page vii
4. Belokovskaya R, Ravikumar A, Arumugam D, Izadmehr S, Goddard GM, Geer EB, Levine AC. MIFEPRISTONE TREATMENT FOR MILD AUTONOMOUS CORTISOL SECRETION DUE TO ADRENAL ADENOMAS: A PILOT STUDY. *Endocr Pract.* 2019 Aug;25(8):846-853.
5. Dzuba IG, Grossman D, Schreiber CA. Off-label indications for mifepristone in gynecology and obstetrics. *Contraception.* 2015 Sep;92(3):203-5.
6. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002855.
7. Закон за абортус. „Службен весник на РМ“, бр.101 од 22 мај 2019 година.
8. Инструкции за прекинување на бременоста. „Службен весник на РМ“, бр. 318/19 од 31 декември 2020 г.
9. Hsia JK, Lohr PA, Taylor J, Creinin MD. Medical abortion with mifepristone and vaginal misoprostol between 64 and 70 days' gestation. *Contraception.* 2019

- Sep;100(3):178-181.
10. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L. Contraception. 2000 Jan;61(1):41-6. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00119-5. PMID: 10745068 Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days.
 11. U.S. Food and Drug Administration. Mifeprex (mifepristone) information. Postmarket drug safety information for patients and providers. Silver Spring, MD: FDA; 2018.
 12. GenBioPro, Inc. Mifepristone tablets, 200mg for oral use. Highlights of prescribing information. Las Vegas, NV: GenBioPro, Inc.; 2019
 13. Ferguson I, Scott HJ. Obstet Gynaecol Can. 2020 Dec;42(12):1532-1542.e2. doi: 10.1016/j.jogc.2020.04.006. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32912726 Systematic Review of the Effectiveness, Safety, and Acceptability of Mifepristone and Misoprostol for Medical Abortion in Low- and Middle-Income Countries.
 14. Lähteenmäki P, et al. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. J Steroid Biochem 1987;27:859-63.
 15. Fiala C, Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. Contraception 2006 74(1):66-86.
 16. Mifepristone. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists: 2002. p. 3 109- II. do tuka
 17. Alan Guttmacher Institute. Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide. New York: The Alan Guttmacher Institute: 1999.
 18. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Lhman E, Shah IH. Induced abortion: rates and trends worldwide. Lancet 2007;370: 1338-45.
 19. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Geneva: WHO; 2003. 4. WHO Scientific Group. Medical methods for termination of pregnancy: report. Geneva: WHO; 1997
 20. Misoprostol AHFS drug information 200 1:2837-42
 21. Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. Family Planning Perspectives 1995;27(4): 142-8.
 22. Women's perceptions on medical abortion. Review article. Contraception 2006;74:11-5.
 23. Robson SC, et al. Randomised preference trial of medical versus surgical termination of pregnancy less than 14 weeks' gestation (TOPS). Health Technol Assess 2009;13(53)
 24. a Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. Family Planning Perspectives 1995;27(4): 142-8.
 25. Henshaw RC, et al. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment. BMJ 1993;307(6906):714-7.
 26. Honkanen H, von Hertzen H. Users' perspectives on medical abortion in Finland. Contraception 2002;65(6):419-23. f Honkanen H, et al.
 27. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. BJOG 2004;111(7):715-25.
 28. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Fernandez C, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. Contraception 1998;57:83-8.
 29. Creinin MD, Burke AE. Methotrexate and misoprostol for early abortion: A multicenter trial. Acceptability. Contraception 1996;54:19-22
 30. Wiebe ER. Abortion induced with methotrexate and misoprostol: a comparison of various protocols. Contraception 1997;55:159-63.
 31. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. Hum Reprod. 1998;13:2962-5.
 32. Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GM. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases. BJOG. 2002;109:1281-9.
 33. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 109:190- 5.
 34. Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Prediction of late failure after medical abortion from serial beta-hCG measurements and ultrasonography. Hum Reprod. 2004;19:85- 9.
 35. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. Contraception. 2000;62:297- 303.
 36. Rorbye C, Norgaard M, Vestermark V, Nilas L. Medical abortion. Defining success and categorizing failures. Contraception. 2003;68:247- 51.

37. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadotrophin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception*. 2001;63:
38. Acharya G, Haugen M, Brathen A, Nilsen I, Maltau JM. Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:390-4.

DETECTION OF MICROSATELLITE INSTABILITY AND COMPARISON OF MICROSATELLITE UNSTABLE WITH MICROSATELLITE STABLE TUMORS ACCORDING TO CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Qemal Rushiti¹, Nikola Jankulovski¹, Rexhep Selmani¹, Svetozar Antovik¹, Gordana Petrushevska²

¹University Clinic of Digestive Surgery, Medical University, Skopje, R. North Macedonia;

²Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University Sts. Cyril and Methodius, Skopje, R. North Macedonia;

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 189-196

ABSTRACT

Introduction: Colon adenocarcinoma is the most common malignant tumor of the gastrointestinal tract. Two types of genetic alterations are known to be responsible in the carcinogenesis of colorectal cancer: chromosomal instability and microsatellite instability. Microsatellite instability occurs in up to 15% of sporadic colorectal cancers. MSI is, so far, the only biomarker with diagnostic, prognostic, and predictive implications.

Objectives: Detection of microsatellite instability and analysis of MSI status according to age, sex, tumor location in the colon, its differentiation, and TNM characteristics. Comparison of MSI with MSS carcinomas.

Patients and methods: The study included 599 patients with colon cancer operated on at the University Clinic for Digestive Surgery – Skopje, with surgical material processed at the Institute of Pathology, Medical Faculty in Skopje. MSI status was determined using standard PCR techniques. Histopathological analyses of the samples, including tumor type and grade, were performed according to the World Health Organization (WHO) recommendations. For local growth and staging of the disease, the TNM classification (8th edition), issued by the American Joint Committee on Cancer (AJCC), was used.

Results: Out of 599 patients examined, 66 were MSI-positive, which represents 11.02%. In the MSI group, 65.23% were male and 34.7% female, while in the MSS group, 65.85% were male and 34.15% female. In the MSI group, 71.21% of tumors were located on the right side and 28.79% on the left, whereas in the MSS group, 33.96% were on the right and 66.04% on the left. Analysis of N status in the MSI group showed: N0 – 45 patients (71.43%), N1 – 13 patients (20.63%), N2 – 5 patients (7.94%). In the MSS group: N0 – 213 patients (42.43%), N1 – 168 patients (33.47%), N2 – 117 patients (2%). Disease staging in the MSI group: Stage I – 1 patient (1.61%), Stage II – 43 patients (69.35%), Stage III – 14 patients (22.58%), Stage IV – 4 patients (6.45%). In the MSS group: Stage I – 12 patients (2.45%), Stage II – 190 patients (38.85%), Stage III – 227 patients (46.42%), Stage IV – 60 patients (12.27%).

Conclusion: Microsatellite instability in our population occurs less frequently than what is described in the literature. In our study, microsatellite instability was more common in men than in women. MSI tumors more frequently occur on the right side of the colon, have a lower lymph node index, and a lower disease stage compared to MSS tumors.

Keywords: Adenocarcinoma, colon, microsatellite instability, polymerase chain reaction

INTRODUCTION

Adenocarcinoma of the colon is the most common malignant tumor of the colon. Globally, colon cancer ranks fourth, and together with rectal cancer, it ranks third in incidence in both men and women. These two entities account for 11% of all diagnosed cancers worldwide. (1)

In 2018, 1,096,000 cases of colorectal cancer were diagnosed globally. According to the same sources, colon cancer ranks fifth in cancer-related mortality worldwide, with 551,000 deaths or 5.8% of all cancer deaths. (1,2)

In the United States in 2023, 153,020 patients were diagnosed with colorectal cancer, and of these, 52,550 died from the disease. A concerning fact is the increasing incidence of colorectal cancer in the younger population. Data from the U.S. indicate that among patients under 50 years old, there were 19,550 cases of colon cancer and 3,750 deaths. (3)

According to statistics published by the Institute of Public Health for the period 2011–2020 in the Republic of North Macedonia, the average annual incidence of colon cancer in men was 239 newly diagnosed cases, while in women it was lower, at 168 cases.

Two types of genetic changes are known to be responsible for the carcinogenesis of colorectal cancer: chromosomal instability (CIN - Chromosomal Instability) and microsatellite instability (MSI - Microsatellite Instability). Chromosomal instability accounts for 85% of colorectal cancer cases and represents changes such as chromosomal deletions, translocations, or amplifications. Microsatellite instability occurs in 15% of sporadic colorectal cancers. MSI was first discovered in 1993 and represents repeated short sequences, usually one to six base pairs, distributed throughout the DNA. These repeats are very common and are thought to make up about 3% of the entire genome. (4,5)

Research into the mechanisms underlying microsatellite instability has clarified the central role of DNA mismatch repair (MMR) genes in maintaining genomic integrity. Studies have shown that deficiencies in the MMR pathways, whether due to germline mutations in MMR genes or epigenetic silencing, predispose tumor cells to accumulate errors in the repetitive DNA sequences, leading to the characteristic MSI phenotype observed in colorectal cancer.

The mismatch repair (MMR) system is a highly conserved protein complex responsible for surveillance and

correction of DNA replication errors. This complex functions as a tetramer in which four main proteins—MLH1 (mutL homologue 1), MSH2 (mutS homologue 2), MSH6 (mutS homologue 6), and PMS2 (postmeiotic segregation increased 2)—interact as functional dimers that recognize short insertions, deletions, and single-base mismatches during DNA replication and recombination.

Patients with defects in any of these proteins—whether due to germline or somatic mutations, or epigenetic silencing of the MLH1 gene promoter—accumulate frameshift mutations in both coding and non-coding regions and other genetic loci, particularly in microsatellite repeats. These regions are prone to DNA replication errors due to polymerase slippage. A deficient MMR status (dMMR) results in high rates of frameshift and missense mutations and leads to the microsatellite instability (MSI) phenotype. Frameshift mutations in coding sequences result in altered tumor proteins, referred to as “neoantigens.”

These neoantigens are presented on the tumor cell surface by the major histocompatibility complex and are recognized as “foreign” by the immune system, particularly by endogenous cytotoxic T lymphocytes, thereby triggering a host immune response. This explains the “robust” immune reaction toward MSI tumors, as well as the clinical success of immunotherapy in these cancers, which further emphasizes the need for MSI detection. (6)

Due to the large number of microsatellite loci—estimated at around 19 million in the human genome—only a few of the most sensitive, specific, and clinically relevant loci are routinely analyzed. Typically, two groups are analyzed: the first group includes two mononucleotide and three dinucleotide loci, while the second group includes five mononucleotide loci. MSI-high is defined when two or more loci show instability, MSI-low when only one locus shows instability, and microsatellite stable (MSS) when none of the analyzed loci show instability.

If a larger number of loci are analyzed, MSI-high is defined as instability in >30% of all tested loci, MSI-low if instability is found in 10–30%, and MSS if <10% of loci show instability. (7,8,9)

The Bethesda Panel was the first panel recommended by the U.S. National Cancer Institute (NCI) in 1997, consisting of five microsatellite markers: two mononucleotide loci (BAT-25 and BAT-26) and three dinucleotide loci (D2S123, D5S346, and D17S250). However, mononucleotide markers

have demonstrated higher sensitivity and specificity than dinucleotide markers for detecting MSI. Consequently, a five-marker mononucleotide panel was proposed (NR-21, NR-22, NR-24, BAT-25, BAT-26). An alternative panel was developed by Promega Corporation—the MSI Analysis System—a fluorescent multiplex PCR assay using five mononucleotide microsatellite markers (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, and MONO-27). (6)

To date, there is no global consensus on which patients should be tested for microsatellite instability. Many published studies do not include MSI testing as a routine procedure. The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, in 2016, recommended MSI testing only for patients suspected of having Lynch syndrome. On the other hand, the UK's NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2016), the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS, 2016), and guidelines from Australia (2017) recommend that MSI testing be conducted in all patients diagnosed with colorectal cancer. (10–14)

MSI is currently the only biomarker with established diagnostic, prognostic, and predictive implications. As a result, the MSI profile has been integrated into the latest WHO classification of gastrointestinal tumors (2019) as an “essential” histological criterion. (15)

Given the role of microsatellite instability in disease prognosis, our study aims to confirm the presence of microsatellite instability in patients who underwent surgery for colon cancer in our country and to correlate MSI with the clinical and pathological characteristics of the tumor, comparing the results with patients whose tumors exhibit microsatellite stability.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted at the Clinic for Digestive Surgery and the Institute of Pathology. The study included 599 patients over the age of 18, diagnosed with colon adenocarcinoma, who underwent surgery at the Clinic for Digestive Surgery and were tested for MSI using polymerase chain reaction (PCR) at the Institute of Pathology during the period from January 1, 2020, to December 31, 2024.

The following variables were analyzed: age (mean value), sex, tumor location (right colon and left colon), tumor differentiation (G1–G3), resection margin (R), lymphatic invasion (L), vascular invasion (V), tumor size (T1–T4), lymph node status (N0–N3), metastases (M0, M1), disease stage (I–IV), and MSI status (MSI, MSS).

Clinical and pathological findings were obtained from patients' medical records archived at the Clinic for Digestive Surgery, while MSI status was obtained from the database of the Institute of Pathology. The analysis of the specimens was performed at the Institute of Pathology using standard techniques for dissection and processing of samples, in accordance with the dissection and staining recommendations by Ackerman. Tumor type and grade were determined according to the WHO Classification of Colorectal Carcinomas, and tumor staging was based on the 8th edition of the TNM classification of malignant tumors, issued by the Union for International Cancer Control (UICC) in 2017.

MSI status was determined using RT-PCR on a diagnostic platform for real-time quantitative polymerase chain reaction, designed for automated high-throughput fragment analysis (real-time reverse PCR instrument), with integrated software for mutation detection and analysis. This platform is validated for use with paraffin-embedded tissue mixes, and comes with a pre-installed protocol for MSI mutation detection and interpretation.

The analysis was based on five mononucleotide repeat microsatellite targets (BAT25, BAT26, NR21, NR22, NR24; NR27; CAT25; MONO27) in DNA extracted from paraffin-embedded tissue in less than 3 hours, with a sensitivity of 10 ng/sample. Target polymorphisms and mutations were detected via the FAM fluorescent channel, while control regions were analyzed via the HEX fluorescent channel, with a detection limit of 0.5%.

The DNA analyzed was obtained by automated genomic DNA isolation from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue samples using the InnuPrep C16 touch system for nucleic acid extraction.

Tumor samples that showed different allelic peaks compared to the corresponding normal tissue were classified as MSI for that specific marker. MSI-H (high) was defined when at least two of the five standard markers showed instability in the tumor DNA. Samples with no detected instability were considered microsatellite stable (MSS).

Based on MSI status, patients were divided into two groups:

MSI group: patients with tumors showing microsatellite instability

MSS group: patients with tumors showing microsatellite stable DNA

MSI grouping was performed based on results from Easy PGX software data analysis during testing.

RESULTS

Out of a total of 599 patients, 533 (89%) had microsatellite stable (MSS) carcinoma, of which 208 (39%) were female and 391 (61%) male. In the group of patients with microsatellite instability (MSI) (66 patients, 11%), 26 (39%) were female and 40 (61%) male. The mean age of patients with MSS was 64.3 years, while in the MSI group it was 61.7 years.

Gender	MSI status		
		MCC	MSI
	n	n (%)	n (%)
women	208	182 (34.15)	26 (39.39)
men	391	351 (65.85)	40 (60.61)
total	599	533	66

Table no.1

Table no. 1 analyzes the carcinoma according to gender and distribution of the number of cases.

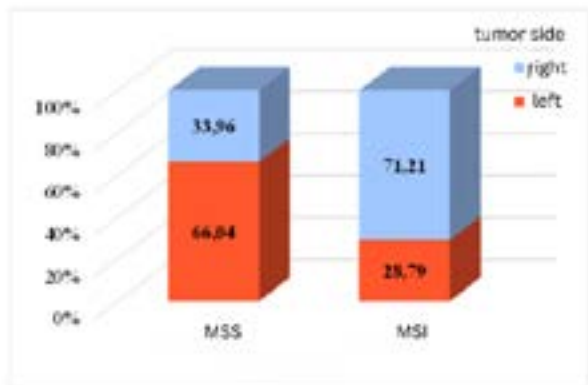


Figure 1 - Graphical representation of the distribution of MSS and MSI patients according to tumor location.

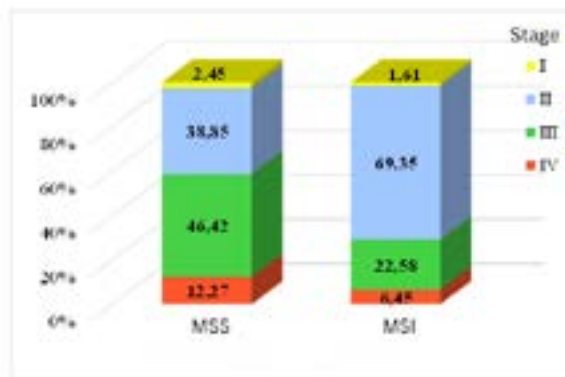


Figure 2 - Graphical representation of the distribution of MSS and MSI patients according to TNM stage

The disease stage in the MSI group is stage I one patient (1.61%), stage II 43 patients (69.35%), stage III 14 patients (22.58%), stage IV 4 patients (6.45%). In the MSS group stage I 12 patients (2.45%), stage II 190 patients (38.85%), stage III 227 patients (46.42%), stage IV 60 patients (12.27%). Microsatellite stable carcinomas in 2020-21 were more often diagnosed in stage I compared to other stages (50% vs 35.79% vs 36.56% vs 35%), in 2022-23 were more

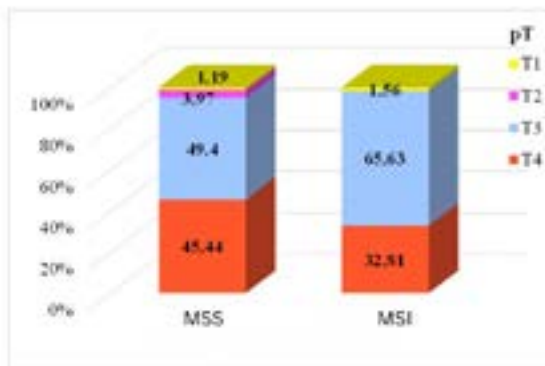


Figure 3 - Graphical representation of the distribution of MSS and MSI patients according to pT stage

Patients with carcinoma in T1 stage were similarly represented in the MSS and MSI groups (1.19% vs 1.56%, p=0.8); in T2 stage, only MSS carcinomas were diagnosed (3.97%), but the difference between the two groups was not statistically significant (p=0.1); MSI patients had significantly more carcinomas in T3 stage compared to MSS patients (65.63% vs 49.4%, p=0.014); carcinomas in T4 stage were more frequent in MSS patients (45.44% vs 32.81%), with borderline statistical significance (p=0.055).

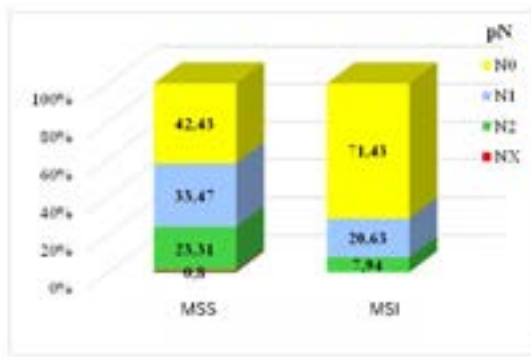


Figure 4 - Graphical representation of the distribution of MSS and MSI patients according to the pN stage

Patients with microsatellite unstable carcinoma had significantly more frequent absence of metastases in regional lymph nodes (71.43% vs 42.43%, $p < 0.0001$), while metastases in 1 to 3 and in 4 or more regional lymph nodes were significantly more frequent in patients with microsatellite stable carcinoma (33.47% vs 20.63%, $p = 0.0395$; and 23.31% vs 7.94%, $p = 0.005$, respectively).

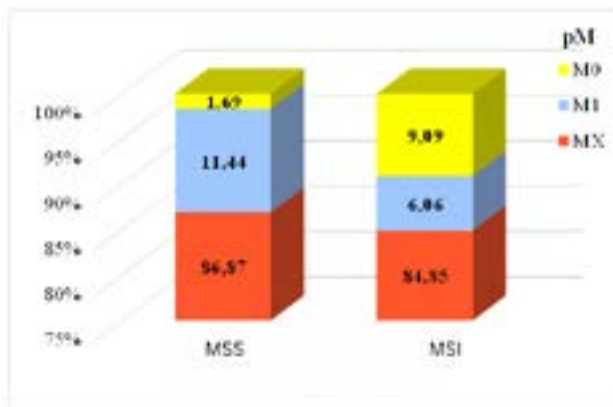


Figure 5 - Graphical representation of the distribution of MSS and MSI patients according to the pM stage

The M classification of the patients, i.e., the M stage of the carcinomas, significantly differed depending on the MSI status ($p = 0.0003$). Comparison of the individual categories of the M classification between the two groups showed a significantly higher prevalence of MSI patients without distant metastases (9.09% vs 1.69%, $p = 0.0003$), and a significantly higher prevalence of MSS patients with distant metastases (11.44% vs 6.06%, $p < 0.0001$).

G, R and L stages were also analyzed:

G2 stage, i.e., moderately differentiated tumors, were the most frequently represented in both groups of patients with microsatellite unstable and stable carcinomas

(89.01% vs 87.5%).

According to the R classification, macroscopic residual tumor was observed only in patients with microsatellite unstable carcinoma (1.44%).

Lymphatic invasion was significantly more frequently observed in patients with microsatellite stable carcinoma (72.76% vs 28.13%).

STATISTICAL ANALYSIS

The Mann-Whitney U test was used for the statistical analysis of the data. A p-value of < 0.001 was considered statistically significant.

DISCUSSION

In this study, we detected microsatellite instability (MSI) in patients who underwent surgery for colorectal cancer in our population. Out of 599 examined patients, 66 were found to have MSI, which represents 11.02%. This result in our study is lower than what is usually described in the literature, where MSI occurs in up to 15% of the examined cases (2,3). In Nakayama's study, MSI was present in 4.5%, and in Yamada's study, MSI was found in 7% of patients (15,16). There are also studies reporting a much higher MSI rate—43%, as seen in the study by Ashktorab H (18).

Age in our study did not show a significant difference between the MSI and MSS groups. In the MSI group, the mean age was 61.7 years, while in the MSS group it was 64.3 years. Similar results were found in Ashktorab's study, where the mean age in the MSI group was 69 years, and in the MSS group 67 years. Likewise, in Malik's study, the mean age in the MSI group was 60.1 years (range 38–84), while in the MSS group it was 62.4 years (range 35–76) (18,19).

In the MSI group, there were 40 males (60.61%) and 26 females (39.39%), whereas in the MSS group, there were 351 males (65.85%) and 182 females (34.15%). The results from our study correspond to those published by Yi-Jan Tsai, where males were represented with 65.8% and females with 34.2% (20).

Regarding tumor localization, in the MSI group, tumors were significantly more frequently found on the right side of the colon, while in the MSS group, the left side was more commonly affected. In our study, 47 (71.21%) of the tumors in the MSI group were localized on the right, and 19 (28.79%) on the left; in contrast, in the MSS group, 181 (33.96%) were on the right, and 352 (66.04%) on the

left. Similar results are reported in the study by Malik, where in the MSI group 76.5% of tumors were located in the proximal colon and 23.5% in the distal (left) colon. In the MSS group, 29.3% of tumors were on the right and 70.7% on the left (19)

From the analysis of the T stage in the MSI group, the following results were obtained: T1 includes 1 patient (1.56%), T2 has no patients, T3 includes 42 patients (65.63%), and T4 includes 21 patients (32.81%). In the MSS group, T1 includes 6 patients (1.19%), T2 includes 20 patients (3.97%), T3 includes 249 patients (49.4%), and T4 includes 229 patients (45.44%). The results show that in both groups, tumors are mostly in stages T3 and T4. Similar results are presented in the study by De Smedt, where in the MSI group T1 has no patients, T2 (3.4%), T3 (51.7%), T4 (44.8%), and in the MSS group T1 has no patients, T2 (3.7%), T3 (63%), T4 (33.3%) (20). This also confirms that there is no significant difference between the groups regarding the T stage.

From the analysis of the N status in the MSI group, the following results were obtained: N0, 45 patients (71.43%), N1, 13 patients (20.63%), N2, 5 patients (7.94%), while in the MSS group N0 includes 213 patients (42.43%), N1, 168 patients (33.47%), and N2, 117 patients (23.31%). In the study by Kang et al. regarding the N status, the following results were reported for the MSI group: N0 (69.6%), N1 (21.4%), N2 (8.9%), while for the MSS group: N0 (51.4%), N1 (31.3%), N2 (17.4%) (21). From the obtained results, it is evident that there is a significant difference between the groups, and that tumors with MSI status have fewer metastatic deposits in the lymph nodes compared to MSS status, which plays an important role in the prognosis of the disease.

The M status in our study for patients in the MSI group is M0 in 6 patients (9.09%), M1 in 4 patients (6.06%), and Mx in 56 patients (84.85%). In the MSS group, M0 includes 9 patients (1.69%), M1 61 patients (11.44%), and Mx 463 patients (86.87%). In the study by De Smedt, the M status is as follows: MSI group M0 (89.6%), M1 (10.4%), while in the MSS group M0 (92.6%), M1 (7.4%), and it was proven that there is no statistically significant difference between the groups.

The tumor differentiation is as follows: MSI group has no patients in G1, G2 includes 49 patients (87.5%), G3 includes 7 patients (12.5%). MSS group has G1 4 patients (0.86%), G2 413 patients (89.01%), G3 47 patients (10.13%). Our results are similar to the results from the studies by Malik and

Ashktorab where G1 (5%), G2 (68%), G3 (27%) in the MSI group and G1 (3%), G2 (80%), G3 (17%) in the MSS group show no significant difference between the groups. (17,18)

The disease stage in the MSI group is: Stage I - one patient (1.61%), Stage II - 43 patients (69.35%), Stage III - 14 patients (22.58%), Stage IV - 4 patients (6.45%). In the MSS group: Stage I - 12 patients (2.45%), Stage II - 190 patients (38.85%), Stage III - 227 patients (46.42%), Stage IV - 60 patients (12.27%). In the study by Rantanen P, in the MSI group: Stage I (12.1%), Stage II (60.6%), Stage III (27.3%), while in the MSS group: Stage I (21.2%), Stage II (40.1%), Stage III (38.8%) (22).

In our study, unlike the study of Rantanen P and the study of Ashktorab where there is a small significant difference between the groups, this difference is much more significant, showing that in the MSI group more patients have a lower disease stage compared to the MSS group.

CONCLUSION

- 1 The incidence of microsatellite instability (MSI) in our population is lower than the European average and corresponds with the MSI incidence in Japan, Greece, India, China, and other countries where the incidence is below 10%.
- 2 There is no difference between MSI and MSS groups regarding age.
- 3 Microsatellite instability occurs more frequently in males than in females in our study.
- 4 MSI tumors occur more frequently in the proximal colon (right side) than in the distal colon or left side.
- 5 There is no difference in tumor differentiation, size, and liver metastases between MSI and MSS tumors.
- 6 There is a significant difference in lymphatic status and tumor stage between the groups, with MSI tumors having a lower lymphatic status and a better disease stage compared to MSS tumors.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Clinical and Translational Oncology. "MSI and Mismatch Repair Deficiency Testing Patterns in Metastatic Colorectal Cancer in Spain." 2024.

3. Rebecca L. Siegel, Nikita S, et al. Colorectal cancer statistics,2023: Cancer Journal for Clinicians/volume 73, issue3/ p.233-254.
4. Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev.* 2010;31:31-8.
5. Ellegren H. Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nat Rev Genet.* 2004;5:435-45
6. Parente P, Grillo F, Vanoli A, Macciomei MC, Ambrosio MR, Scibetta N, Filippi E, Cataldo I, Baron L, Ingravallo G, Cazzato G, Melocchi L, Liserre B, Giordano C, Arborea G, Pillozzi E, Scapinello A, Aquilano MC, Gafà R, Battista S, Dal Santo L, Campora M, Carbone FG, Sartori C, Lazzi S, Hanspeter E, Angerilli V, Mastracci L, Fassan M. The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore. *Dig Dis.* 2023;41(5):746-756. doi: 10.1159/000531003. Epub 2023 May 15. PMID: 37231848.
7. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016;22:1342-1350.
8. Laghi L, Bianchi P, Malesci A. Differences and evolution of the methods for the assessment of microsatellite instability. *Oncogene.* 2008;27:6313-6321.
9. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer- the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:153-162.
10. Tsikitis VL, Larson DW, Huebner M, Lohse CM, Thompson PA. Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:336
11. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al. Japanese Society for cancer of the colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):1-34.
12. National Institute for Health and Care Excellence, NICE recommends wider use of tests to detect cancer-causing genetic condition. NICE guidance; 2017. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommendswider-use-of-tests-to-detect-cancer-causing-genetic-condition-2>.
13. Church JM, Ashburn JH. Regarding the clinical practice guidelines for the surgical treatment of patients with lynch syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(7):e595-e596
14. Leggett B PN, Pachter N, Rosty C, Norton I, Wright C, Win A.K, Macrae F, Cancer council Australia colorectal cancer guidelines working party. Lynch syndrome. Cancer Council Australia Clinical Guidelines Network 2017.
15. Klimstra DS, Klöppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO Classification of Tumours Editorial Board editors. WHO classification of tumours, Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.
16. Nakayama, Y., Iijima, T., Inokuchi, T. et al. Clinicopathological features of sporadic MSI colorectal cancer and Lynch syndrome: a single-center retrospective cohort study. *Int J Clin Oncol* 26, 1881–1889 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10147-021-01968-y>
17. Rin Yamada et al. Differences in histological features and PD-L1 expression between sporadic microsatellite instability and Lynch-syndrome-associated disease in Japanese patients with colorectal cancer *International Journal of Clinical Oncology* <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1238-y>. January 2018
18. Ashktorab H, Smoot DT, Farzanmehr H, Fidelia-Lambert M, Momen B, Hyland L, Iacozio-Dononue C, Carethers JM, Goel A, Boland CR, Giardiello FM. Clinicopathological features and microsatellite instability (MSI) in colorectal cancers from African Americans. *Int J Cancer.* 2005 Oct 10;116(6):914-9. doi: 10.1002/ijc.21062. PMID: 15856472; PMCID: PMC4155490.
19. Ajay Malik et al. Evaluating morphological features for predicting microsatellite instability status in colorectal cancer. *Medical Journal Armed Forces India* volume 78, Supplement 1 September 2022, pages 96-104
20. Tsai YJ, Huang SC, Lin HH, Lin CC, Lan YT, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WS, Lin TC, Lin JK, Chang SC. Differences in gene mutations according to gender among patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2018 Jul 5;16(1):128. doi: 10.1186/s12957-018-1431-5. PMID: 29976257; PMCID: PMC6034318.
21. De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, Govaere O, Tousseyn T, Van Cutsem E, Prenen H, Tejpar S, Spaepen M, Matthijs G, Decaestecker C, Moles Lopez X, Demetter P, Salmon I, Sagaert X. Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *Br J Cancer.* 2015 Jul 28;113(3):500-9. doi: 10.1038/bjc.2015.213. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26068398; PMCID: PMC4522625.
22. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(9):e0019. doi: 10.1097/

MD.0000000000010019. PMID: 29489646; PMCID: PMC5851768.

23. Rantanen, P., Keränen, A., Barot, S. et al. The prognostic significance of microsatellite instability in colorectal cancer: a Swedish multi-center study. *Int J Colorectal Dis* 38, 197 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04480-z>
24. Ye M, Ru G, Yuan H, Qian L, He X, Li S. Concordance between microsatellite instability and mismatch repair protein expression in colorectal cancer and their clinicopathological characteristics: a retrospective analysis of 502 cases. *Front Oncol.* 2023 Jun 22;13:1178772. doi: 10.3389/fonc.2023.1178772. PMID: 37427134; PMCID: PMC10325781.
25. Wei Chen, Yan Helen Yan, Blake Young, Alessandro Pinto, Qi Jiang, Nanjia Song, Weijie Yao, David Yu Zhang, Jinny Xuemeng Zhang. Microsatellite Instability Detection in Clinical Cancer Samples: A Multiplex qPCR Approach without Matching Normal Sample
26. Lu J, Tan H, Guo T, Chen X and Tong Z: Association between microsatellite instability status, clinicopathological features and mitochondrial DNA amplification in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 28: 564, 2024.

КЛИНИЧКО-БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО БОЛЕСТА НА ЦЕРЕБРАЛНИТЕ МАЛИ КРВНИ САДОВИ ШТО ДОВЕДУВА ДО КОГНИТИВНО НАРУШУВАЊЕ

Ademi B.¹, Mexhiti F.¹, Aleksovski V.¹, Angelova A.¹, Velkov J.¹

ЏЗУ Универзитетска клиника за неврологија - Скопје

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 197-204

АПСТРАКТ

Вовед: Васкуларни и невродегенеративни патологии често се појавуваат истовремено и споделуваат слични фактори на ризик. Болеста на церебралните мали крвни садови (БМКС) е водечка причина за васкуларно когнитивно оштетување (ВКО). Справувањето со кардиоваскуларните ризик фактори е најефективниот пристап за спречување на когнитивниот пад кај постарите лица. Напредните имиџинг техники пред се магнетна резонанца на мозок (МРИ) обезбедуваат алатки за рана дијагноза на БМКС додека со помош на психолошко тестирање може рано да се дијагностицира ВКО. Контролата на крвниот притисок и интервенциите во повеќедомени на животниот стил се поврзани со намален ризик од когнитивно оштетување.

Досегашните истражувања добро ги објаснуваат механизмите кои водат до когнитивно опаѓање поврзано со БМКС, како што се дисфункција на крвно-мозочната бариера, хронична церебрална хипоперфузија и нарушен периваскуларен клиренс.

Цел: Да се анализира корелацијата на когнитивната дисфункција кај пациенти со различен степен на болеста на церебралните мали крвни садови (БМКС); и корелацијата на когнитивната дисфункција со другите коморбидни фактори и биохемиски карактеристики.

Материјал и методи: Во студијата која е дизајнирана како case-control студија во која се опфатени 87 пациенти со или без когнитивно оштетување на возраст над 60 години. Испитаниците се групирани во три групи: група испитаници со дијагностицирано БМКС и благо когнитивно нарушување, група на испитаници со БМКС со умерено когнитивно нарушување и контролна група пациенти без БМКС и когнитивни испади. БМКС кај сите испитаници е дијагностицирана со реализирана МРИ на мозокот или компјутерска томографија на мозокот, додека когнитивната функција е проценета со невропсихолошко тестирање преку Mini-mental state examination и Addenbrooke's cognitive examination. Кај сите испитаници амбулантски е измерен артериски крвен примерок со помош на мануелен сфингоманометер, измерен е body mass index (BMI), земена е крв за биохемиски испитувања (холестерол, триглицериди, ЦРП и S100 β). Статистичката анализа е спроведена со Статистичкиот пакет за општествени науки (SPSS) верзија 26.0

Резултати: Значајно високо ниво на корелација е добиена помеѓу s100 β протеинот и скалите за когнитивното нарушување (ММС $r=0,815$, $p<0,01$; и Аденбрук скалата $r=0,861$, $p<0,01$). Вредностите укажуваат на негативна тенденција односно зголеменото ниво на концентрацијата на s100 β во крвта е пропратено со намалени вредности за ММС и Аденбрук, што покажува золемеување на когнитивното нарушување кај пациентите со болест на малите крвни садови на мозокот.

Клучни зборови: васкуларно когнитивно оштетување, болеста на мали крвни садови, S100 β

ВОВЕД

Васкуларно когнитивно оштетување (ВКО) и Алцхајмерова болест (АБ) се главни пречки за здраво стареење и главните причини за хронична попреченост и намален квалитет на животот кај постарите луѓе во индустријализираниот свет[1]. Когнитивното оштетување се дефинира како намалени перформанси во различни когнитивни домени, и обично се мери со психометриско тестирање. Со зголемувањето на возраста се очекува намалување на одредени когнитивни способности. Кај некои поединци, сепак, намалената когнитивна функција напредува над очекуваниот когнитивен пад поврзан со возраста што резултира со дијагноза на благо когнитивно оштетување (ВКО) или деменција.[2]

Одржувањето на когнитивното здравје и превенцијата на деменција кај постарите возрасни е критично научен и јавно здравствен приоритет. Меѓу потенцијалните цели за подобрување на когнитивно здравје кај постарите возрасни лица, артериска хипертензија (АТ) е потенцијално најчест модифицирачки ризик фактор[3].

Во текот на последните неколку децении, врската помеѓу хипертензијата и когнитивната функција е испитувана кај многу возрасни групи. Повеќе епидемиолошки студии покажаа дека зголемениот крвен притисок во 4-та и 5-та деценија од животот, особено нетретирана хипертензија, го зголемува ризикот за когнитивно оштетување 20-30 години подоцна[4].

Лонгитудинални студии рапортираат дека лица со продолжена хипертензија и покачен систолен крвен притисок во период од 25-30 години во нивните средно-вечни години се изложени на исклучително висок ризик за когнитивно оштетување подоцна во животот. Без оглед на возраста, когнитивните домени кои изгледаат најранливи на хипертензија се егзекутивната функција и брзината на обработка на информации. И двата когнитивни процеси во голема мера се потпираат на интегритетот на фронталните и субкортикалните мозочни структури кои можат да бидат најранливи на ефектите од хипертензијата.

Невроимицинг одигра клучна улога во унапредувањето и разбирањето за тоа како АТ влијае на когнитивната функција и основната структура на мозокот. Резултатите од студиите кои ја испитувале врската помеѓу АТ и волуменот на мозокот се во голема

мера конзистентни со наодите од АТ и студиите за когниција. Високиот СКП е поврзан со помал регионален и вкупен волумен на мозокот и намалување на волуменот на мозокот со текот на времето[5]. Хипертензијата е исто така поврзана со неколку карактеристики на васкуларна деменција и болест на церебралните мали крвни садови, вклучувајќи волумен на хиперинтензитетот на белата маса (ХБМ), прогресија на ХБМ, лакунарни инфаркти и церебрални микрокрварења. Поддржувајќи ја врската помеѓу висок АТ и патологијата на белата маса, наодите од опсервационите студии и клиничките испитувања сугерираат дека третманот на хипертензија ја намалува прогресијата на ХБМ[6].

Испитувања во патофизиологијата на БМКС поврзани со ВКО и ВД откриле ендотелијална дисфункција и распаѓање на крвно-мозочната бариера (КМБ). Функциите на КМБ е да се воспостави контролирана средина во мозокот со одржување на релативно константно ниво на хормони, хранливи материи и вода во мозокот, истовремено служи како важна анатомско-биохемиска бариера која го штити ЦНС од различни циркулирачки токсини и патогени кои може да предизвикуваат инфламација или инфекција.

Болеста на церебралните мали садови (БМКС) е состојба поврзана со возраста која го поттикнува ВКО, и се претпоставува дека хроничната церебрална хипоперфузија (ХЦХ) предизвикана од БМКС е главната причина за ВКО. БМКС претставува серија клинички, имицинг и патолошки синдроми кои настануваат од различни причини, зафаќајќи ги перфорираните артериоли, артериолите, капиларите и венулите во мозокот, што доведува до намален церебрален крвен проток, оштетена церебрална авторегулација и зголемена пропустливост на крвно-мозочната бариера (КМБ)[7].

БМКС предизвикува до 45% од деменцијата и околу 20% од сите мозочни удари во светот, 25% исхемични (или лакунарни мозочни удари), од кои околу 20% од тие пациенти остануваат нефункционални[8]. БМКС може да се визуелизира рутински на компјутеризирана томографија (КТМ) и магнетна резонанца (МРИ) на мозокот[9].

Неодамна, беше предложен терминот „вкупен резултат на БМКС“ кој го сочинуваат четири визуелни биомаркери на БМКС: хиперинтензитет на бела маса (ХБМ), лакунарни инфаркти, проширени

периваскуларни простори (ППП) и мозочни микрокрварења (ММК) преку кои се проценува севкупната тежина на БМКС. Вкупниот резултат на БМКС е подобра проценка за целокупниот ефект на БМКС врз мозокот наместо само да земе една или две карактеристики одделно. Вкупниот резултат на БМКС визуелно се оценува на скала од 0 до 4. Во овој резултат, поен се доделува на секој од следниве: присуство на лакунни, присуство на ММК, умерен до тежок ППП и умерена до тешка ХБМ[10].

(ВКО) е неодамнешен препознаен ентитет предизвикан претежно од цереброваскуларни болести. ВКО вклучува цел спектар на когнитивни нарушувања, од благо когнитивно нарушување (БКН) до васкуларна деменција предизвикана од васкуларна исхемична или хеморагична етиологија и васкуларни фактори сами или во комбинација со невродегенерација и АБ[11].

Фамилијата на протеини S100 β припаѓа во група на кисели протеини кои можат да се поврзат со калциумот и влијаат на различни клеточни одговори. S100 β може да се ослободи екстрацелуларно и се смета како маркер за оштетување на мозокот [12]. Кога пропустливоста на КМВ е значително зголемена поради оштетување на одделни нервни клетки или под различни патолошки состојби, нивоата на протеинот S100 β во серумот се зголемува[13].

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Испитаници

Во студијата која е дизајнирана како case-control студија се опфатени 87 пациенти со или без когнитивно оштетување на возраст над 60 години. Испитаниците се идентификувани со преглед на клиничките истории и амбулантските прегледи од дата базата на податоци на ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија – Скопје во периодот од Јануари 2022 година до Март 2024 година, од цела држава, и се дијагностицирани со когнитивно нарушување. Пациентите се поканети на преглед за реevaluација и се спроведени потребните испитувања. Сите пациенти имаат потпишано информирана согласност одобрена од етичкиот комитет при Медицинскиот факултет во Скопје.

Инклузиони критериуми:

Пациенти над 60 годишна возраст со или без когнитивна дисфункција

Ексклузиони критериуми:

пациенти кои имале интракранијални тумори,

пациенти со мултиплекс склероза,

пациенти кои биле зависни од алкохол, наркотици и други психијатриски дроги,

пациенти кои имале тешка дисфункција на срцето, црниот дроб, бубрезите, хематопоетскиот систем и тироидна жлезда,

пациенти кои имале очигледни визуелни и аудитивни нарушувања или не успеале да ги завршат поврзаните невропсихолошки тестови,

пациенти со Алцхајмерова болест,

пациенти кои страдале од оштетување на когнитивниот систем поради други болести, вклучувајќи тумори, инфекции, интоксикација, метаболички болести (како што е инсуфициенција на внес на витамин B12 и фолна киселина)

пациенти со тешка депресија и шизофренија.

Групирање и собирање клинички податоци

Испитаниците се групирани во три групи: група на испитаници со дијагностицирано БМКС и благо когнитивно нарушување, група на испитаници со БМКС со умерено и тешко когнитивно нарушување и контролна група пациенти без БМКС и когнитивни испати. Сите пациенти со БМКС се потврдени со магнетна резонанца на мозок според следните критериуми: хиперинтензитет на бела маса (ХБМ), лакунарни инфаркти, проширени периваскуларни простори (ППП) и мозочни микрокрварења (ММК) преку кои се проценува севкупната тежина на БМКС. Когнитивната функција е проценета со два невропсихолошки теста: Mini-Mental State Examination (MMSE) - за проценка на 6 области на менталните способности, вклучувајќи: ориентација на време и место (препознавање на датумот и местото каде се наоѓа), внимание / концентрација, краткорочна меморија (потсетување), јазични вештини, визуелно - просторни способности (визуелни и просторни односи меѓу објектите), способност за разбирање и следење на упатствата. Највисоката оценка што може да се постигне е 30 поени. Поделбата на когнитивното нарушување е врз основа на постигнатиот резултат: нормална когниција 27-30, благо когнитивно нарушување 21-26, умерено когнитивно нарушување 10-20 и тешко когнитивно нарушување 0-9. Вториот тест користен е Addenbrooke's Cognitive Examination

- ACE-III, овој тест се состои од 19 (деветнаесет) активности, од кои 5 (пет) од нив ги тестираат следните когнитивни домени: внимание, меморија, флуентност, јазик и визуелно - просторна обработка. Резултатите од секоја активност се бодуваат за да се даде вкупна оцена од 100 (18 поени за внимание, 26 за меморија, 14 за флуентност, 26 за јазик, 16 за визуелно - просторна обработка. Резултатот треба да се толкува во контекст на целокупната историја и преглед на пациентот, но резултатот од 88 и повеќе се смета за нормален, под 83 е абнормален, додека пак помеѓу 83 и 87 е неубедлив. Кај сите испитаници се земени клинички податоци, вклучувајќи возраст, пол, ниво на образование, БМИ, амбулантски измерен крвен, земени примероци од крв испитување на биохемиските параметри (холестерол, триглицериди, ЦРП и за откривање на нивото на S100 β протеинот. На сите учесници им е земена венска крв на гладно од 5 ml на денот на тестирањето на когнитивната функција. Крвта се инјектираше во цевки од поливинил хлорид (ПВЦ) за коагулација. Примероците на крв се чуваа во фрижидер на 4°C 2 часа и се центрифугираа на 3000 вртежи во минута 10 мин за одвојување на крвниот серум. Серумот беше складиран во ПВЦ цевки, и складиран во фрижидер на -20°C. Примероците беа растворени на собна температура пред откривање. Концентрацијата на серумскиот S100 β беше проценета со помош на човечки серум BioVendor Human S100 β ELISA, стандардите, контролите за квалитет и примероците се инкубираа во бунарчиња на микроплочата претходно обложени со моноклонални anti-human S100 β - антитела. По 120 минути инкубација и миење, моноклонално anti-human S100 β - антитела означено со биотин се додаваа на бунаричињата и се инкубираа 60 минути со зафатените S100 β . По уште едно перење, се додаваше конјугат стрептавидин-HRP. По 30 минути инкубација и последниот чекор на миење, на преостанатиот конјугат му се дозволуваше да реагира со растворот на подлогата (ТМВ).

Реакцијата е прекината со додавање на кисел раствор по што се мери апсорпцијата на добиениот жолт производ. Апсорпцијата е пропорционална на концентрацијата на S100 β . Конструиравме стандардна крива со назначување на вредностите на апсорпција во однос на концентрациите на стандардите. Концентрациите на непознатите примероци се одредуваат со користење на конструираниот стандардна крива.

Статистички анализа и резултати

Табела 1. Демографски, клинички и биохемиски карактеристики на пациентите

Вариабели	Фреквенција(%)/ медијана (сд +)б
Карактеристики на прием	
Пол	
Мажи	45 (51,7%)
Жени	42 (48,3%)
Возраст	72 (7,23)
Образование	10,8 (12)
Клинички карактеристики	
Испитувањето за мини-ментална состојба (MMSE)	21,8 (5,78)
Аденбруг скала	68,79 (20,18)
Степен на когниција	
нормална когниција	27 (31%)
благо когнитивно нарушување	28 (31%)
умерено когнитивно нарушување	33 (38%)
Болест на малите крвни садови	
нема	25 (28,7%)
лесен степен	25 (28,7%)
среден степен	10 (11,5%)
средно тежок степен	20 (23%)
тежок степен	7 (8%)
Индекс на телесна маса (BMI)	23,4 (2,87)
Крвен притисок	
систолен	137,3 (15,88)
диастолен	83,9 (11,02)
Хипертензија	
нема	26 (29,9%)
има	61 (70,1%)
Дијабетес мелитус тип 2	
нема	61 (70,1%)
има	26 (29,9%)
Биохемиски карактеристики	
Вкупен холестерол (mmol/L)	4,31 (1,07)
Триглицериди (mmol/L)	1,52 (0,67)
Ц реактивен протеин (mg/dL)	4,01 (7,55)
s100b протеин (ng/mL)	1103,37 (356,36)

а) Категориските променливи се изразени како вкупна фреквенција (% од поединци) за секоја група

б) Континуираните променливи се изразени како средна вредност (стандардна променлива-медијана)

Основни карактеристики на пациентите

Осумдесет и седум пациенти ја завршиле студијата.

Нивните основни демографски, клинички и биохемиски карактеристики се сумирани во Табела 1.

Согласно податоците прикажани во табелата, студијата вклучува скоро идентичен број на мажи (51,7%) и женски (48,3%), со средна возраст од 71 година. При прием на пациентите им беа извршени повеќе клинички и лабораториски испитувања. Испитувањето за когнитивното нарушување ММС, покажа дека испитаниците имале благо когнитивно нарушување (21,8), а истото се потврдува и со Аденбрук скалата за квалитетот на когнитивното нарушување (68,79). Што се однесува до болеста на малите крвни садови на мозокот резултатите покажуваат дека

пациентите имаа лесен (28,7%), среден (11,5%), средно тежок (23%) и многу тежок (8%) степен на оштетување на истите. Биохемиските анализи покажаа дека вкупниот холестерол (4,31 mmol/L), триглицеридите (1,52 mmol/L) и Ц реактивниот протеин (4,0 mg/L) не отстапуваат од референтните лабораториски вредности. Испитуваниот s100 β протеин даде средна вредност од 1103,37 (356,36) ng/mL. Средните вредности за испитуваните биомаркери и клинички параметри се прикажани во Табела 1.

Биваријантна анализа и линеарна регресија на ефект од мерените варијабели

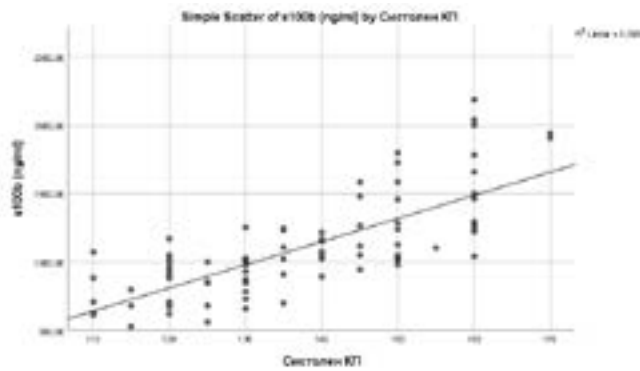
Табела 2. Спирманов коефициент на корелација помеѓу испитаните варијабели

	Возраст	ММСЕ	Аденбрук	Систолен КП	Диастолен КП	БМИ	Вкуп. Хол. (mmol/L)	Триглиц. mmol/L	s100 β (ng/ml)	CRP (mg/mL)
Возраст	1,000	-,555**	-,646**	,477**	,353**	-,251*	-0,011	-0,178	,577**	-0,104
ММСЕ		1,000	,906**	-,573**	-,480**	0,135	0,063	0,127	-,851**	0,063
Аденбрук			1,000	-,637**	-,597**	0,079	0,152	0,186	-,871**	0,045
Систолен КП				1,000	,812**	-0,054	-0,033	0,098	,777**	0,127
Диастолен КП					1,000	-0,117	-0,124	0,077	,669**	,235*
БМИ						1,000	-0,102	-0,100	-0,143	0,057
Вкупен Холестерол (mmol/L)							1,000	0,182	-0,093	-0,079
Триглицериди mmol/L								1,000	-0,088	,225*
s100 β (ng/ml)									1,000	0,055
CRP (mg/mL)										1,000
**Корелацијата е значајна на ниво 0,01 (2-tailed)										
*Корелацијата е значајна на ниво 0,05 (2-tailed).										

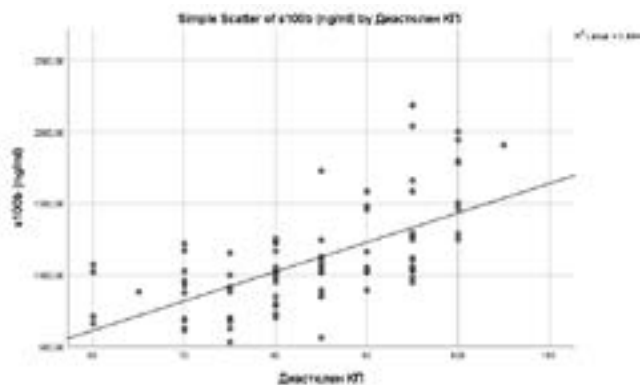
Во втората табела е прикажана корелацијата (со Spearman -ов коефициент) помеѓу определените параметри, каде за значајна корелација се сметаат сите добиени вредности со $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Според добиените резултати се гледа дека значајно ниво на негативна корелација има помеѓу возраста и скалите за определување на когнитивното нарушување ММСЕ ($r=0,555$; $p < 0,01$) како и когнитивните функции мерени спрема Аденбрук скалата ($r=0,646$; $p < 0,01$). На истата табела се забележува и значајна позитивна корелација помеѓу возраста и крвниот притисок ($r=0,477$; $p < 0,01$) за систолниот, односно за диастолен КП ($r=0,353$; p

$< 0,01$).

Според резултатите добиени од анализата на корелацијата помеѓу серумската концентрација на s100 β протеинот како биохемиски маркер и останатите променливи, утврдена е позитивна корелација помеѓу s100 β протеинот и возраста ($r=0,577$; $p < 0,01$) како и помеѓу истиот биомаркер и крвниот притисок и тоа систолниот ($r=0,777$; $p < 0,01$) и диастолен ($r=0,669$; $p < 0,01$), Табела 2, Слика 1 а,б.



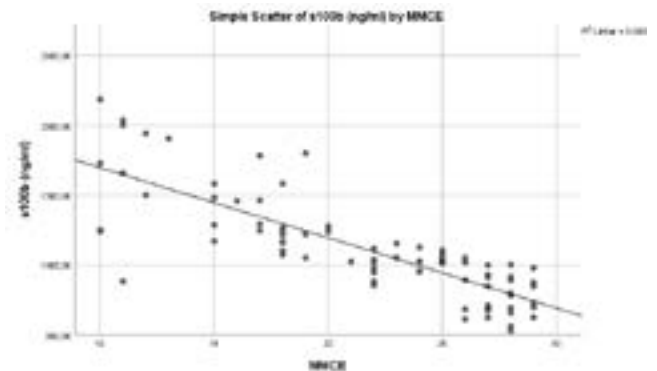
а.



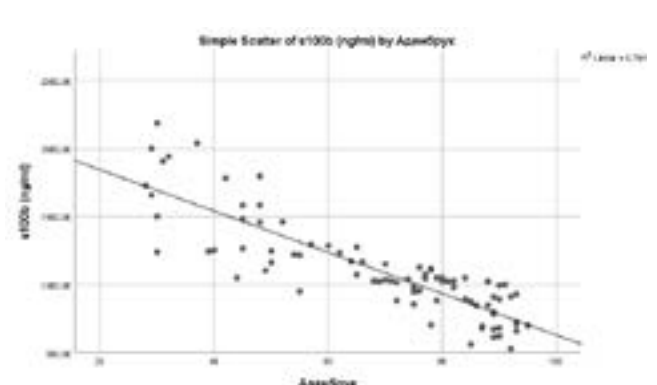
б.

Слика 1. Линеарна регресија на ефектот помеѓу s100 β протеинот и а)систолниот притисок со коефициент на корелација $r=0,754$; и б)диастолниот притисок со коефициент на корелација $r=0,635$

Значајно високо ниво на корелација е добиена помеѓу s100 β протеинот и скалите за когнитивното нарушување (ММС $r=0,815$, $p<0,01$; и Аденбрук скалата $r=0,861$, $p<0,01$). Вредностите укажуваат на негативна тенденција односно зголеменото ниво на концентрацијата на s100 β во крвта е пропратено со намалени вредности за ММС и Аденбрук, што покажува золемеување на когнитивното нарушување кај пациентите со болест на малите крвни садови на мозокот, Табела 2 и Слика 2 а,б.



а.

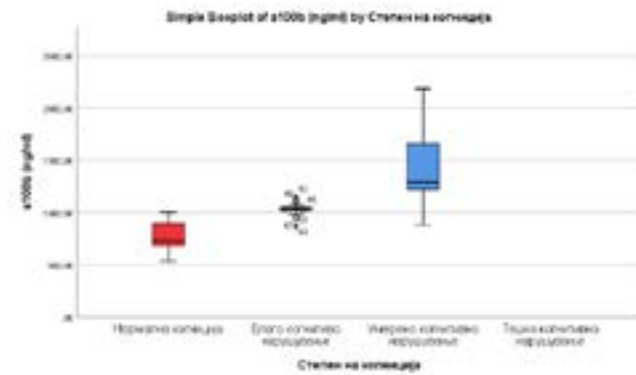


б.

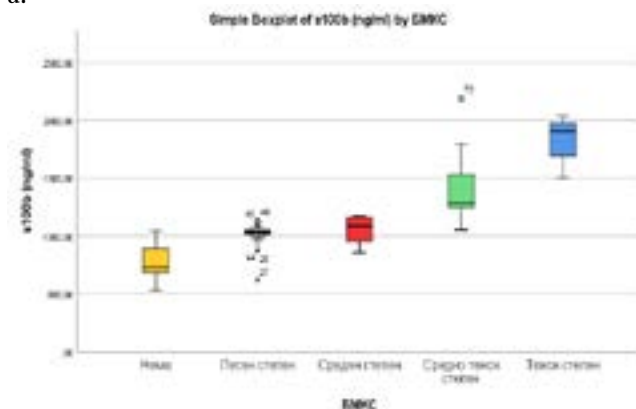
Слика 2. Линеарна регресија на ефектот помеѓу s100 β протеинот и а)ММС со коефициент на корелација $r=0,815$; односно б)Аденбрук скала со коефициент на корелација $r=0,861$

Однос помеѓу мерените клинички карактеристики (степен на когниција, болест на малите крвни садови) и серумските биохемиски маркери.

Повеќето серумски променливи како вкупен холестерол, триглицериди и Ц-реактивниот протеин не беа поврзани со степенот на когниција односно со болестите на малите крвни садови. Сепак s100 β протеинот покажа силна поврзаност со степенот на оштетување на малите крвни садови на мозокот (БМКС) и степенот на когниција. Направената еднонасочна анализа на варијансата АНОВА, покажува силна поврзаност помеѓу БМКС и s100 β протеинот каде вредноста $H = 68,92$ ($e^2 = 0,76$), односно нивото на s100 β протеинот е силно диригирано (76%) од степенот на оштетување на малите крвни садови на мозокот. Силна поврзаност (78%) се утврди и помеѓу степенот на когниција и измерената концентрацијата на s100 β протеинот во крвта со вредност $H = 68,72$ ($e^2 = 0,78$) Слика 3.



а.



б.

Слика 3. Асоцијација на применетиот биохемиски маркер s100 β протеинот (мерен со квантитативна метода ЕЛИСА) со а. степенот на когниција и б. степенот на оштетување на малите крвни садови на мозокот (БМКС)

ЗАКЛУЧОК И ДИСКУСИЈА

Од оваа студија може да се заклучи дека цереброваскуларните ризик фактори како што се возраста, хипертензијата и болеста на малите церебрални крвни садови претставуваат најчести ризик фактори за васкуларното когнитивно оштетување. Исто така серумското ниво на S100 β е покачено кај пациенти со нарушена когниција како резултат на болест на малите крвни садови и пропорционално е зголемена вредноста на серумското ниво на S100 β како што се зголемува когнитивниот дефицит и се влошува степенот на болеста на малите крвни садови. Исто така постои значајна корелација помеѓу серумското ниво на S100 β и скалата за мерење на когнитивниот дефицит ММСЕ и Аденбрук скалата.

Раното откривање на овие ризик фактори со помош на клинички преглед и новите имиџинг техники како што е магнетната резонанца и невропсихолошкото

тестирање можат да придонесат за рана дијагностика и ран третман на ризик факторите, истовремено и подобрување на когнитивниот статус на пациентите.

Ова студија може да придонесе за да во иднина протеинот S100 β може да се искористи како дијагностички биохемиски маркер за рана дијагноза на когнитивното нарушување и рано медикаментозно менаџирање на самата болест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, Csizsar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Oct;17(10):639-654.
2. Flanagan M, Larson EB, Latimer CS, Cholerton B, Crane PK, Montine KS, White LR, Keene CD, Montine TJ. Clinical-pathologic correlations in vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016 May;1862(5):945-51.
3. Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Lai MKP, Chen CL, Drummond GR, Sobey CG, Arumugam TV. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics.* 2022 Jan 16;12(4):1639-1658.
4. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age Ageing.* 2000 May;29(3):243-8. doi: 10.1093/ageing/29.3.243. PMID: 10855907.
5. Firbank MJ, Wiseman RM, Burton EJ, Saxby BK, O'Brien JT, Ford GA. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. *Brain atrophy, WMH change and blood pressure.* *J Neurol.* 2007 Jun;254(6):713-21.
6. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niesse WJ, van der Lugt A, Ikram MA. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013 Jun;61(6):1354-9.
7. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol.* 2016 Oct 25;1(3):83-92.
8. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689-701.
9. Lyoubi-Idrissi AL, Jouvent E, Poupon C, Chabriat H. Dif-

- fusion magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Apr;173(4):201-210.
10. Zhang X, Su J, Gao C, Ni W, Gao X, Li Y, Zhang J, Lei Y, Gu Y. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant*. 2019 Jan;28(1):18-25.
 11. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38.
 12. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1711-1722.
 13. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CL, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke*. 2009 Jan;40(1):94-9.
 14. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, Duhamel A, Leys D, Cordonnier C. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):820-829.
 15. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Sep;151(3):551-8.
 16. Hernández Mdel C, Piper RJ, Wang X, Deary IJ, Wardlaw JM. Towards the automatic computational assessment of enlarged perivascular spaces on brain magnetic resonance images: a systematic review. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Oct;38(4):774-85.
 17. Abboud T, Rohde V, Mielke D. Mini review: Current status and perspective of S100B protein as a biomarker in daily clinical practice for diagnosis and prognosticating of clinical outcome in patients with neurological diseases with focus on acute brain injury. *BMC Neurosci*. 2023 Jul 20;24(1):38.
 18. Iemolo F, Sanzaro E, Duro G, Giordano A, Paciaroni M. The prognostic value of biomarkers in stroke. *Immun Ageing*. 2016 May 31;13:19.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ИНТЕРИНЦИЗАЛНОТО РАСТОЈАНИЕ ПО ТРЕТМАН СО АРТРОЦЕНТЕЗА НА ТЕМПОРОМАНДИБУЛАНРИОТ ЗГЛОБ СО КОРТИКОСТЕРОИД ИЛИ ХИЈАЛУРОНСКА КИСЕЛИНА

Весна Гошиќ Марковска¹, Јасмина Плунцевик Глигороска², Александра Бранко³, Виолета Гошиќ Кипријанова⁴, Мухамет Бајрами⁵

1 Специјалист по максилофацијална хирургија, Клиничка болница Тетово

2 Катедра за физиологија, Медицински факултет Св. Кирил и Методиј – Скопје

3 Специјалист по максилофацијална хирургија, Клиничка болница Тетово

4 Доктор по општа медицина, Специјализант на Клиника за гинекологија и акушерство

5 Мухамет Бајрами, Специјалист по орална хирургија, Клиничка болница Тетово

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 205-211

АПСТРАКТ

Вовед: Темпоромандибуларното нарушување ги зафаќа коскените и мекоткивните структури на ТМЗ и мастикаторната мускулатура, и се карактеризира со болка во предел на темпоромандибуларниот зглоб, клик во зглобот и изменета функција на долната вилица со или без девијација. **Цел:** Да се спореди интеринцизалното растојание, пред третманот и во тек на 90 дена по третманот, кај група испитаници третирани со артроцентеза со кортикостероид и хијалуронска киселина. **Материјал и метод:** Клиничка лонгитудинална проспективна студија, во која се вклучени 60 испитаници со ТМН на возраст од 18-65 години, поделени во две групи по 30 пациенти по случаен избор. Првата група е третирана со артроцентеза на темпоромандибуларниот зглоб и апликација на кортикостероид (КС), додека втората група е третирана со артроцентеза и интраартикуларна апликација на хијалуронска киселина (ХК). Мерењата се направени пред интервенцијата, потоа 7 дена, 30, 60 и 90 дена по артроцентезата. Испитуван параметар е распонот на движењата на долната вилица во сагитален правец-интеринцизално растојание (ИИР). **Резултати:** Просечна вредност на ИИР пред артроцентезата во групата третирана со КС изнесуваше $33,37 \pm 9,61$ а на последниот преглед 90 дена по артроцентезата ИИР изнесуваше $41,00 \pm 7,01$ мм ($p < 0.0001$). Во групата на пациенти третирани со ХК, параметарот ИИР пред операција и 90 дена после операција изнесуваше $32,90 \pm 6,75$ мм наспроти $42,03 \pm 4,34$ мм ($p < 0.0001$). **Заклучок:** Во двете испитани групи постои статистички значително зголемување на интеринцизалното растојание со несигнификантна разлика меѓу двете испитани групи.

Клучни зборови: Темпоромандибуларно нарушување, артроцентеза, хијалуронска киселина, кортикостероид.

ВОВЕД

Темпоромандибуларното нарушување (ТМН) е општ термин за повеќе клинички ентитети кои што влијаат врз темпоромандибуларниот зглоб или екстракапсуларните структури. Ова нарушување ги зафаќа коскените и мекоткивните структури на ТМЗ и мастикаторната мускулатура, и се карактеризира со болка во предел на темпоромандибуларниот зглоб, клик

во зглобот и изменета функција на долната вилица со или без девијација. ТМН се смета за главната причина за хронична лицева болка и отежната мастикација.

Базирано на клиничките студии, околу 5-12% од вкупната популација страда од ТМН со поголема застапеност кај женскиот пол [1]. Етиологијата на ова нарушување не е во целост потврдена, но можни причинители се траума на лицева регија, инфекции,

имунолошки состојби, неоплазми, бруксизам, стрес и малоклузија[2].

Дијагнозата на ТМН се поставува врз основа на клиничката слика, палпација на ТМЗ, аускултација на ТМЗ, и со помош на радиолошки снимања како ортопантомограм, нативна рентген снимка на темпоромандибуларниот зглоб, компјутерска томографија и магнетна резонанца [3].

Третманот на ова нарушување е првично во едукација на пациентот за ТМН, бихевиорална терапија, физикална терапија и медикаментозна терапија[4].

Успехот на конзервативната терапија е околу 70%. Доколку по три месеци од конзервативниот третман нема подобрување на состојбата тогаш може да се примени артроцентезата како хируршка алтернатива[5].

Артроцентезата е минимално инвазивна техника која се изведува во локална анестезија, во амбулантски услови, а целта и е ослободување на дискот од адхезии помеѓу површината на дискот и fossa mandibularis под дејство на хидрауличниот притисок од иригацијата на горниот зглобен простор и одстранување на воспалителните медијатори[6]. Успехот на третманот со артроцентеза е над 80%, што ја прави оваа метода како најмалку инвазивна да е најчесто применувана терапевтска интервенција кај лица со ТМН [7].

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Ова истражување представуваше проспективна моноцентрична рандомизирана клиничка студија која беше спроведена во периодот 2022/2024 година на одделот за Максифацијална хирургија во Клиничката болница во Тетово. Согласно поставените инклузии и ексклузии критериуми, во истражувањето се опфатени 60 пациенти на возраст од 18 - 65 години со дијагностицирано темпоромандибуларно нарушување. Според метод на прост случаен избор (Random sampling) и согласно однапред поставените инклузии и ексклузии критериуми испитаниците беа поделени во две групи. Првата група на 30 испитаници со артроцентеза на темпоромандибуларниот зглоб беа третирани со кортикостероид, а втората група на 30 испитаници со истата дијагноза беа третирани со апликација на хијалуронска киселина. Испитаниците од двете групи беа следени во однос на 2 селектирани параметри во 5 времиња и тоа на денот на изведувањето на

артроцентезата, на 7-ми ден, 30-ти, 60-ти и 90-ти ден од интервенцијата.

Инклузии критериуми: пациенти со ТМН на возраст од 18-65 години, ТМН со болка во мастикаторна мускулатура, нарушувањето треба да има хроничен тек (со траење најмалку од 3 месеци). Ексклузии критериуми: анкилоза на темпоромандибуларниот зглоб, лимитирана ментална способност, бременост и лактација, Diabetes mellitus, претходна историја за оперативен зафат на ТМЗ, пациенти со антикоагулантна терапија, имunosупресивни пациенти.

Параметарот за евалуација на ефикасноста на артроцентезата е интеринцизалното растојание, мерено од инцизалната ивица на долните инцизиви до инцизалната ивица на горните инцизиви при максимално отворена уста.

Во предоперативната евалуација на сите пациенти им беше направена нативна снимка на зглобовите со цел да се потврди или исклучи присуство на цисти, тумори или друга патологија на зглобовите.

Интеринцизално растојание го измеривме со помош на шублер.

Според протоколот на работа на ова истражување испитаниците од првата група, беа третирани со артроцентеза со 100мл на 0.9% NaCl и ампула Kenalog 40 mg/1ml (triamcinolonacetoneid)(КРКА Словенија). Испитаниците од втората група, беа третирани со 100 ml 0.9% NaCl и ампула Ostenil 2ml(Sodium hyaluronate 1%) (TRBCHEMEDICA Switzerland).

Артроцентезата беше изведена по протоколот на Nitzan , во полуседечка позиција на испитаникот, со локална анестезија По обезбедување на сите принципи на антисептично поле, ја обележавме Holmlund Helsing line (канто-трагална линија). Првата уводна точка ја обележавме на 10 мм од трагусот и 2 мм инфериорно од кантотрагална линија. Втората уводна точка е на 20мм растојание од трагусот и 10 мм инфериорно. По обележувањето на уводните точки, со игла со промер 19G се аплицира 1.5 мл на 2% Lidocain со adrenalin 1: 2.000.000 за анестезирање на n. auriculotemporalis кој се аплицира во првата уводна точка т.е. во горниот зглобен простор. Потоа со игла со промер од 19 G се влегува во втората уводна точка. Во првата уводна точка преку иглата, со шприц од 20 cc3 шприц се внесува физиолошки раствор а од втората уводна точка преку иглата се дренира содржината од зглобот. По извршената лаважа од 100мл физиолошки

раствор, втората игла се одстранува а преку првата игла се аплицира медикаментот. Во првата група на испитаници аплициравме кортикостероид а во втората група на испитаници хијалуронска киселина.

Постоперативно на сите испитаници има беше препишана антибиотска и аналгетска терпија во времетраење од 3 дена, а по 1 недела постоперативно, испитаниците започнуваа со физикална терапија за зглобот.

Пред да се започне со студијата, сите испитаници беа запознаени со техниката на артроцентезата и со можните несакани дејства, (на пр. анестезирање на n. facialis, излив на физиолошки раствор екстраартикуларно и појава на хематом). На сите испитаници им беше објаснет протоколот на студијата и сите учесници потпишаа информирана согласност со што се потврдува нивното учество во студијата.

ЦЕЛИ

- Да се испита дали постои разликата во интеринцизалното растојание при отварање на долната вилица пред и по артроцентезата во двете испитувани групи.

- Да се испита дали постои и колкава е разликата во интеринцизалното растојание пред и по артроцентеза помеѓу двете испитувани групи.

РЕЗУЛТАТИ

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows, и прикажани табеларно.

Анализата на резултатите од оваа студија опфати вкупно 60 испитаници со темпоромандибуларно нарушување поделени во две групи и тоа: Група 1 со 30 (100%) пациенти третирани со интраартикуларна апликација на кортикостероид; и група 2 со 30 (100%) пациенти третирани со интраартикуларна апликација на хијалуронска киселина.

Дистрибуцијата на примерокот за N=60 (100%) според пол укажа на присуство на 14 (23,33%) испитаници од машки и 46 (76,67%) испитаници од женски пол. со сигнификантно поголема процентуална застапеност на женскиот пол.

Табела 1. Дистрибуција на темпоромандибуларните заболувања според групи

Артоцентеза на темпоромандибуларен зглоб				Третман Мажи	
	p	Вкупно	Жени		
X ² =1,491; df=1; p=0,2221	30	25	5	N	Група КО1
	50%	83,33%	16,67%	%	
	30	21	9	N	Група ХК2
	50%	70%	30%	%	
	60	46	14	N	Вкупно
	100%	76,67%	23,33%	%	

1 Кортикостероид (КО)
2 Хијалуронска киселина (ХК)
*сигнификантно за p<0,05

Мерењето на ИИР беше правено за секој испитаник поединечно и тоа во пет времиња како во нулта време пред интервенцијата така и после 7, 30, 60 и 90 дена после интервенцијата. Добиените вредности за ИИР беа изразувани во милиметри (мм).

Табела 2. Интрагрупна споредба на ИИР во пет времиња

Интеринцизално растојание (ИИР)1						Интрагрупна споредба
p	Mean Rank	Median (IQR)	Мин/Мак (Min/Max)	Mean ± SD	Број (N)	
Група - кортикостероид (КО)						
Chi-Square=71,131; df=4; p=0,0001*	1,12	36 (26,7-41)	12/ 53	33,37±9,61	30	0 дена
	2,80	40 (34,7-45)	25/ 55	39,83±7,02	30	7 дена
	3,90	42 (36,5-45,2)	25/ 56	41,30±6,65	30	30 дена
	3,73	42,5 (37-46)	24/ 55	41,43±6,50	30	60 дена
	3,45	42 (35,7-46,2)	24/ 55	41,00±7,01	30	90 дена
Група - хијалуронска киселина (ХК)						
Chi-Square=98,108; df=4; p=0,0001*	1,00	32 (26,7-40)	23/ 44	32,90±6,75	30	0 дена
	2,28	38,5 (32-45)	27/ 47	38,17±6,29	30	7 дена
	3,65	42 (38,5-45)	32/ 50	41,47±4,78	30	30 дена
	4,12	43 (40-45)	33/ 50	42,10±4,33	30	60 дена
	3,95	43 (39,7-45,2)	33/ 49	42,03±4,34	30	90 дена

Mean = Просек; Median = Медиана; SD = Стандардна девијација; ИИР изразено во мм
Friedman Test; *сигнификантно за p<0,05

Во групата третирана со кортикостероид просечното ИИР беше најниска во нулта време односно пред третманот и изнесуваше 33,37±9,61мм со мин/мак вредност од 12/53мм. Во периодот после

интервенцијата со кортикостероид вредноста на ИИР постепено се зголемуваше со секое наредно време на мерење и имаше највисока просечна вредност од $41,43 \pm 6,50$ мм после 60 дена. Помеѓу 60 и 90 дена вредноста на ИИР инаше благо намалување со просечна вредност после 90 дена од $41,00 \pm 7,01$ мм. Во оваа група на пациенти третирана со кортикостероид утврдена беше сигнификатна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на димензиите на ИИР (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square= $71,131$; $df=4$; $p=0,0001$).

Во групата третирана со хијалуронска киселина просечното интеринцизалното растојание (ИИР) беше најниска пред третманот и изнесуваше $32,90 \pm 6,75$ мм со мин/мак вредност од 23/ 44 мм. Во периодот после интервенцијата со ХК вредноста на ИИР постепено се зголемуваше со секое наредно мерење и имаше највисока просечна вредност од $42,10 \pm 4,33$ мм после 60 дена. Помеѓу 60 и 90 дена вредноста на ИИР имаше благо намалување со просечна вредност од $42,03 \pm 4,34$ мм после 90 дена. Во оваа група имаше генерално сигнификатна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на димензиите на ИИР (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square= $98,108$; $df=4$; $p=0,0001$).

Направена беше споредба помеѓу двете групи третирани со кортикостероид (КО) односно со хијалуронска киселина (ХК) во однос на интеринцизално растојание - ИИР. Споредбата беше направена поединечно во секое од петте времиња на следење.

Во нулта време просечниот ИИР во Група КО односно Група ХК изнесуваше консеквентно $33,37 \pm 9,61$ мм со мин/мак од 12/ 53 vs. $32,90 \pm 6,75$ мм со мин/мак од 23/ 44 мм. Немаше сигнификатна разлика помеѓу двете групи во однос на интеринцизално растојание - ИИР ($Z=-0,252$; $p=0,801$) што овозможи понатамошна постинтервенциска споредба

Табела 3. Меѓугрупна споредба (Група КО/ Група ХК) според ИИР во пет времиња

p	Интеринцизално растојание (ИИР)					Меѓугрупна споредба
	Median (IQR)	Мин/Мак (Min/Max)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Просек (Mean)	Број (N)	
Нулта - пред операција						
$Z=-0,252$; $p=0,801$	36 (26,7-41)	12/ 53	9,61	33,37	30	Група КО1
	32 (26,7-40)	23/ 44	6,75	32,90	30	Група ХК2

7 дена						
$Z=-1,002$; $p=0,316$	40 (34,7-45)	25/ 55	7,02	39,83	30	Група КО1
	38,5 (32-45)	27/ 47	6,29	38,17	30	Група ХК2
30 дена						
$Z=-0,149$; $p=0,882$	42 (36,5-45,2)	25/ 56	6,65	41,30	30	Група КО1
	42 (38,5-45)	32/ 50	4,78	41,47	30	Група ХК2
60 дена						
$Z=-0,022$; $p=0,982$	42,5 (37-46)	24/ 55	6,50	41,43	30	Група КО1
	43 (40-45)	33/ 50	4,33	42,10	30	Група ХК2
90 дена						
$Z=-0,208$; $p=0,836$	42 (35,7-46,2)	24/ 55	7,01	41,00	30	Група КО1
	43 (39,7-45,2)	33/ 49	4,34	42,03	30	Група ХК2
1 Кортикостероид (КО) 2 Хијалуронска киселина (ХК) Mann-Whitney U Test *сигнификантно за $p<0,05$						

На 7 ден, 30 ден, 60 ден немаше сигнификатна разлика помеѓу двете групи со различен медикамент во однос на димензиите на ИИР. После 90 дена димензиите на ИИР кај 50% пациенти во групата КО беа ≥ 42 мм, а во Групата ХК беа ≥ 43 мм. На 90 ден после интервенцијата имаше несигнификантно повисока ИИР кај пациентите третирани со ХК споредено со оние третирани со КО ($Z=-0,208$; $p=0,836$).

ДИСКУСИЈА

Оваа студија го истражуваше ефектот на артроцентезата во комбинација со различен медикамент, со аналгетско и антиинфламаторно дејство, врз функцијата на темпоромандибуларниот зглоб.

Во оваа студија, кај двете групи испитаници, и во групата артроцентеза+кортикостероид и во групата на испитаници третирана артроцентеза + хијалуронска киселина, забележано е значително подобрување на испитуваниот параметар односно интеринцизалното растојание. Интрагрупната споредба и во двете испитувани групи покажа сигнификатна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на димензиите на ИИР. Споредбата на резултатите помеѓу двете испитувани групи покажа несигнификантна разлика во однос на димензиите на ИИР, но со несигнификантно повисоко ИИР кај пациентите третирани со ХК споредено со оние третирани со КО.

Артроцентезата како минимално инвазивна хируршка техника која се применува како третман за ралични нарушувања на темпоромандибуларниот зглоб, има првична индикација кај пациенти кај кои нема позитивен одговор од конзервативната терапија [8]. Оваа техника се изведува под локална анестезија, со или без седација, а нејзините главни цели се да се исчисти зглобот од клеточен дебрис, крв и медијатори на болка кои се сметаат дека се продукт на интраартикуларно воспаление [9]. Лаважата и лизата на адхезиите во горниот зглобен простор го елиминираат вакуум-ефектот и го менуваат вискозитетот на синовијалната течност, со што се олеснува движењето на дискот и кондилот

Во студијата на Nitzan каде што се третирани 17 случаи само со артроцентеза постигнат е процент на успешност од 91%. Hosaka во спроведеното истражување на испитаници со ТМН третирани со артроцентеза, во тримесечна опсервација, забележан е успех од 74% [10].

Иако просекот на успех на третманот на ТМН со артроцентеза е висок, ефикасноста во третирањето на ТМН може да се подобри со интраартикуларно аплицирање на одредени медикаменти, како што се хијалуронска киселина, кортикостероид, PRP, анестетик, аналгетик или други супстанции [5], [7].

Во студијата на Comert Kilic каде што е спореден ефектот на артроцентеза без и со апликација на кортикостероид (methylprednisolone acetate), добиени се сигнификантни резултати во однос на намалување на болката ($p < 0.01$) и кликот во зглобот ($p < 0.01$) во двете групи, а интеринцизалното растојание (ИИР) е статистички значајно во групата испитаници третирани со кортикостероид ($p < 0.001$) [11].

Huddleston во својата студија кај 28 испитаници со ТМН, третирани со артроцентеза со или без кортикостероид, укажува на зголемување на ИИР во двете групи, без сигнификантна разлика во групата третирани со артроцентеза + кортикостероид [12].

Во оваа студија, добивме резултати слични како и кај гореспомнатите автори, така што во групата испитаници третирани со артроцентеза и кортикостероид, добиени се сигнификантни резултати за зголемување на интеринцизалното растојание во сите пет мерења ($p < 0.0001$).

Во студијата на Bergstrand, при компарација на артроцентезата со и без хијалуронска

киселина во третман на остеоартритис на темпоромандибуларниот зглоб, добиени се вредности на зголемување на интеринцизалното растојание во групата артроцентеза+хијалуронска киселина од 5мм и во втората група само на артроцентеза, од 6мм [13].

Во студијата на Rossini, каде што по артроцентезата е аплициран sodium hyaluronate, добиени се значајно подобрени резултати. Интеринцизалното растојание е зголемено од 32.26 мм на 42.99 мм [14].

Апликација на хијалуронска киселина интраартикуларно по извршената артроцентеза, во тримесечно следење на пациентите постоперативно, е со зголемување на вредноста на интеринцизалното растојание од 21.70 мм на 36.20 мм [5].

Добиените резултати од нашата студија во групата на испитаници третирани со артроцентеза и хијалуронска киселина, покажаа евидентно зголемување на интеринцизалното растојание каде што просечна вредност на ИИР пред артроцентезата во групата третирани со ХК изнесуваше 32.90 ± 6.75 мм, а на последниот преглед 90 дена по артроцентезата ИИР изнесуваше 42.03 ± 4.34 мм ($p < 0.0001$).

Резултатите од споредбата на третманот на артроцентеза со хијалуронска киселина и артроцентеза со кортикостероид, во објавените студии варираат.

Во студијата на Giraddi, интеринцизалното растојание во групата на испитаници третирани со артроцентеза и хијалуронска киселина, е со сигнификантно зголемување од вториот ден до првата недела и од вториот до шестиот месец постоперативно. Во групата третирани со артроцентеза и кортикостероид, зголемувањето на ИИР е статистички сигнификантно од нултиот ден до вториот ден и од првите две недели постоперативно до првиот месец. Компарацијата на резултатите помеѓу двете групи укажува дека ИИР е поголемо во групата третирани со ХК во споредба на групата третирани со betamethasone, не нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи ($P > 0.05$) [15].

Споредбата на ефектот од третманот на артроцентеза со хијалуронска киселина или кортикостероид во студијата на Dhiman, резултира со сигнификантно зголемување на ИИР кај групата испитаници третирани со артроцентеза + хијалуронска киселина ($p, 0.05$). Во групата испитаници третирани со артроцентеза + кортикостероид, за еден месец по интервенцијата, ИИР е зголемено од 20.5 на 24.13мм, додека во групата

третирана со артроцентеза + хијалуронска киселина ИИР е зголемено од 22.6 на 31.8мм[16].

Во нашата студија, споредбата на интеринцизалното растојание во двете испитувани групи покажа несигнификантно поголемо ИИР во групата на испитаници третирани со артроцентеза + хијалуронска киселина.

ЗАКЛУЧОК

Резултатите од оваа студија укажуваат на бенефитот од третманот на темпоромандибуларно нарушување со методата на артроцентеза и апликација на кортикостероид или хијалуронска киселина интраартикуларно. Оваа метода, како едноставна минимално инвазивна хируршка техника, со минимален број на интра и постоперативни компликации, е финансиски незахтевна, и е оправдан избор на третман на ТМН кај кое нема позитивен одговор на конзервативната терапија. Просечното интеринцизално растојание кај испитаниците третирани со артроцентеза и кортикостероид или хијалуронска киселина, резултираше со сигнификантно зголемување на ИИР. Споредбата на ефектот на двата медикамени врз параметарот ИИР не даде сигнификантна разлика помеѓу двете испитувани групи, но наредна студија со поголем број на испитаници, можеби ќе ни даде повеќе податоци за ефектот и потенцијални разлики меѓу артроцентезата со кортикостероид или хијалуронска киселина.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. C. Li, Y. Zhang, J. Lv, and Z. Shi, "Inferior or double joint spaces injection versus superior joint space injection for temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis," *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 70, no. 1, pp. 37–44, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.joms.2011.04.009.
2. S. K. Verma, S. Maheshwari, and P. K. Chaudhari, "Etiological factors of temporomandibular joint disorders," *Natl J Maxillofac Surg*, vol. 3, no. 2, pp. 238–9, Jul. 2012, doi: 10.4103/0975-5950.111397.
3. S. Suenaga, K. Nagayama, T. Nagasawa, H. Indo, and H. J. Majima, "The usefulness of diagnostic imaging for the assessment of pain symptoms in temporomandibular disorders," *Jpn Dent Sci Rev*, vol. 52, no. 4, pp. 93–106, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.jdsr.2016.04.004.
4. J. Durham, T. R. O. Newton-John, and J. M. Zakrzewska, "Temporomandibular disorders," *BMJ*, vol. 350, p. h1154, Mar. 2015, doi: 10.1136/bmj.h1154.
5. J. Sequeira, B. H. S. Rao, and P. R. Kedia, "Efficacy of Sodium Hyaluronate for Temporomandibular Joint Disorder by Single-Puncture Arthrocentesis," *J Maxillofac Oral Surg*, vol. 18, no. 1, pp. 88–92, Mar. 2019, doi: 10.1007/s12663-018-1093-4.
6. M. Nishimura, N. Segami, K. Kaneyama, J. Sato, and K. Fujimura, "Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint," *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 62, no. 3, pp. 284–7; discussion 287–8, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.joms.2003.08.012.
7. F. Monje-Gil, D. Nitzan, and R. Gonzalez-Garcia, "Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature," *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, pp. e575–e581, 2012, doi: 10.4317/medoral.17670.
8. C. Alpaslan, S. Kahraman, B. Güner, and S. Cula, "Does the use of soft or hard splints affect the short-term outcome of temporomandibular joint arthrocentesis?," *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 37, no. 5, pp. 424–7, May 2008, doi: 10.1016/j.ijom.2008.01.022.
9. D. E. Frost and B. D. Kendell, "Part II: The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders," *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 57, no. 5, pp. 583–7, May 1999, doi: 10.1016/s0278-2391(99)90080-0.
10. H. Hosaka, K. Murakami, K. Goto, and T. Iizuka, "Outcome of arthrocentesis for temporomandibular joint with closed lock at 3 years follow-up," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 82, no. 5, pp. 501–4, Nov. 1996, doi: 10.1016/s1079-2104(96)80193-4.
11. S. Cömert Kiliç, "Does Injection of Corticosteroid After Arthrocentesis Improve Outcomes of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 74, no. 11, pp. 2151–2158, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.joms.2016.05.027.
12. J. J. R. Huddleston Slater, L. M. Vos, L. P. P. Stroy, and B. Stegenga, "Randomized trial on the effectiveness of dexamethasone in TMJ arthrocentesis," *J Dent Res*, vol. 91, no. 2, pp. 173–178, Feb. 2012, doi: 10.1177/0022034511431260.
13. S. Bergstrand, H. K. Ingstad, A. Møystad, and T. Bjørnland, "Long-term effectiveness of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis," *J Oral Sci*, vol. 61, no. 1, pp. 82–88, Mar. 2019, doi: 10.2334/josnusd.17-0423.
14. R. Rossini, E. Grossmann, R. L. Poluha, Ê. T. Setogutti,

- and M. F. Dos Santos, "Double-Needle Arthrocentesis with Viscosupplementation in Patients with Temporomandibular Joint Disc Displacement without Reduction," *Clinics*, vol. 76, p. e2840, 2021, doi: 10.6061/clinics/2021/e2840.
15. G. B. Giraddi, A. Siddaraju, A. Kumar, and T. Jain, "Comparison Between Betamethasone and Sodium Hyaluronate Combination with Betamethasone Alone After Arthrocentesis in the Treatment of Internal Derangement of TMJ—Using Single Puncture Technique: A Preliminary Study," *J Maxillofac Oral Surg*, vol. 14, no. 2, pp. 403–409, Jun. 2015, doi: 10.1007/s12663-014-0626-8.
 16. N. K. Dhiman, C. Jaiswara, M. S. Hirani, N. Chauhan, A. D. Mahajan, and A. Krishnan, "Efficacy of arthrocentesis with intra-articular injection of hyaluronic acid and corticosteroid in the treatment of internal derangement of temporomandibular joint.," *Natl J Maxillofac Surg*, vol. 14, no. 1, pp. 93–100, 2023, doi: 10.4103/njms.njms_8_22.

КОЛОНСКИ АНГИОДИСПЛАЗИИ: НАШИ ИСКУСТВА

Атип Рамадами¹, Мери Трајковска¹, Владимир Андреевски¹, Шкендије И. Адем², Џем Адем¹

¹УК за Гастроентерохепатологија Скопје

²Општа Болница Куманово

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 212-218

АПСТРАКТ

ВОВЕД: Ангиодисплазија е абнормален, тортуозен, дилатиран мал крвен сад во мукозните и субмукозните слоеви на гастроинтестиналниот тракт. Претставува најчестата васкуларна абнормалност во гастроинтестиналниот тракт, иако обично лесно се гледаат со колоноскопија и ангиографија, тие често тешко се дијагностицираат. Ангиодисплазиите на колонот се ретка состојба, но сепак честа причина за крварење од долниот дел на гастроинтестиналниот тракт кај возрасни лица.

ЦЕЛ: Нашата студија ги сумираше колоноскопските и клиничките карактеристики на ангиодисплазиите на колонот, со тоа да се прикаже бројот и да се анализира состојбата на лицата со ангиодисплазии во РСМ.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ: Нашата студија е ретроспективна. Анализирани се пациенти со дијагностицирана ангиодисплазија на колонот на нашата Клиника помеѓу 2021 и 2024 година. Клиничките и колоноскопските карактеристики на пациентите со активно крварење беа анализирани и споредени со оние пациенти без крварење. Споредбите беа спроведени и помеѓу пациентите со активно крварење од долниот гастроинтестинален тракт предизвикани од ангиодисплазија на колонот и оние од други хронични болести на дебелото црево.

РЕЗУЛТАТИ: Во нашата студија се вклучени 67 пациенти; 46 пациенти (68,6%) од учесниците се на возраст над 60 години, од 50-59 год.- 12 пациенти (18%), 41-49 години - 9 пациенти (13,4%), и ниту еден под 40 години. Од овие 67 пациенти, 42 се мажи (62,7%) и 25 жени (37,3%) кои се вклучени во оваа студија; Вкупно 14 од 67 пациенти (20,9%) имале долнодигестивно крварење предизвикано од колонска ангиодисплазија, од кои на 6 пациенти им беше дијагностициран радијациски проктитис. Дваесет и шест пациенти (38,8%) се јавиле на преглед без предходни симптоми. Промена во цревните навики за празнење беше регистрирано кај 9 пациенти (13,4%). Абдоминална болка или дистензија беше регистрирана кај 18 пациенти (26,9%), но истата може да се препише и на други лезии на колонот. Десет пациенти (4 мажи и 6 жени) имаа активно крварење од ангиодисплазии на цекумот и асцендентниот колон, а останатите крвавења се од ангиодисплазии на остаточниот дел на колонот (2 мажи и 2 жени), повеќето од левиот. Пациентите со дијабетес мелитус тип 2, историја на радиотерапија, употреба на антиромбоцитни лекови и повеќекратни лезии покажаа поголема веројатност да имаат крвавења од дисталниот дел на гастроинтестинален тракт. Времетраењето на хоспитализација беше подолго кај крвавењата од ангиодисплазии на колонот отколку во групата со други хронични болести. Во групата на пациенти со колонски ангиодисплазии, крварењето рецидивираше кај 4 пациенти, а стапката на повторни крвавења беше повисока отколку во групата со други болести.

ЗАКЛУЧОК: Ангиодисплазија на дебелото црево е васкуларна состојба која може да доведе до рецидивирачко ректално крварење кое ако не се лекува доведува до продлабочен анемичен синдром. Со навремена дијагноза и третман, вклучувајќи и ендоскопска терапија со аргон плазма коагулација и суплементација на железо, пациентите со ангиодисплазија можат ефикасно да се третираат и се спречат компликации а особено појавата на крвавење. Раното откривање и интервенција се клучни за подобрување на прогнозата и квалитетот на животот на засегнатите пациенти.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: Ангиодисплазија, аргон плазма коагулација, дебело црево, терапија

ВОВЕД

Колонска ангиодисплазија е долнодигестивна васкуларна малформација, која се разликува од хемангиомите. (1) Оваа состојба е дефинирана како изолирано васкуларно нарушување, што може да се појави како изолирано васкуларно нарушување на дебелото црево или манифестација на системска болест или некој друг тип на синдром во дигестивниот тракт. (2) Ангиодисплазија на колонот најчесто се јавува кај луѓе на возраст над 60 години, а нејзината инциденца се зголемува со возраста (3). Претходните истражувања покажуваат инциденца на ангиодисплазијата на колон меѓу 0,6% и 6,2%. (4-6). Сепак, инциденцата е веројатно потценета бидејќи мнозинството пациенти се асимптоматски, а добар дел од ендоскописти може да не ги регистрираат или да не се свесни за болеста. (7). Познато е дека мукозната исхемија и васкуларната дегенерација би можеле да играат улога во процесот на развој, а повеќето случаи се поврзани со историја на хронични нарушувања, како што се цироза на црниот дроб, бубрежна инсуфициенција, дијабетес мелитус тип 2 (Т2ДМ) и хипертензија. (8) Сепак, точната етиологија на ангиодисплазија на колонот останува нејасна. Општо земено, асимптоматските пациенти не бараат дополнителен посебен третман, но сепак ангиодисплазијата на колонот е веројатно најчеста причина за рецидивирачко крвање од долниот гастроинтестинален тракт кај постари пациенти, кај кои се потребни сложени ендоскопски или хируршки процедури. (9) Во моментот, дијагнозата на ангиодисплазија на дебелото црево кај пациенти со крвање од долнодигестивен тракт останува тешка, а оптималниот модалитет на дијагноза и третман останува контроверзен. Колоноскопијата е примарен метод за дијагноза, со стапка на позитивни наоди од > 90,0%. (10) Терапијата со аргон плазма коагулација (АПК) е признаена како ефикасен ендоскопски третман. (11,12). Другите ендоскопски форми на терапија (ласер, склеротерапија, инјектирање норепинефрин, итн.) и терапија со естроген-прогестерон, исто така, може да резултираат со одредена ефикасност особено за небилните крварења. Често се потребни интервентни и хируршки форми на лекување кај пациенти со пообилно крвање и со предходно прецизно лоцирање на лезијата, што често пати е тешко. (13) Претходните студии ги обработуваат и прикажуваат клиничките карактеристики, дистрибуцијата во гастроинтестиналниот тракт и факторите на ризик за појава на ангиодисплазија на колонот. (1,3-5,10)

Сепак, сè уште не се познати факторите на ризик за активно крварење кај пациенти со ангиодисплазија на дебелото црево и разликите помеѓу пациентите со крварење од долнодигестивниот тракт предизвикани од ангиодисплазија на дебелото црево и оние од други хронични болести. Одговорот на овие прашања може да ја подигне свеста на ендоскопистите за оваа болест и да им помогне на лекарите да воспостават соодветен пристап за пациентите врз основа на нивните индивидуални карактеристики.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Нашата студија е ретроспективна а во студијата се вклучени пациенти постари од 18 години кај кои наодот за ангиодисплазија е потврден со колоноскопија, во период од 2021- 2024 година, кои се прегледани на нашата Клиника. Типичните ендоскопски карактеристики на ангиодисплазијата на колонот се: единечна или повеќе на број, местимична или дифузна дистрибуција, дамчести, рамни или малку подигнати, предходна примена на радијација од надвор и др. Лезиите може да се лоцирани во различни сегменти на колонот и ректумот и да бидат со активно крварење или без. Критериуми за исклучување беа: пациенти со дијагноза на наследна хеморагична ангиодисплазија (14), нецелосни клинички податоци, нецелосен колоноскопски преглед на дебелото црево и лоша подготовка и непрочистеност на цревата пред колоноскопија. Истражувањето е направено според сите етички протоколи со сочувана анонимност на вклучените испитаници, за да се заштити приватноста на пациентите.

Дефиниции за собирање податоци и истражување

Податоците за клиничките и колоноскопските карактеристики на испитуваната популација, вклучувајќи возраст, пол, главни тегоби, хронични болести, пушење, консумирање алкохол, прогресија на болеста и третман, беа собрани со прегледување на медицинската документација и електронските бази на податоци на Клиниката. Цироза на црниот дроб, хиперлипидемија, артериосклероза и Т2ДМ беа дијагностицирани со помош на лабораториски тестови и/или со имиџинг иследувања (компјутеризирана томографија, ултразвук, магнетна резонанца и КТ ангиографија). Хипертензијата беше дефинирана како систолен/дијастолен крвен притисок $\geq 130/85$ mm Hg или примена на хронична терапија за болеста. Изолираните лезии беа регистрирани според нивната

локација во дебелото црево. Десното дебело црево вклучува цекум, асценденс и трансверзум, додека левото дебело црево вклучува десценденс, сигма и ректум. Активното крварење беше дефинирано како хематохезија или позитивен фекален тест за окултно крвавење. Клиничките и колоноскопските карактеристики на пациентите со ангиодисплазија на колонот со активно крварење беа анализирани и споредени со оние на пациентите без крварење. Една лезија значи една изолирана лезија во дебелото црево. Повеќе на број лезии беа дефинирани како повеќе од една изолирана лезија или дифузни лезии во дебелото црево. Беа направени е споредби меѓу пациентите со активно крварење предизвикано од ангиодисплазија на дебелото црево и оние со други хронични болести на колонот. Ректалната ангиодисплазија може да се развие како компликација на радиотерапијата, проследена со хроничен радијациски проктитис, кај пациенти кои биле подложени на радиотерапија. Во категоријата на антиромбоцитни лекови беа регистрирани аспиринови клопидогрел. Колоноскопиите беа комплетирани со стандарден колоноскоп (FUJIFILM EC760R-V/L и CF-N180AL Olympus) од искусни ендоскописти кои имаа искуство со извршување на повеќе од 500 колоноскопии. Ендоскопистите го почитуваа правилото за времетраење на извлекување на инструментот по направена тотална колоноскопија подолго од 10 минути, според сегашните индикатори за квалитет за колоноскопија. Во сите постапки се користеше аероинсуфлација. Деталната процедура за колоноскопија беше објаснета на секој учесник пред закажаниот термин за колоноскопија. Како стандардизиран препарат за прочистување на дебелото црево се користеше полиетилен гликол. Степенот на подготовка на дебелото црево беше анализиран според скалата за подготовка на дебелото црево со Бостон класификација на прочистеност, а скорот на скалата за подготовка ≥ 6 се сметаше за адекватна прочистеност.

Статистички анализи

Податоците беа статистички анализирани со помош на SPSS (верзија 28,0; IBM). Податоците од мерењето беа изразени како средна вредност \pm SD; Категориските податоци беа изразени како бројки и проценти, а споредбите меѓу групите беа извршени со помош на 2, Фишер точен тест и непарен тест. За статистички значајна беше сметана вредноста на $P < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Клинички манифестации

Вонашата студија се вклучени 67 пациенти; 46 пациенти (68,6%) од учесниците се на возраст над 60 години, од 50-59 год.- 12 пациенти (18%), 41-49 години - 9 пациенти (13,4%) и ниту еден под 40 години. Од овие 67 пациенти, 42 беа мажи (62,7%) и 25 жени (37,3%); Вкупно, 14 од 67 пациенти (20,9%) имаа долнодигестивно крварење предизвикано од колонска ангиодисплазија, од кои на 6 пациенти им беше дијагностициран радијациски проктитис. Дваесет и шест пациенти (38,8%) пред колоноскопијата беа без симптоми. Промена во цревни навики имаше кај 9 пациенти (13,4%). Абдоминална болка или дистензија беа честа манифестација регистрирана кај 18 пациенти (26,9%), но истата може да е последица и на други лезии на колонот. Десет пациенти (4 мажи и 6 жени) беа со активно крварење од ангиодисплазија на цекум и асцендентниот колон, а останатите крвавења беа од ангиодисплазии на остаточниот дел на колонот (2 мажи и 2 жени). Пациентите со дијабетес мелитус тип 2, историја на радиотерапија, употреба на антиромбоцитни лекови и повеќекратни лезии имаа поголема веројатност да имаат крварење. Времетраењето на хоспитализација беше подолго кај крвавењата од ангиодисплазии на колонот отколку во групата со други болести. Во групата со колонска ангиодисплазија, крварењето рецидивираше кај 4 пациенти, а стапката на повторни крвавења беше повисока отколку во групата со други болести. Релевантните резултати се прикажани во табела 1.

Табела 1.

Променливи варијабли ж	вк.	м
Вкупно пациенти во студијата 25 (37,3%)	67	42 (62,7%)
> 60 год. 19 (41,3%)	46 (68,6%)	27 (58,7)
50-59 год. 7 (58,33)	12 (18%)	5 (41,66%)
41-49% 3 (33,33%)	9 (13,4%)	6 (66,66%)
<40 год. 0	0	0

Клинички карактеристики на пациенти со крвавење од ангиодисплазија и локализација во колонот

	вк.	м
ж		
Лев колон 2 (14,28%)	4 (28,57%)	2 (14,28%)
Десен колон 6 (42,85%)	10 (71,43%)	4 (28,57%)
Вкупно пациенти со крвање 8 (57,15%)	14	6 (42,85%)

Клинички карактеристики на пациенти со ангиодисплазија на колонот

Променливи варијабли Вкупно		Пациенти со ангиодисплазија на дебелото црево, (N = 67); n (%)		
		м	ж	
Главни тегоби	Активно крвање	14 (20,9%)	6 (42,85%)	8 (57,15%)
	Абдоминална болка или дистензија	18 (26,9%)	3 (16,6%)	15 (83,33%)
	Промена во цревни навики	9 (13,4%)	4 (44,4%)	5 (55,5%)
	Асимптоматски	26 (38,8%)	12 (46,15%)	14 (53,8%)

Колоноскопски наоди

Освен колонската ангиодисплазија, при ендоскопските прегледи беа идентификувани и други патолошки лезии, вклучувајќи полипи (n = 29), колитис и проктитис (n = 9), меланоза на колон (n = 3) и дивертикули на дебелото црево (n = 12). Од вкупно 67 пациенти, четириесет и двајца пациенти беа со единечни изолирани лезии, 14 пациенти имаа повеќе од една изолирана лезија, а 11 пациенти имаа дифузни лезии. Од вкупно 42 пациенти со единечни изолирани лезии, 26 изолирани лезии беа лоцирани во десниот колон и 16 лезии во левиот. Спротивно на тоа, 11 пациенти беа со дифузни лезии долж целото дебело црево. Само 6 пациенти со изолирани лезии имаа активно крвање и 8 пациенти со дифузни лезии имаа активно крвање.

Вкупно	67
Единечни изолирани лезии	42
Повеќе од една изолирана лезија	14
Дифузни лезии	11

Вкупно	42
Десен колон	26
Лев колон	16
Тотален колон	11

Вкупно крваречки лезии	14
Изолирани крваречки лезии	6
Дифузни лезии со активно крвање	8

Споредбата на клинички и колоноскопски карактеристики меѓу пациенти со ангиодисплазија на колонот со и без крвање од долнодигестивниот тракт, покажа дека 14 пациенти со ангиодисплазија на колонот страдале од активно крвање и беа вклучени во групата со крвање, а 53 пациенти без активно крвање кои беа вклучени во групата без крвање. Процентот на мажи беше поголем во групата без крвање отколку во групата со крвање.

Карактеристики на пациенти со активно долнодигестивно крвање предизвикано од колонска ангиодисплазија и оние од други хронични болести

Покрај ангиодисплазијата на дебелото црево, многу други болести може да предизвикаат крвање од долнодигестивен тракт, вклучувајќи и синдром на солитарен улкус на дебелото црево, колоректален карцином, дивертикулоза на дебелото црево, исхемична болест на цревата, лезии на тенкото црево и хемороиди. Оваа студија ретроспективно ги спореди пациентите примени во истиот период со активно крвање од долнодигестивниот тракт предизвикано од ангиодисплазија на колонот и оние од други болести. Немаше значителни разлики во пушењето или консумирањето алкохол меѓу групите. Што се однесува до коморбидните хронични заболувања, преваленцата на Т2ДМ во групата со крвање беше повисока од онаа во групата без крвање, исто така и кај цироза на црниот дроб преваленцата беше повисока кај групата со крвање. За разлика од ова кај состојбите на хиперлипидемија, артериосклероза или хипертензија немаше значајни отстапувања при споредба на групите. Натаму, сите 6 пациенти кои биле подложени на радиотерапија беа во групата со крвање, а 2 пациенти од нив беа подложни на АПК терапија заради претходно активно ректално крвање. Антитромбоцитните лекови биле почесто користени во групата со крвање отколку во групата без крвање. Лезиите лоцирани во десното дебело црево покажуваат помал ризик од крвање. Повеќето пациенти со дифузни лезии припаднаа во групата со крвање.

Немаше значајни разлики во полот или методот на терапија меѓу групите. Иако немаше значајни разлики во систолниот крвен притисок, срцевата фреквенција и нивото на хемоглобин при прием помеѓу двете групи, индексот на шок беше повисок во групата со ангиодисплазија на колонот отколку во групата со други болести. Просечниот престој

во болница беше подолг во групата со колонска ангиодисплазија во споредба со групата со други болести. Причините за крварење т.е. ангиодисплазиите беа идентификувани со колоноскопија кај сите пациенти. Крварењето рецидивираше кај 3 пациенти во групата со колонска ангиодисплазија и стапката на рецидивирачко крварење беше поголема кај групата со ангиодисплазија на колонот наспроти оние со други болести. Резултатите од оваа анализа се претставени во табела 2.

Табела 2. Споредба на клинички и колоноскопски карактеристики меѓу пациенти со и без ГИ крварење

	гр. на крварење (N = 14); n (%)	гр. без крварење (N = 53); n (%)
Променливи варијабли		
Пушење	2 (14,28%)	12 (22,6%)
Алкохол	6 (42,85%)	10 (18,86%)
Хрон. болести		
Цироза	8 (57,14%)	7 (13,2%)
Хиперлипидемија	0	4 (7,54%)
ДМТ2	10 (71,42%)	12 (22,6%)
ХТА	5 (35,71%)	12 (22,6%)
Радиотерапија	6 (42,85%)	8 (15,09%)
Антиагрегациона терапија	5 (35,71%)	28 (52,8%)
Локација		
Десен колон	4 (28,57%)	8 (15,09%)
Лев колон	3 (21,42%)	27 (50,94%)
Тотален колон	7 (50%)	18 (33,96%)
Бр. на ангиодисплазии		
Една	3 (21,42%)	42 (79,24%)
Повеќе на број	3 (21,42%)	14 (26,41%)
Дифузни	8 (57,14)	0

ДИСКУСИЈА

Во оваа студија, сите пациенти со колонска ангиодисплазија беа вклучени врз база на направена дијагностичка колоноскопија. (15). Пациентите во нашата студијата во најголем дел се постари од 60 години (68,6%), а дополнителни 31% се на возраст од 40 до 59 години, што укажува дека инциденцата се зголемува со возраста.

Изолираните ангиодисплазии доминираа во споредба со лезиите лоцирани дифузно низ дебелото црево. (17) Најдовме и дифузни ангиодисплазии лоцирани низ целиот или левиот колон, што не е опишано во

претходните студии. Потребно е да се продолжи со натамошно истражување и за присуството на коморбидни хронични болести што може да ги открие причините за овие разлики. Инциденцата на ангиодисплазија на колонот е ниска кај општата популација, а половина од пациентите сеасимптоматски (44,44% во оваа студија). Асимптоматските пациенти треба внимателно да се евалуираат за време на колоноскопија поради потенцијалниот ризик од појава на активно крварење во тек на процедурата. Откривме дека колонската ангиодисплазија проследена со активно крварење е поверојатно да се јави кај жени и главно се наоѓа во левиот но и целиот колон, што укажува дека ендоскопистите треба внимателно да го набљудуваат целото црево, особено кај женски пациенти. Претходните истражувања тврдат дека ангиодисплазијата е поврзана со хронична бубрежна инсуфициенција, цироза на црниот дроб, аортна стеноза и автоимунни нарушувања. (18–22). Во нашата студија, многу пациенти со ангиодисплазија на колонот имаа коморбидни хронични заболувања, како што се цироза на црниот дроб, хиперлипидемија, артериосклероза, Т2ДМ и хипертензија. Преваленцата на Т2ДМ беше повисока во групата со крварење отколку во групата без крварење. Покрај тоа, пациентите со историја на радиотерапија, употреба на антитромбоцитни лекови и повеќекратни лезии имаат поголема веројатност за активно крварење. Овие факти треба да ги потсетат ендоскопистите да бидат свесни за факторите на ризик. Сепак, големината на примерокот беше премала за да се извлечат јасни заклучоци и потребни се натамошни истражувања за да се разјаснат овие прашања. Иако ангиодисплазијата на колонот е ретка болест, таа сепак е честа причина за крварење од долнодигестивен тракт кај постарите возрасни лица. (23) Оваа студија ги обезбедува повеќето релевантни клинички податоци и колоноскопските наоди на пациенти со активно крварење од долнодигестивниот тракт предизвикано од ангиодисплазија на колонот и оние од други болести. Само 20,9 % од пациентите со ангиодисплазија на колонот имаа активно гастроинтестинално крварење во нашата студија, и тие се можеби повеќе склони кон повторно крварење. Покрај тоа, бидејќи ангиодисплазијата на колонот е составена од капилари, стапката на крварење е побавна во споредба со артериските крварења. Инаку, меѓу преостанатите индикатори на ризик, како што се систолниот крвен притисок, срцевата фреквенција и нивото на хемоглобин при прием, не беа забележани

значајни разлики меѓу двете групи. Терапијата со АПК е признаена како ефикасен ендоскопски третман за пациенти со крварење од долнодигестивен тракт предизвикано од ангиодисплазија на колонот.(24) Нашата студија имаше неколку ограничувања, кои треба да се потенцираат. Главното ограничување беше дизајнот на студијата и нејзиното спроведување во еден центар, што ја ограничува можноста за генерализирање на нашите заклучоци и споредба со сдруги студии со примена на колоноскопија. Друго ограничување беше и набљудувачкиот и ретроспективен дизајн. Дел од податоците не беа достапни од медицинската документација. Дополнително, нашите резултати се потпираа на информациите за хоспитални пациенти; сепак, поголемиот дел од пациентите со ангиодисплазија на колонот се асимптоматски и не побаруваат болничко лекување, а резултатите може да претставуваат мал процент од вкупно очекуваниот број на пациенти. Во иднина треба да се спроведат повеќе клинички студии за ангиодисплазија на колонот.

ЗАКЛУЧОК

Студијата ги сумираше колоноскопските и клиничките карактеристики на ангиодисплазијата на колонот во нашата установа. Ендоскопистите треба детално да ги извршуваат колоноскопиите и да ја земат предвид ангиодисплазијата на колон како диференцијална дијагноза кај пациенти со крварење од долнодигестивен тракт, особено кај постари жени и возрасни со хронични заболувања, како што е Т2ДМ.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:15-34.
2. Moore JD, Thompson NW, Appelman HD, et al. Arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract. *Arch Surg.* 1976;111:381-389.
3. Shimizu T, Koike D, Nomura Y, et al. Colonic angiodysplasia with a huge submucosal hematoma in the sigmoid colon. *Case Rep Surg.* 2016;2016:3457367.
4. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:564-567.
5. Ueno S, Nakase H, Kasahara K, et al. Clinical features of Japanese patients with colonic angiodysplasia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8 Pt 2):e363-e366.
6. Tsai YY, Chen BC, Chou YC, et al. Clinical characteristics and risk factors of active bleeding in colonic angiodysplasia among the Taiwanese. *J Formos Med Assoc.* 2019;118:876-882.
7. Ghartimagar D, Ghosh A, Shrestha MK, et al. Diffuse vascular malformation of large intestine clinically and radiologically misdiagnosed as ulcerative colitis. *J Surg Case Rep.* 2017;2017:rjx016.
8. Lee HH, Kwon HM, Gil S, et al. Endoscopic resection of asymptomatic, colonic, polypoid arteriovenous malformations: two case reports and a literature review. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23:67-70.
9. Andrisani G, Petruzzello L, Ricci R, et al. Giant arteriovenous malformation of the colon mimicking lipoma. *Dig Liver Dis.* 2014;46:89-90.
10. Polese L, D'Inca R, Angriman I, et al. Gastrointestinal angiodysplasia: a study by EGD, colonoscopy, and capsule endoscopy in 75 patients. *Endoscopy.* 2008;40:23-29.
11. Song Y, Feng Y, Sun LH, et al. Role of argon plasma coagulation in treatment of esophageal varices. *World J Clin Cases.* 2021;9:521-527.
12. Lenz L, Tafarel J, Correia L, et al. Comparative study of bipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation for rectal bleeding due to chronic radiation coloproctopathy. *Endoscopy.* 2011;43:697-701.
13. Lim DR, Kim DB, Kim HK, et al. Surgery of hereditary hemorrhagic angiodysplasia with severe refractory gastrointestinal bleeding: a case report of a rare condition. *Int J Surg Case Rep.* 2020;72:503-506.
14. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic angiodysplasia (RenduOsler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66-67.
15. Machicado GA, Jensen DM. Endoscopic diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(suppl 1):S43-S51.
16. Olokoba AB, Obateru OA, Olatoke SA. Angiodysplasia of the colon: a report of two cases and review of literature. *Niger J Clin Pract.* 2012;15:101-103.
17. Van Beers BE, Danse EM. Vascular lesions of the liver and gastrointestinal tract. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65: 226-229. 18. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, et al. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15:256-263.

18. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, et al. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:584-587.
19. Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D, et al. Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. *Gut.* 1993;34:470-475.
20. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739-742.
21. Stotzer PO, Willén R, Kilander AF. Watermelon stomach: not only an antral disease. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:897-900.
22. Gordon FH, Watkinson A, Hodgson H. Vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:41-58.
23. Lam MC, Parliament M, Wong CK. Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation colitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2012;6:446-451.

ФЕКАЛЕН КАЛПРОТЕКТИН КАЈ ДЕЦА И АДОЛЕСЦЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ НА ЦРЕВАТА

Авди Муртезани¹, Ацо Костовски¹, Соња Бојаџиева¹, Елена Симоновска¹, Арјета Рауфи²

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје, Оддел за гастроентерологија и хепатологија, Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” – Скопје

²Клиничка болница, Одделение за детски болести, Тетово

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 219-224

АПСТРАКТ

Вовед: Кроновата болест (КБ) и улцеративниот колитис (УК) се хронични, повторувачки инфламаторни пореметувања на гастроинтестиналниот тракт групирани како инфламаторна болест на цревата (ИБЦ). Болеста се карактеризира со периоди на ремисија и релапс. Фекалниот калпротектин (ФК) е биомаркер на интестинално воспаление, кој помага во дијагнозата и следењето на ИБЦ.

Цел: Целта на студијата е да се евалуираат нивоата на ФК кај децата и адолесцентите со ИБЦ во споредба со здравите контроли и да се оцени неговиот потенцијал како неинвазивен маркер за активноста на болеста.

Материјали и методи: Во студијата беа вклучени вкупно 70 испитаници: 35 деца и адолесценти дијагностицирани со ИБЦ (КБ: n=16, УК: n=19) и контролна група на 35 здрави испитаници. Нивоата на ФК беа измерени со имунолошки анализатор iChroma II со метод на FIA (Fluorescence immunoassay). Беа извршени статистички анализи за да се споредат нивоата на ФК помеѓу групите и неговата корелација со клиничката активност на болеста.

Резултати: Нивоата на ФК беа значително повисоки кај пациенти со ИБЦ во споредба со контролната група. Меѓу пациентите со ИБЦ, оние со активна болест покажаа значително покачени нивоа на ФК во споредба со оние во ремисија. Беше забележана силна корелација помеѓу нивоата на ФК и индексите на клиничката активност на болеста.

Заклучок: ФК е сигурен, неинвазивен биомаркер за разликување на пациентите со ИБЦ од здрави индивидуи и за следење на активноста на болеста, поддржувајќи ја неговата улога во клиничката пракса.

Клучни зборови: инфламаторна болест на цревата, кронова болест, улцеративен колитис, фекален калпротектин

ВОВЕД

Кроновата болест (КБ) и улцеративниот колитис (УК) се хронични, повторувачки инфламаторни пореметувања на гастроинтестиналниот тракт групирани како инфламаторна болест на цревата (ИБЦ). КБ може да го зафати целиот гастроинтестинален тракт, од уста до анус, со најчеста зафатеност на завршниот дел на тенкото црево. Инфламацијата вообичаено е трансмурална и дисконтинуирана. УК претставува континуирана мукозна инфламација локализиран

само во колон. Болеста се карактеризира со периоди на ремисија и релапс [1,2].

Дијагностицирањето и водењето на децата и адолесцентите со ИБЦ претставува уникатен предизвик поради сложеноста на симптомите и потребата за точни, минимално инвазивни дијагностички алатки. Фекалниот калпротектин (ФК), протеин добиен од неутрофилите за време на воспалението, претставува биомаркер за откривање на гастроинтестинално воспаление и следење на активноста на болеста кај

децата и адолесцентите со ИБЦ [3].

Калпротектинот е 36 kDa калциум и цинк-врзувачки хетерокомплексен протеин со 2 тешки и 1 лесен ланец кои припаѓаат на S100 семејството на протеини (S100 A8/A9) со регулаторни функции во воспалителните реакции [4]. Калпротектинот е присутен во ткивата и телесните течности и особено во изобилство во неутрофили и моноцити [5].

Калпротектинот има бројни биолошки функции, како што се антимикробни и антифунгални активности [6]. Релативно е отпорен на ензимска деградација, што овозможува доволно временски период за колекција и анализа на столицата [7,8].

Кај воспалителните болести на дигестивниот тракт пратени со мукозна неутрофилна агрегација [9], активирањето и смрта на овие клетки ослободуваат големи количини на калпротектин во цревниот лумен, кој потоа се излучува со фецесот [10].

Високи вредности на ФК се опишани кај деца и возрасни, кај различни патолошки состојби, како што се: Кронова болест, улцеративен колитис, цистична фиброза, Henoch-Schönlein Purpura, некротизирачки ентероколит, акутен апендицит и бактериски инфекции [9,11].

Фекалниот калпротектин се смета за корисен маркер за воспаление на цревата, особено затоа што е стабилен и неговото мерење е неинвазивно, едноставно, лесно за изведување, брз и репродуктивен [11].

Корисноста на фекалниот калпротектин лежи во неговата неинвазивна природа, што го прави особено погоден за деца кои може да доживеат непријатност при инвазивни процедури како што е ендоскопијата. Зголемените нивоа на ФК се во силна корелација со интестинално воспаление, овозможувајќи им на лекарите да разликуваат воспалителни состојби како ИБЦ и функционални гастроинтестинални нарушувања. Понатаму, ФК може да помогне во проценка на одговорот на третманот и донесување на терапевтски одлуки [12].

ФК се покажа како непроценлива алатка во дијагностицирањето и водењето на децата и адолесцентите со ИБЦ, обезбедува увид во активноста и прогнозата на болеста, ја минимизира потребата за инвазивни процедури, со тоа се нагласува неговото значење во педијатриската гастроентерологија [13].

ФК е сигурен, неинвазивен биомаркер за разликување

на пациентите со ИБЦ од здрави индивидуи и за следење на активноста на болеста.

Целта на оваа студија е да се евалуираат нивоата на ФК кај деца и адолесценти со ИБЦ во споредба со здравите контроли и да се оцени неговиот потенцијал како неинвазивен маркер за активноста на болеста.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во студијата беа вклучени вкупно 70 испитаници: 35 деца и адолесценти дијагностицирани со ИБЦ (КБ: n=16, УК: n=19) и контролна група (КГ) на 35 здрави испитаници.

Нивоата на ФК беа измерени со имунолошки анализатор iChroma II со метод на FIA (Fluorescence immunoassay). Негативни вредности за фекален калпротектин беа земени тие <50mg/kg, гранична вредност од 50-100mg/kg и позитивни >100mg/kg.

Клиничката активност на болеста се евалуираше со употребана Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) и Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). Децата и адолесцентите со Кронова болест кои имаа PCDAI индекс од 0 - 10 се сметаа дека имаат неактивно заболување (ремисија), 10 - 30 лесна болест и > 30 умерена до тешка болест. Децата и адолесцентите со Улцеративен колитис кои имаа PUCAI индекс од 0 - 9 се сметаа дека имаат неактивно заболување (ремисија), 10 - 34 лесна болест, 35 - 64 умерена болест и 65 - 85 тешка болест.

Статистичка анализа на податоци: Статистичката обработка на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм Statistical Package for the Social Sciences programme (SPSS Inc, Chicago, Illinois) верзија 25.0. За тестирање на дистрибуцијата на податоците беше користен Shapiro Wilk's W test.

Квалитативните варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативните варијабли се прикажани со просек, минимални и максимални вредности, стандардна варијација, медијана и интерквартилен ранк.

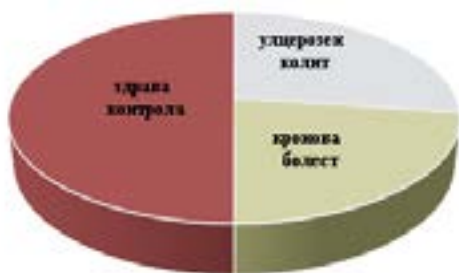
Нивото на фекален калпротектин меѓу групите со инфламаторна болест на цревата (улцерозен колит и кронова болест) и контролната група беше споредувано со непараметарскиот тест за повеќе примероци Kruskal-Wallis ANOVA и post-hoc Mann-Whitney U тестот.

Корелацијата помеѓу нивото на фекален калпротектин и PUCAI и PCDAI индексите беше анализирана со Pearson-ов коефициент на линеарна корелација.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа вклучени 70 испитаници на возраст од 5 до 18 години, од кои 35 (50%) со инфламаторна болест на цревата и 35(50%) здрави испитаници. Во групата со инфламаторна болест на цревата 19(27.14%) беа со Улцерозен колит и 16(22.86%) со Кронева болест. Податоците се прикажани во графикон 1.



Графикон 1. Испитувани групи

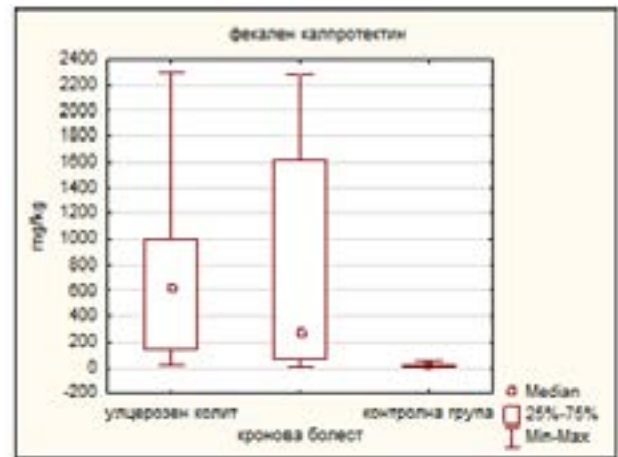
Фекалниот калпротектин имаше просечна вредност од 764.16 ± 707.5 mg/kg во групата со улцерозен колит, 757.81 ± 872.2 mg/kg во групата со кронева болест, 19.31 ± 13.5 mg/kg во контролната група. Медијаната на вредноста на фекалниот калпротектин изнесуваше 609 mg/kg во групата со улцерозен колит, 266.5 mg/kg во групата со кронева болест, 14 mg/kg во контролната група.

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредноста на фекалниот калпротектин меѓу анализираните групи. Post-hoc анализата за меѓугрупна споредба покажа дека ФК имаше сигнификантно повисоки вредности во групата улцерозен колит наспроти контролата ($p < 0.0001$) и во групата со кронева болест наспроти контролата ($p < 0.0001$), додека разликата меѓу двете инфламаторни болести не беше статистички сигнификантна ($p = 0.85$). Податоците се прикажани на табела 1 и графикон 2.

Табела 1. Просечна вредност и медијана на ФК кај деца и адолесценти со УК, КБ и КГ

дијагноза	Фекален калпротектин (mg/kg)				p-level
	n	mean \pm SD	min - max	median (IQR)	
Улцерозен колит	19	764.16 \pm 707.5	20 - 2301	609(140-1000)	H=35.8 $p < 0.0001$ sig УК vs КГ $p < 0.0001$ sig КБ vs КГ $p < 0.0001$ sig
Кронева болест	16	757.81 \pm 872.2	2 - 2285	266.5(66.5-1613.5)	
Контролна група	35	19.31 \pm 13.5	2 - 50	14(10-24)	

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test



Графикон 2. Просечна вредност и медијана на ФК кај деца и адолесценти со УК, КБ и КГ Фекалниот калпротектин беше негативен кај 2(10.53%) пациенти со улцерозен колит, 4(25%) со кронева болест и сите здрави испитаници; гранични вредности на фекален протектин беа регистрирани само кај 2(12.5%) пациенти со кронева болест, позитивен тест за фекален калпротектин имаа несигнификантно почесто пациентите со улцерозен колит наспроти пациентите со кронева болест (difference test: 89.47% vs 62.5%, $p = 0.058$). Податоците се прикажани во табела 2.

Табела 2. Број (%) на деца и адолесценти со УК, КБ и КГ со негативни, гранични или позитивни вредности на ФК

Фекален калпротектин	дијагнози			
	n	улцерозен колит n(%)	кронева болест n(%)	контролна група n(%)
негативен	41	2 (10.53)	4 (25)	35 (100)
граничен	2	0	2 (12.5)	0
позитивен	27	17 (89.47)	10 (62.5)	0
вкупно	70	19	16	35

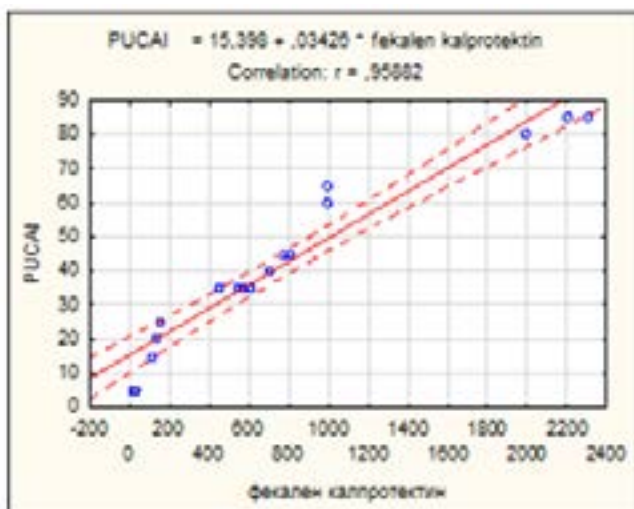
Испитуваната корелација помеѓу нивото на ФК и индексите на клиничката активност на болеста беше статистички сигнификантна ($p < 0.0001$). Согласно

вредноста на Pearson-овиот коефициент и двете корелации беа позитивни, односно директни, што покажува дека вредноста на двата индекси се зголемуваа со зголемување на нивото на фекален калпротектин, и обратното. Податоците се прикажани во табела 3 и графикон 4.

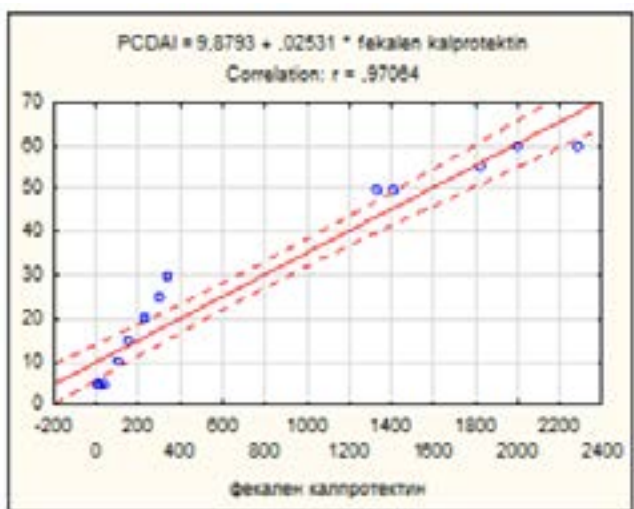
Табела 3. Корелација помеѓу ФК и индекси на клиничка активност на болеста

корелации		
Фекален калпротектин &	r	p
Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)	0.9588	<0.0001
Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI)	0.9706	<0.0001

r(Pearson-ов коефициент на линеарна корелација).



Графикон 3. Корелација помеѓу ФК и Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)



Графикон 4. Корелација помеѓу ФК и Pediatric Crohn

Disease Activity Index (PCDAI)

Во групата со улцерозен колит 2(10.53%) имаа негативен фекален калпротектин, и двајцата пациенти според PUCAI индекот беа во ремисија на болеста. Фекалниот калпротектин беше позитивен кај 17(89.47%) пациенти со улцерозен колит, од кои повеќе од половина беа со умерена до тешка болест - 9(52.94%). Податоците се прикажани во табела 4.

Табела 4. Број (%) на деца со УК во ремисија, лесна, умерена или тешка болест со позитивен или негативен ФК

PUCAI Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index	Фекален калпротектин		
	n	негативен n(%)	позитивен n(%)
Ремисија	2	2 (100)	0
Лесна болест	4	0	4 (23.53)
Умерена болест	9	0	9 (52.94)
Тешка болест	4	0	4 (23.53)
вкупно	19	2	17

Во групата со кронова болест 4(25%) пациенти имаа негативен фекален калпротектин, сите според PCDAI индекот беа во ремисија. Граничен фекален калпротектин имаа 2(12.5%) пациенти, и двајцата со лесна болест; позитивен тест на фекален калпротектин имаа 10(62.5%) пациенти со кронова болест, од кои 4(40%) со лесна болест и 6(60%) со умерена до тешка болест. Податоците се прикажани во табела 5.

Табела 5. Број (%) на деца со КБ во ремисија, лесна или умерена до тешка болест со негативен, граничен или позитивен ФК

PCDAI Pediatric Crohn's Disease Activity Index	Фекален калпротектин			
	n	негативен n(%)	граничен n(%)	позитивен n(%)
Ремисија	4	4 (100)	0	0
Лесна болест	6	0	2 (100)	4 (40)
Умерена до тешка болест	6	0	0	6 (60)
вкупно	16	4	2	10

ДИСКУСИЈА

Резултатите од нашата студија покажаа дека нивоата на фекален калпротектин се значително повисоки кај пациенти со инфламаторна болест на цревата во споредба со здравите контроли и тоа $764.16 \pm 707.5 \text{ mg/kg}$ кај улцеративен колитис и $757.81 \pm 872.2 \text{ mg/kg}$ кај кронова болест, наспроти $19.31 \pm 13.5 \text{ mg/kg}$ кај здравите испитаници, која се потврди како

статистички сигнификантна за $p < 0.0001$. Ова е во согласност со податоците објавени од Al-Beltagi и сор. [3] кои истакнуваат дека фекалниот калпротектин е високо специфичен и сензитивен биомаркер за гастроинтестинално воспаление.

Дополнително, нашата студија покажа дека позитивните вредности на ФК ($>100 \text{ mg/kg}$) се присутни кај 89.47% од пациентите со УК и 62.5% од пациентите со КБ, што е во согласност со позиционата статија на Kopinckx и сор. [11] која наведува дека ФК е корисен за разликување на ИБЦ од функционални гастроинтестинални нарушувања. Оваа разлика ја потврдува улогата на ФК како основен неинвазивен биомаркер за дијагноза на ИБЦ.

Не беше забележана статистички значајна разлика во нивото на ФК меѓу УК (764.16 mg/kg) и КБ (757.81 mg/kg), ($p=0.85$). Ова е во контраст со некои студии (напр., Rashed, и сор. [13]) кои сугерираат повисоки вредности кај УК, но се совпаѓа со податоците од Lasso и сор. [7].

Силната корелација помеѓу нивото на ФК и индексите на клиничка активност (PUCAI за УК: $r=0.9588$, PCDAI за КБ: $r=0.970$) го потврдува неговото значење како индикатор за активноста на болеста. Испитуваната корелација помеѓу нивото на ФК и индексите на клиничката активност на болеста беше статистички сигнификантна ($p < 0.0001$). Согласно вредноста на Pearson-овиот коефициент и двете корелации беа позитивни, односно директни, што покажува дека вредноста на двата индекси се зголемуваа со зголемување на нивото на фекален калпротектин, и обратното. Овие резултати се во согласност со студијата на Nanaи и сор. [10] која истакнува дека зголемените нивоа на ФК директно корелираат со степенот на мукозно воспаление.

Кај пациентите во ремисија, ФК беше негативен ($<50 \text{ mg/kg}$) кај 10.53% од случаите со УК и 25% од случаите со КБ, што укажува дека нормализацијата на ФК може да биде добар показател за успешен терапевтски одговор, како што е наведено во студијата на Jeong и сор. [14].

Во однос на дијагнозата ФК останува непроценлив биомаркер за разликување на ИБЦ од здрави состојби. Во однос на следењето на пациентите неговата употреба е особено корисна во период на ремисија и релапс. 25% од пациентите со КБ во ремисија имаа негативен ФК, што сугерира дека нормализацијата на ФК може да служи како индикатор за успешен третман.

Комбинацијата на ФК со други биомаркери може да ја зголеми точноста при донесување терапевтски одлуки.

Оваа студија го потврдува значењето на фекалниот калпротектин како неинвазивен биомаркер за дијагноза и мониторинг на ИБЦ кај педијатриски пациенти, а резултатите се добро усогласени со современата литература.

Споредбата со литературата потврдува дека фекалниот калпротектин останува “златен стандард” во неинвазивната проценка на интестиналното воспаление, но неговиот третман треба да се интегрира со ендоскопски и серолошки маркери за пооптимална персонализација на третманот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mudambi K, Bass D. Vitamin D: a brief overview of its importance and role in inflammatory bowel disease. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2018;3:31-1.
2. Nobile S, Tenace M, Pappa H. The Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointestinal Disorders*. 2019;1(1):231-40.
3. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Fecal calprotectin in pediatric gastrointestinal diseases: Pros and cons. *World J Clin Pediatr*. 2024;13(2):93341.
4. Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology*. 2009;24(5):393-8.
5. Dale I, Per Brandtzaeg, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a New Myelomonocytic Antigen (L1) in Human Peripheral Blood Leukocytes: Immunofluorescence and Immunoperoxidase Staining Features in Comparison with Lysozyme and Lactoferrin. *American Journal of Clinical Pathology*. 1985;84(1):24-34.
6. Steinbakk M, Naess-Andresen C-F, Fagerhol MK, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *The Lancet*. 1990;336(8718):763-5.
7. Lasso A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 9:26-32.
8. Haisma SM, Rheenen PF van, Wagenmakers L, Kobold AM. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Archives of Disease in Child-*

- hood. 2020;105(10):996-8.
9. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*. 1997;50(3):113-23.
 10. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship Between Fecal Calprotectin, Intestinal Inflammation, and Peripheral Blood Neutrophils in Patients with Active Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49(9):1438-43.
 11. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(4):617.
 12. Güven B, İssi F, Sağ E, Buruk K, Çakır M. Impact of Fecal Calprotectin Measurement for Inflammatory Bowel Disease in Children with Alarm Symptoms. *J Pediatr Res*. 2022;9(2):126-131.
 13. Rashed Y. Fecal Calprotectin in Children Can Differentiate Between Different Gastrointestinal Diseases. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022; 10(B):773-778.
 14. Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr*. 2019;62(8):287-291.

MANIFESTATION OF LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Elita Zylbeari-Masha^{1,2}, Gazmend Zylbeari^{1,2,3}, Art Zylbeari^{1,2,3}, Lutfi Zylbeari^{1,3}, Bistra Angelovska²

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

²Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia

³Clinical Hospital, Tetovo, Republic of North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 225-230

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic multifactorial autoimmune disease characterized by the involvement of many organs mediated by changes and disorders of the immune complex. One of the organs affected by SLE is the kidneys and the appearance of Lupus Nephritis, which is characterized by progressive glomerulonephritis as a result of the deposition of immune complexes in the glomeruli, causing a chronic inflammatory reaction and damage to the renal parenchyma and, over time, gradual progressive damage to renal function. In addition to the numerous complications of Chronic Kidney Disease (CKD), lupus erythematosus is one of the conditions that can lead to end-stage CKD requiring treatment with chronic hemodialysis or kidney transplantation. Recent studies have confirmed that 10-30% of patients with SLE develop LN after several years (3-6 years) and after end-stage chronic kidney disease (CKD), requiring treatment with chronic intermittent hemodialysis (HD) [1,2,3]. The most common form of Lupus Nephritis (LN) is chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis and renal fibrosis. The clinical picture of LN is manifested by: proteinuria, hematuria, albuminuria, edema of the face and lower extremities, malar rash, redness of the face in the form of a "butterfly", hypertension, periorbital edema and edema of the legs, fever. The diagnosis of LN is confirmed by the appearance of proteinuria >100 mg/mmol, hematuria, arterial hypertension, renal biopsy, damage to the glomerular basement membrane, reduction of the glomerular filtration rate (GFR) < 59 mL/min/1.73 m², increase in urea, creatinine, uric acid in serum, hypocalcemia, hyperkalemia and other. The purpose of the paper: was the assessment of renal damage as a result of LN using the results obtained from the examined parameters in patients with chronic kidney disease (CKD). Materials and Methods: In this prospective cohort research („cross-section“) study are included 100 patients with CKD (55 were men with an average age of 58.00±7.60 years old with chronic renal disease and 45 were female with an average age of 56.40 ±10.00 years old), with basic kidney disease. All patients (men+women) were in the third degree a and b according to the degree of glomerular filtration within the limits of values: 30-50 mL/min/1.73 m², table number 3) with the onset of the disease 6-8 years ago. All patients were monitored in the period, Maj-2022-Maj-2024. From the total number of patients (100) with chronic renal insufficiency, 18 of them manifested symptoms of LN (women-13 while men-5) and all fulfilled the clinical and laboratory criteria for LN according to the International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society and the Renal Pathology Society (RPS) 2003/2004. Statistical analysis of the examined material: The obtained results from the examined patients with CKD and the control group were statistically processed with arithmetic mean value, standard deviation $X \pm SD$, with studentov, "t" test, Mann-Whitney and Wilcoxon test. The results were processed with the appropriate state of the art statistical program SPSS V26. Results: the results obtained at the beginning of the study (for all patients with LN and CKD: women and men) as well as after 24 months of treatment are presented in tables and graphs number: 4 and 8. Conclusion: from the obtained results we can conclude that LES apparently affects the appearance of renal damage, therefore early detection and treatment of the initial stages of LN seem to affect the reduction of its activity. Therefore, we prefer that timely treatment (with nonsteroidal anti-inflammatory, corticosteroid therapy, antimalarial, immunosuppressive therapy, antihistamine, ACE inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) and antilipemic in patients with pre-uremia should be the main goals and objectives of nephrologists and rheumatologists in order to prevent the progression of the disease towards failure chronic end-stage renal disease.

Key words: skin manifestation, LES, renal diseases.

INTRODUCTION

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory chronic systemic disease in which the body's immune system attacks its own cells and organs. SLE is a disease of unknown etiology. SLE mainly affects women during their reproductive years and is characterized by joint, kidney, and serous membrane involvement and the presence of antinuclear antibodies (ANA). African Americans, Hispanics/Latinos, and Asians are more likely to have SLE than Caucasians. Lupus nephritis (LN) is more common in men than in women [4]. Between 10% and 30% of people with LN develop (if untreated) end-stage renal disease [5]. In the United States, 1 in 250 African American women develop LN. Kidney damage occurs within the first 2 to 5 years. Symptoms are classified according to histopathological findings of the International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) and renal disease [6-9]. LN manifests with VI classes (of "butterfly"), lack of appetite, etc. [10-15]. Over time, LN can worsen and as a chronic consequence of endocapillary glomerular proliferation, lead to end-stage chronic renal failure when hemodialysis treatment is imposed for chronic renal failure. LN is characterized by the deposition of immune complexes due to the malfunction of normal homeostatic mechanisms, renal fibrosis and disease progression to the terminal stage of CKD. [16,17]. The consequences of LN are manifested by: modifications of chromatin structures that induce plasmacytoid dendritic cells with thyroid acid production, DNA demethylation that is responsible for regulating the production of C3 and histone interferon- γ , which is a potent promoter of the immune system, and acetylation that regulates the production of profibrotic autoimmunity derived from platelets. This leads to the production of autoantibodies. Other growth factor genes (PDGF), extracellular matrix fibrosis, endothelial autoantibodies, including anti-dsDNA antibodies, develop through cellular activation, infiltration and activation of immune cells in the process of disease progression through mitochondrial dysfunction and tubular damage. Assessment of the occurrence of renal scarring is very important because early detection and treatment of renal involvement can significantly improve the treatment protocol, which greatly affects the outcome and course of renal disease [18,19].

AIM

The purpose of the paper: was the assessment of renal

damage as a result of LN using the results obtained from the examined parameters in patients with chronic kidney disease (CKD)

MATERIALS AND METHODS

In this prospective cohort research (cross-section) study are included 100 patients with CKD (55 were men with an average age of 58.00 \pm 7.60 years old with CKD (chronic kidney disease), while 45 were female with an average age of 56.40 \pm 10.00 years old), (tabl.no.3). All patients were monitored in the period, Maj-2022-Maj-2024. From the total number of patients (100) with CKD, 18 of them manifested symptoms of LN (women-13 while men-5) and all fulfilled the clinical and laboratory criteria for LN according to the International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS), 2003/2004.

Table 1: Presentation of patients with CKD according to gender and average age

Total number of patients with CKD-100	Females-45 (45%)	Males-55 (55%)
Mean age \pm SD	56.40 \pm 10.00 years	58.00 \pm 7.60 years

Table nr.2: Presentation of patients with CKD in the third stage, GFR of 30-59 mL/min/1.73 m² according to MDRD, according to gender, underlying disease.

Total nr. of pat. with CKD=100	D.M	AHT	GMN chr	APCKD	Undefined
Males-55	23	11	12	4	5
Female-45	13	10	12	5	5

Table nr.3: Presentation of patients with LN according to classes according to International Society of Nephrology (ISN) /Renal Pathology Society and the Renal Pathology Society (RPS) 2003/2004, 16 (females-11 and males-5

Total number (M+F) with CKD and LN= 18	Males -5	Females -13
Class I-Minimal mesangial LN	3	9
Class II-mesangial proliferative LN	1	2
Class III-Focal LN (<50% of glomerulus)	1	2

STATISTICAL ANALYSIS

The obtained results from the examined patients with CKD and the control group were statistically processed with arithmetic mean value, standard deviation

$X \pm SD$, with Student's "t" test, Mann-Whitney and Wilcoxon test. The results were processed with the appropriate state of the art statistical program SPSS V26.

RESULTS

Obtained at the beginning of the study (for all patients with LN and ESRD: women and men) as well as after 24 months of treatment are presented in tables number 4,5,6,7.

Table 4: Results obtained from the examined parameters of patients with LN at the beginning of the study

Examined parameters	Females with LN=11	Males with LN=5
Sediment.(SE) mm/30 min(r.v.=4-10)	110±14.50	112±15.00
Hemoglobin (Hb) mmol/l(RV=7.76-10.6)	5.30±0.40	6.20±0.90
Erythrocytes(RBC) 1012/L(RV=4.2-5.5)	3.10±0.60	3.50±0.80
Hematocrit (Htc, RV =0,37-0,40)	0.25±0.30	0.36±0.20
Platelets (Plt) 109/L(RV=140-340)	90,40±6.50	95.60±3.80
Leucocytes(WBC) 109/L(RV=4-9)	15,00±2.00	17,00±1.00
Neutrophils %(RV=0.58-0.66)	0.40±0.30	0.45±0.36
C-Reactive Protein(CRP mg/l, RV=0-50)	42.00±8.60	60±0.40
Glycemia (Gl mmol/l, RV=3.5-5.5)	5.30±1.00	5.20±0,80
serum iron(sFe µmol/l(RV=7.3-28)	6.00±1.00	6.50±1.50
C3 (RV=80-128 mg/dl)	C3<43	C3<44
C4 (RV=12-42 mg/dl)	C4<13	C4<15
ANAs(Antinuclear antibodies RV=≤1:60)	>182 (positive)	>178 (positive)

Table5: The results obtained from the examined parameters of nitrogen degradation products in patients with LN at the beginning of the study

Examined parameters	Females with LN=13	Males with LN=5
Urea(serum,mmol/l), RV=2.0-8.3	16,40±10,40	16.80±9.00
Creatinine(serum, µmol/l), RV=F=53-88, M=71-115)	170.50±18.00	180.60±15.60
Uric acid-µmol/l(RV=F=155-357,M=208-428)	380.00±10.60	430±8,50µmol/l
Proteinuria g/24 ore (RV=<150 mg/24/ 15 g/mmol)	>3,6 g/24 ore	>3,9 g/24 ore
BUN-Blood Urea Nitrogen (RV=2.4-6.4 mmol/L)	>9,4	>11,5
GFR(Glomerular Filtration Rate (National Kidney Foundation, normal results range from 90-120 mL/min/1.73 m2)	48 mL/min/1.73 m2	66 mL/min/1.73 m2

From the table of results obtained at the beginning of the study, a disorder of all the examined parameters of the patients (F+M) with LES and LN during diagnosis and manifestations of the disease is observed.

Table 6: Results obtained after 12 months of LN treatment

Examined parameters	Females with LN=11	Males with LN=5
SE mm/30 min(RV=4-10)	40.00±5.00	48.00±2.00
Hb mmol/l(RV=7.76-10.6)	6.70±1.50	7.20±1.30
RBC 1012/L(RF=4.2-5.5)	4.10±0.80	4.80±1.00
Htc (RV=0,37-0,40)	0.35±0.40	0.42±0.60
Plt 109/L(RV=140-340)	126.00±14.00	175±14.00
Le 109/L (RV=4-9)	12.00±1.30	13.60±1.00
Neutrophil %(RV=0.58-0.66)	0.54±0.80	0.60±0.30
CRP mg/l (RV=0-50)	10.00±1.50	14.00±6.00
Gl mmol/l(RV=3.5-5.5)	5.80±1.00	5.20±0,80
sFe µmol/l(RV=7.3-28)	9.60±4.90	12.00±14.50
C3 (RV=80-128 mg/dl)	92.00	94.00
C4 (RV=12-42 mg/dl)	28	30
ANA(Antinuclear antibodies-ANAs (RV=≤1:60)	>170	>176

Table 7: The results obtained from the examined parameters of nitrogen degradation products in patients with LN after 24 months of treatment

Examined parameters	Females with LN=11	Males with LN=5
Urea(serum,mmol/l), RV=2.0-8.3	24.40±6.50	27.30±3.00
Creatinine(serum,µmol/l),RV=F=53-88,M=71-115)	280.00±23.00	290.00±204.00
Uric acid-µmol/l(RV=F=155-357,M=208-428)	346±9.50	430±6.00µmol/l
Proteinuria g/24 ore (RV=<150 mg/24/ 15 g/mmol)	>3,0 g/24 h	>3,2 g/24 h,
BUN-Blood Urea Nitrogen (RV=2.4-6.4 mmol/L)	7.8	8.2
GFR(Glomerular Filtration Rate (National Kidney Foundation, normal results range from 90-120 mL/min/1.73 m2)	366mL/min/1.73 m2	34 mL/min/1.73 m2

After 24 months of treatment in accordance with the accepted recommendations and the clinical overview, improvements are clearly observed based on the laboratory parameters examined in the patient with LN (Table number 6. After treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, low doses of Aspirin (80-160 mg/day, antimalarials-hydroxychloroquine(Plaquenil,Chloroquine, Quinacrine) or 200 mg 1- 2×/day,Prednisone in doses of 40-60 mg 1×day (the dose was according to the clinical picture).For immunosuppression azathioprine 1-2.5mg/kg 1×/day or cyclophosphamid-4 mg/kg 1×/day was used, tabl. CaCO3 a 1.0capsules Ketosteril S.2x1, S.3x1,Rocaltrol tablets a 0.5 microgram S. two days a week The levels of C3 and C4 were significantly low, which indicates a kidney damage such as the consequences of LES were manifested

with lower values, which shows that the progression of the renal disease has slowed down, which shows that the therapy has shown appropriate effects. High blood pressure was treated with ACE inhibitors: Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Enalapril, tran-dolapril, benazepril, and zofenopril, each at a dose of 2x20 mg (individually with ACE inhibitor and diuretic

DISCUSSION

Renal involvement in lupus may be present in more than half of patients within the first year after diagnosis, with an important impact on morbidity and mortality and the risk of progression of CKD requiring hemodialysis or transplantation. It is estimated that 40% of patients with LN may develop CKD in the terminal phase within 15 years. Therefore, early detection of the disease is necessary to begin the management and treatment of LN and its complications to prevent rapid disease progression. The introduction of routine renal biopsy in the 1950s, the advancement of immunofluorescence and electron microscopy techniques in the 1960s, patients with membranous glomerulonephritis who have proteinuria at the level of nephrotic syndrome but without urinary sediment, the concentration of C3 is normal, while anti-DNA, even when positive, appears in low titers. The opposite occurs in patients with proliferative interstitial pyelonephritis who have increased proteinuria, hypertension, increased urinary sediment, C3 is reduced and anti-DNA is positive at high titers. The most accurate method for detecting and monitoring disease activity in LN are: proteinuria, hematuria (microscopic and rarely macroscopic), which indicates glomerular inflammatory damage. In the clinical picture, SLE manifests itself with: hyperuricemia, hypercreatinemia, low glomerular filtration, reduced titers of C3, C4 and anti-DNA (ds) positive. In general, individuals of the black race have the worst performance compared to those of the white race. The evaluation of factors that lead to the development of chronic kidney disease (CKD) from LES in the initial phase (including inflammation, fibrosis of renal tissues, renal hypoxia, oxidative stress...) and with quality treatment, they can obviously affect the slowing of the progression of the disease [20]. During the evaluation of LN, it is important to monitor the evaluation of the complement C3 and C4 titers and anti-DNA (ds), which are positive. The progression of lupus nephritis is different in its different forms. Significant changes in the predictive parameters of the course of the disease cause the course

of the disease to be different in people of different races. LN in most cases manifests itself with the deposition of immunoglobulins G (IgG) and complement in the glomeruli [21-26]. Renal damage during LN is manifested by inducing mesangial hyperproliferation, matrix production, cytokines, chemokine release, and renal fibrosis through damage to the MBG (glomerular basement membrane)[27]. Activated glomerular endothelial cells and damaged podocytes release endothelin 1 which accelerates MBG damage causing mitochondrial stress and podocyte loss leading to glomerulosclerosis, while nephrons lose compensatory capabilities, together with knowledge of the immunopathogenesis of glomerular damage, has allowed us to know about the different histopathological patterns associated with SLE. Kidney disease caused by lupus can worsen over time and lead to chronic kidney disease. 30-40% of patients with SLE manifest symptoms of nephritic syndrome, while 10% of them manifest symptoms of glomerulonephritis. In untreated SLE, there is initially low proteinuria <1g/day accompanied by hematuria. Mechanisms that cause an increase in intraglomerular pressure and glomerular stress in the remaining nephrons [28-31]. The cellular components that most contribute to interstitial damage are: tubular cells, lymphocytes, pericytes, fibroblasts, macrophages, endothelial cells, inflammatory lymphocytes and infiltrating dendritic cells. In the pathogenesis of LN, autoimmunity and immunological mechanisms that affect the production of nephrogenic autoantibodies directed against nuclear elements against nucleosomal DNA, autoantibodies of certain isotypes (Ig1 and Ig3) that are deposited in the glomeruli (29-31). Therapy for the management of SLE should be initiated early and according to the classification of the disease based on pathogenetic mechanisms. Hypertension should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor blockers (ARBs), diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory antirheumatic drugs while dyslipidemia with statins or fibrates, dietary changes (salt restriction, reduced protein intake, sun avoidance) are the most common treatments for SLE (32-36). Recent studies have confirmed that T cells are a fundamental parameter in the pathogenesis of SLE through their ability to interact with B cells and provide them with exceptional assistance in inducing the production of autoantibodies [37,38]. Chloroquine, corticosteroids, and immunosuppressive therapy are essential in the treatment of SLE because they prevent the immune system from attacking the blood vessels in the kidneys.

CONCLUSION

In conclusion, we wish that early detection and treatment in the initial stages of CKD and lupus nephritis should be more with antimalarial therapy, corticosteroids, nonsteroidal antiinflammatory, anti-rheumatic antimalarial therapy, immunosuppressive therapy, ACE inhibitors or angiotensin or kidney transplant is required. Receptor blockers (ARB) and antilipemic with the aim of slowing down the rapid progress of the disease towards chronic terminal failure when treatment with chronic hemodialysis.

REFERENCES

- Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2013;5(4):210–233.
- Elliot V, Cairns T, Cook HT et al. Evolution of lesions over 10 years in a patient with SLE: flowchart approach to the new international society of nephrology (ISN)/ renal pathology society (RPS) classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 184–190.
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, et al.: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557–74.
- Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64 (6):797–808.
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557–574.
- Madhok R. Systemic lupus erythematosus: lupus nephritis. *BMJ Clinical Evidence*. 2015 Dec 18; pii:1123.
- JJ. Weening, V.D. D'Agati, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*, 65 (2004), pp. 521-530.
- JJ. Weening, V.D. D'Agati, M.M., et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*, 15 (2004), pp. 240-254.
- J. Churg, L.H. Sobin. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*, Igaku-Shoin, Tokyo (1982)
- Churg, J. Bernstein, R.J. Glassock. *Renal disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease (2nd edn)*, Igaku-Shoin, New York (1995)
- Furness P.N., Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis – A UK-wide study. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 1030-1035.
- Lupus Foundation of America. What is lupus nephritis (<https://www.lupus.org/resources/what-is-lupus-nephritis/>)? Accessed 9/22/2021.
- Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. 2016 July;95(29):e4272
- National Kidney Foundation. Lupus and Kidney Disease (Lupus Nephritis) (<https://www.kidney.org/atoz/content/lupus>). Accessed 9/22/2021.
- Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus* 1998;7:618-21.
- Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000018.
- Ortega LM, Schultz DR, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557–74.
- Berthier CC, Bethunaickan R. Cross-species transcriptional network analysis defines shared inflammatory responses in murine and human lupus nephritis. *J Immunol*. 2012;189(2):988–1001.
- Lawrence H Brent, MD; Chief Editor: Vecihi Batuman, MD, *Lupus Nephritis*. 27, 2023. Medscape
- Anne Davidson What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Mar; 12(3): 143–153.
- Hedberg A, Mortensen ES, Rekvig OP. Chromatin as a target antigen in human and murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):214.
- Trouw LA, Groeneveld TW, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune Clin Invest. 2004;114(5):679–88.
- Ullal AJ, Reich CF, 3rd, Clowse M, Criscione-Schreiber LG, Tochacek M, Monestier M, et al. Microparticles as antigenic targets of antibodies to DNA and nucleosomes in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2011;36(3–4):173–80.
- Hakkim A, Furnrohr BG et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(21):9813–8.
- Seredkina N, Rekvig OP. Acquired loss of renal nuclease activity is restricted to DNaseI and is an organ-se-

- lective feature in murine lupus nephritis. *Am J Pathol.* 2011;179(3):1120-8.
26. Madaio MP. The role of autoantibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 1999;19(1):48-56.
 27. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):12-23.
 28. Davidson A, Berthier C, Kretzler M. Pathogenetic mechanisms in lupus nephritis. Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 237-55.
 29. Grande JP. Mechanisms of progression of renal damage in lupus nephritis: pathogenesis of renal scarring. *Lupus.* 1998. 7(9):604-10.
 30. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014 Nov 22. 384 (9957):1878-1888.
 31. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb 19.
 32. Berthier CC, Bethunaickan R. Cross-species transcriptional network analysis defines shared inflammatory responses in murine and human lupus nephritis. *J Immunol.* 2012;189(2):988-1001.
 33. Lawrence H Brent, MD; et.al. *Lupus Nephritis.* 27, 2023. Medscape
 34. Dooley MA. Clinical and epidemiologic features of lupus nephritis. Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 438-54.
 35. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15. 61 (6):830-9.
 36. Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus.* 2008. 17(5):426-30.
 37. Liu Z, Davidson A.(2011). BAFF and selection of autoreactive B cells. *Trends in Immunology.*;32(8):388-394.
 38. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ.(2001). From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology* ;1(2): 147-153

DIFFERENCES AND SIGNIFICANCE OF PATHOHISTOLOGICAL FINDINGS FROM CORE BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY IN PROSTATE CANCER PATIENTS

Minev I^{1,2}, Ivčev J^{1,2}, B. Noveska-Petrovska^{4,3}, Izairi A^{1,2}, Markovski D^{1,3}

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

²Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia

³Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, North Macedonia

⁴ReMedica Hospital, Skopje, North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 231-240

ABSTRACT

Aim: This study analyzes the differences between pathohistological findings from prostate core biopsy and radical prostatectomy in patients with prostate cancer, with special emphasis on prostate volume, tumor involvement, perineural invasion (PNI), lymphatic and vascular emboli, and resection margin status.

Methods: Twenty-one patients with adenocarcinoma of the prostate diagnosed by core needle biopsy, later subjected to radical prostatectomy, were included. Data from the biopsy and surgical specimen were compared. Statistical analysis was performed on the frequency of PNI in the biopsy and prostatectomy, the extent of tumor involvement (% involvement) in the final specimen, the presence of lymphovascular invasion, as well as the surgical margin status.

Results: The mean age of patients was ~70 years, with a median prostate volume of 49 cc (range 28–80 cc). The average tumor involvement in the radical specimen was 14% (median 12%, range 3–30%). Perineural invasion was observed in only 5 patients (23.8%) on biopsy, whereas in the prostatectomy specimen PNI was present in 16 patients (76.2%), a statistically significant increase (McNemar $p < 0.01$). Lymphatic and/or vascular tumor emboli were detected in 8 patients (38%) in the surgical specimen (7 cases only lymphatic, 7 cases only vascular, with 6 patients having both types of emboli). Positive resection margins (tumor at the cut surface) were found in 6 patients (28.6%).

Conclusion: Pathohistological findings from radical prostatectomy often reveal a greater extent of disease than the initial biopsy. The biopsy has limited sensitivity for certain prognostic factors (such as PNI and lymphovascular invasion), which significantly influence subsequent treatment and prognosis. Detection of PNI, lymphatic/vascular invasions, and positive margins in the final specimen indicates a more aggressive disease and helps identify patients who require adjuvant therapy or more intensive monitoring.

INTRODUCTION

Core needle biopsy of the prostate is a standard diagnostic method for detecting prostate cancer, providing tissue for histological evaluation. However, the biopsy samples only a limited number of cylindrical cores from the prostate and therefore offers only a partial view of the

tumor's histopathological characteristics. It is known that discrepancies exist between the biopsy findings and the final pathohistological findings after radical prostatectomy. For example, the Gleason score often changes—a significant proportion of cases are upgraded; similarly, the actual tumor extent and aggressive features

may be underestimated on the biopsy [1].

One of the key parameters is perineural invasion (PNI) – the presence of tumor cells around or within nerve structures. PNI is relatively rarely detected in biopsy specimens (usually in ~20–30% of cases, depending on the criteria), but is much more common in thoroughly examined surgical specimens. The presence of PNI is associated with a higher Gleason score, higher PSA level, and extracapsular extension of the tumor. Various studies indicate that PNI is an unfavorable prognostic factor – meta-analyses confirm that patients with PNI have a significantly higher risk of biochemical relapse after radical prostatectomy. Although it is debated whether PNI is an independent prognostic indicator or simply correlates with other factors (such as Gleason score and pathological stage), its presence on biopsy is often considered a sign warranting a more cautious therapeutic approach. In clinical practice, some centers take biopsy PNI into account when deciding between active surveillance vs. radical treatment – PNI on biopsy is associated with a higher likelihood of extraprostatic extension (pT3 stage) and can be a criterion for exclusion from active surveillance [2].

Prostate volume and tumor burden are also significant parameters. A larger tumor mass (volume or percentage involvement of the prostate) is associated with more advanced pathological stage and worse outcomes. Studies show that a higher percentage of prostate involvement by tumor is associated with extracapsular extension, positive surgical margins, and a shorter time to biochemical relapse. Conversely, the prostate's overall volume may inversely relate to tumor aggressiveness – smaller prostates are sometimes associated with more compact, higher-grade tumors, whereas larger prostates might “dilute” the percentage of tumor involvement. Nevertheless, according to some research, the tumor percentage is a more useful prognostic parameter than the organ's absolute volume [3].

Lymphatic and vascular invasion (infiltration of the tumor into lymphatic and blood vessels) are usually not diagnosed on biopsy (due to the small sample), but represent an important finding in the final histopathological specimen. The presence of lymphovascular invasion (LVI) in the radical prostatectomy indicates an increased risk of systemic spread. Research consistently shows that LVI is associated with a shorter time to biochemical relapse and the development of metastases. In one study, patients with LVI had nearly twice the risk of

biochemical relapse (HR ~2) and a significantly shorter median time to metastasis compared to those without LVI. Lymphovascular invasion often coexists with a higher pathological stage – in tumors with extracapsular extension (pT3), the incidence of LVI is many times higher than in organ-confined tumors. Thus, finding lymphatic or blood vessel emboli in the tumor signals an aggressive phenotype and helps in assessing the need for additional therapy (e.g., adjuvant hormonal therapy) [4].

The status of the surgical (resection) margins is a critical outcome indicator after surgical treatment. A positive surgical margin means that the tumor extends to the cut surface of the prostate, implying the possibility of residual disease. Numerous studies indicate that the presence of positive margins is associated with at least a twofold increased risk of biochemical recurrence of the disease compared to cases with negative margins. In series of radical prostatectomies, the incidence of positive margins ranges from ~11% in low-risk cases to ~40% in higher-risk cancers. Positive margins are an established independent prognostic factor for progression and are part of several prognostic models. Clinical guidelines recommend that patients with positive margins be closely monitored after surgery; if PSA shows signs of persistent disease, adjuvant or salvage radiotherapy is indicated to reduce the risk of local relapse [5,7].

The aim of this paper is to quantify and describe the differences between the findings from the core biopsy and the radical prostatectomy in prostate cancer, particularly with regard to PNI, tumor volume/involvement, the presence of lymphatic/vascular invasions, and margin status. By comparing these parameters, we discuss the clinical significance of each and how differences in the findings can influence decisions on further treatment and patient prognosis.

METHODOLOGY

This retrospective study included 21 patients with histopathologically confirmed carcinoma of the prostate. All patients were initially diagnosed via a core needle biopsy of the prostate (transrectal ultrasound-guided), after which they underwent radical prostatectomy (RP) within a few weeks to months. The inclusion criterion was the availability of complete pathohistological reports from both the biopsy and the radical prostatectomy specimen for comparison of the required parameters.

Patients	age	Prostate volume (cc)	Tumor involvement (% in the RP specimen)	Perineural invasion (PNI) biopsy	Perineural invasion (PNI) RP	Lymphatic emboli (RP)	Vascular emboli (RP)	Resection margins (RP)
1	70	35 cc	5%	No	Yes	He	He	Neg.
2	67	50 cc	10%	No	Yes	He	He	Neg.
3	72	40 cc	15%	Yes	Yes	Да	Да	Poz.
4	70	60 cc	20%	No	Yes	He	He	Poz
5	62	30 cc	8%	No	Yes	He	He	Neg
6	77	80 cc	30%	No	Yes	Да	He	Poz
7	70	55 cc	12%	Yes	Yes	He	He	Neg
8	69	45 cc	25%	No	Yes	Да	Да	Neg
9	76	70 cc	18%	No	Yes	He	Да	Neg
10	73	38 cc	3%	No	No	He	He	Neg
11	70	42 cc	18%	No	Yes	He	He	Neg
12	68	53 cc	7%	No	No	He	He	Neg
13	70	28 cc	9%	Yes	Yes	Да	Да	Poz
14	65	54 cc	13%	No	Yes	He	He	Neg
15	74	62 cc	10%	No	No	He	He	Neg
16	71	38 cc	8%	No	Yes	Да	Да	Poz
17	70	56 cc	25%	Yes	Yes	Да	Да	Neg
18	72	49 cc	17%	Yes	Yes	Да	Да	Poz
19	70	39 cc	22%	No	Yes	He	He	Neg
20	68	47 cc	12%	No	No	He	He	Neg
21	70	76 cc	9%	No	No	He	He	Neg

Data collection: From the pathology reports, the following variables were extracted for analysis:

Prostate volume (cc): The volume was calculated preoperatively (usually via transrectal ultrasound) or intraoperatively, expressed in cubic centimeters.

Tumor involvement (% in the RP specimen): Defined as the percentage of the total volume/area of prostate tissue occupied by tumor in the radical prostatectomy specimen. The pathologists estimated the percentage of tumor (0% to 100%) in the prostate sections during the final analysis.

Perineural invasion (PNI): For the biopsy and prostatectomy specimen separately, it was recorded whether there is histological evidence of tumor invasion in or around nerve structures. In the reports this was noted as “PNI present” or “PNI absent.”

Lymphatic emboli (lymphatic invasion): Presence of tumor cells in prostatic lymphatic vessels in the radical specimen. Due to the limitations of the biopsy, this parameter was assessed only in the surgical specimen.

Vascular emboli (vascular invasion): Presence of

carcinoma emboli in blood vessels (venules/capillaries) within the prostate tissue removed by surgery. Assessed only in the RP specimen.

Resection margins: The pathologist noted the status of the surgical margins as “negative” (if the tumor was completely extirpated, i.e. not touching the resection edges) or “positive” (if the tumor extends to or through the cut edge). This parameter is applicable only to the radical specimen.

Statistical analysis: Data were entered and analyzed using descriptive statistics. For continuous variables (age, volume, tumor percentage), the mean, standard deviation, median, and range were calculated. The frequency of categorical parameters (PNI, lymphatic invasion, vascular invasion, margins) is presented as an absolute number and percentage (out of 21 cases). To compare the frequency of PNI between the biopsy and prostatectomy, a McNemar test for paired proportions was used to determine the statistical significance of the difference in detection. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. Additionally, associations between certain final pathology parameters were examined: for example,

the relationship between tumor percentage and positive margins, as well as the overlap of lymphatic and vascular invasion. The results are presented in tables and graphs for easier visualization.

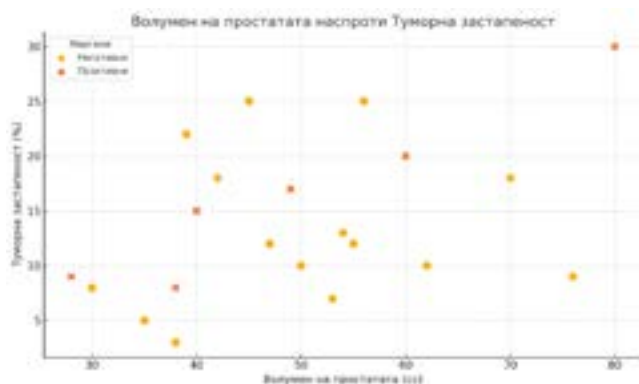
RESULTS

Clinical and pathological characteristics of the cohort

The study included 21 patients with prostate carcinoma. The mean age of the patients was 70.2 years (standard deviation ± 4.5 years), with a median of 70 years (range 62–77). The median estimated preoperative prostate volume was 49 cc (range 28–80 cc). In the final surgical specimens, the average percentage of tumor involvement of the prostate was 14.1% ($\pm 7.3\%$), with a median of 12%, and a minimum of 3% and maximum of 30% of the prostatic tissue occupied by tumor. These data indicate that the majority of tumors were of low to moderate volume within the prostate, while in a few cases the tumor occupied over 20% of the organ.

No strong correlation was observed between prostate size and the percentage of tumor involvement (Pearson $r \approx 0.42$), indicating that both smaller and larger prostates could contain a variable percentage of tumor. For example, one patient with a small prostate volume of 28 cc had ~9% tumor (a relatively small mass, but located peripherally with a positive margin), whereas another with a much larger prostate of 80 cc had about 30% tumor involvement. This suggests that the absolute gland volume does not necessarily determine the percentage or extent of tumor, which is consistent with findings in the literature that the tumor percentage (tumor “density”) is a stronger prognostic factor than the organ’s total volume [3].

Figure 1: Prostate volume versus tumor involvement in radical prostatectomy specimens.



Perineural invasion (PNI) – biopsy vs. prostatectomy

One of the most significant findings of this study is the difference in the detection of perineural invasion (PNI) between the biopsy and surgical specimens. In the core biopsy, PNI was identified in only 5 of 21 patients (23.8%). In contrast, in the radical prostatectomy specimen of the same patients, 16 of 21 (76.2%) showed the presence of perineural invasion. In other words, in 11 cases (52.4% of the total) a new PNI was observed in the radical prostatectomy that was not visible on the initial biopsy. Not a single case of a false-positive PNI was noted – all 5 patients whose biopsy showed PNI had PNI confirmed in the final specimen.

This dramatic difference is illustrated in Figure 2, which clearly shows that the bar for PNI in the radical specimens (16) is several times higher than that for the biopsy (5). Statistical analysis with the McNemar test showed that this increase in PNI detection in the surgical specimen is highly significant ($p = 0.0023$).

Figure 2: Presence of perineural invasion (PNI) in the core biopsy versus the radical prostatectomy. Shown are the number of patients with PNI detected (“PNI present”) and without PNI (“PNI absent”) in the biopsy and in the surgical specimen. It is evident that PNI is far more common in the final pathohistological finding.



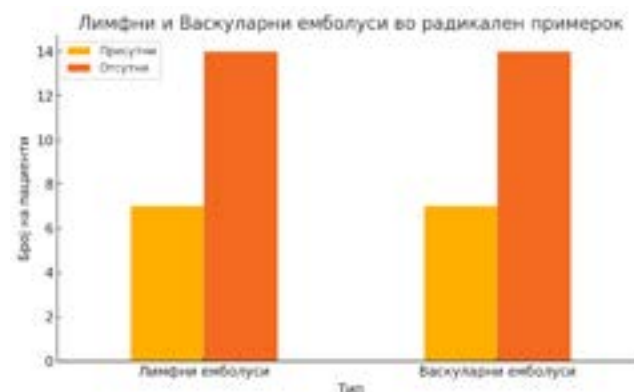
These results emphasize that the biopsy often underestimates the presence of perineural invasion. The fact that more than half of the cases without PNI on biopsy still had PNI on prostatectomy indicates the limited sensitivity of the biopsy—the small sample can easily miss nerve invasion. Clinically, this is significant because PNI is associated with more advanced disease. Our data suggest that the absence of PNI on biopsy should not be interpreted as a definitive sign of organ-confined disease, since in over 68% of those seemingly “PNI-negative” cases, the final surgical specimen revealed perineural invasion.

Additionally, in all cases where the biopsy showed PNI, the final finding confirmed it – meaning that PNI on biopsy is a highly specific indicator of the presence of that feature in the entire tumor. These patients typically already have a higher risk profile. In our series, the 5 patients with PNI on biopsy tended to have greater tumor extent (all had >10% tumor in the prostate) and 3 of them (60%) also had positive surgical margins. Although the small number precludes firm conclusions, this suggests that PNI on biopsy may be associated with a higher likelihood of incomplete resection and extracapsular extension, which is supported by data from the literature. In another study, biopsy PNI by itself did not worsen prognosis in strictly low-risk patients, but it has generally been established as an indicator of increased risk and more rapid disease progression.

Lymphatic and vascular invasion (emboli) in the radical specimen

Lymphatic and vascular emboli are microscopic findings in the radical specimen indicating that the tumor has infiltrated small lymphatic or blood vessels. As expected, these parameters were not routinely evaluated in the biopsy (not a single biopsy report mentioned lymphatic or vascular invasion, which is normal since it is not sought in such small samples). However, in the surgical specimens these findings were not uncommon. In 7 of 21 patients (33.3%) a lymphatic embolus was found (tumor in a lymphatic vessel), while in another 7 (33.3%) a vascular (blood vessel) embolus was noted. In total, considering both types, 8 patients (38%) had some form of lymphovascular invasion (LVI). Of these: in 6 patients both lymphatic and vascular emboli were present simultaneously, 1 patient had only lymphatic but not vascular invasion, and 1 had an isolated vascular embolus without lymphatic involvement. This shows that usually if lymphatic invasion is present, it is most often also observed in blood vessels (and vice versa), i.e. there is significant overlap – in 6 of 8 cases with LVI, the invasion was lymphovascular (combined).

Figure 3: Lymphatic and vascular emboli in radical prostatectomy specimens.



The ~38% incidence of LVI in our series suggests that over one-third of operated patients had tumors with invasive potential into vascular structures. These patients almost certainly belong to a higher-risk category. Our data are too limited to analyze oncological outcomes, but in line with expectations, all patients with lymphovascular invasion in this series had other high-risk features: 6 of 8 had PNI, and 4 of 8 also had positive surgical margins. This confirms that LVI most often occurs in cases with more extensive and aggressive tumors. Clinically, identification of LVI in the final pathology report signals the need for increased vigilance – these patients may benefit from a more aggressive approach (for example, adding adjuvant therapy) and more frequent PSA monitoring after surgery, to allow early detection of any relapse.

Resection margins

The status of the resection margins in our series reflects the quality of local control achieved by the surgical procedure. Of 21 patients, 6 (28.6%) had a positive margin, i.e. the presence of tumor at the cut surface of the prostate. In contrast, 15 patients (71.4%) had negative margins, meaning the tumor was completely removed with a rim of healthy tissue around it. This positive margin rate of ~29% is consistent with reported values for radical prostatectomy, especially considering that the majority of our patients were intermediate-risk. According to the literature, in the modern era of prostatectomy the rate of positive margins ranges widely (from ~10% in low-risk tumors up to 30–40% in more complex cases), averaging around 20–25% in most centers.

In our study, although the number is small, we observed a few tendencies. Patients with positive margins had a slightly higher average tumor involvement in the prostate (~15.7% versus ~13.1% in those with negative margins), but

there were exceptions – for example, one patient with only 8% tumor still had a positive margin (likely a small tumor located peripherally, near the capsule). On the other hand, the largest tumor (30% involvement) unsurprisingly had positive margins. This suggests that larger tumor volume increases the chance of a positive margin, but even a small tumor can yield a positive margin if it is unfavorably located (for example, apically or adjacent to the capsule). All 6 cases with positive margins in our series also had perineural invasion in the final report (100% overlap), which implies that PNI on prostatectomy often correlates with the tumor reaching the organ's edge. Additionally, 4 of those 6 (67%) had lymphovascular invasion. These concurrent findings are not surprising – positive margins typically occur in tumors that were larger or less confined, which at the same time results in a higher rate of PNI and LVI.

Positive surgical margins are an important finding because they represent a risk factor for local recurrence. Although in our short-term follow-up (we did not have long-term data for biochemical relapse) we could not assess outcome, it is generally accepted that patients with positive margins have a several-fold higher risk of disease recurrence. One meta-analysis noted that a positive margin increases the likelihood of biochemical relapse by ~2-5 times relative to a negative margin [7]. Our findings highlight the need for careful surveillance of these patients. The usual recommendation is to consider adjuvant radiotherapy to the prostate bed in patients with positive margins, especially if other risk factors are present (high Gleason score, extracapsular extension, LVI). Alternatively, intensified PSA monitoring can be done with timely salvage therapy if PSA rises above a certain threshold. In our series, all patients with positive margins were advised more frequent follow-up (PSA every 3 months in the first year). Two of them had an initially elevated post-operative PSA and were already referred for adjuvant radiotherapy. These are individual cases, but they illustrate the typical clinical approach: the finding of a positive margin directly influences the post-operative therapeutic strategy.

Summarized results: In Table 1, the key findings for the specified parameters are shown, comparing the biopsy and the radical prostatectomy. The table summarizes the differences in frequencies and distributions:

Parameter	Core Biopsy (n=21)	Radical Prostatectomy (n=21)
Prostate volume	49 cc median (28–80 cc)	Same (preoperative measurement)
Tumor involvement	N/A (not available)	12% median (3–30%), mean 14%
PNI present	5 patients (23.8%)	16 patients (76.2%)
PNI absent	16 patients (76.2%)	5 patients (23.8%)
Lymphatic invasion (LE)	N/A	7 patients (33.3%)
Vascular invasion (VE)	N/A	7 patients (33.3%)
Overall LVI	N/A	8 patients (38.1%)
Positive margins	N/A	6 patients (28.6%)
Negative margins	N/A	15 patients (71.4%)

Table 1: Comparison of key pathological parameters between the biopsy and the surgical specimen. N/A = not applicable (parameter not evaluated on biopsy). LE = lymphatic emboli, VE = vascular emboli. LVI (lymphovascular invasion) denotes the presence of either lymphatic or vascular invasion (embolus) or both.

From the table, the key differences are again highlighted: PNI is much more common in the final specimen than in the biopsy, whereas lymphovascular invasion and margin status are pieces of information available only after the radical prostatectomy. These findings underscore the importance of the radical surgical specimen for a complete assessment of the tumor's biology.

DISCUSSION

This study presents and confirms differences in pathohistological findings between the core biopsy and radical prostatectomy in prostate cancer, especially in the context of prognostically significant parameters. The main results indicate that the biopsy often does not fully reflect the tumor's histological profile, whereas the final surgical material provides more detailed and sometimes more unfavorable findings.

The most pronounced difference is in perineural invasion (PNI). In our series, more than three times as many cases had PNI on prostatectomy than on biopsy (76% vs 24%). This suggests that the absence of PNI in the biopsy report does not mean the tumor lacks the ability to infiltrate nerves, but rather that such invasion simply was not captured in the small cylindrical samples. The biopsy takes on average 8–12 cores from the prostate, which is a fraction of the total volume, so it is not surprising that subtle microscopic features like PNI can be missed. Our

findings are in line with most of the literature – studies typically find PNI on biopsy in 15–30% of patients, whereas in radical specimens PNI is reported in ~40–50% (and even higher in higher-risk series). Interestingly, our rate of 76% is relatively high; it is possible that our cohort included more patients with larger or multifocal tumors (all our patients had clinically significant tumors that underwent surgery; there were no incidental tumors). Another factor is the criterion for PNI: there is no unified definition or threshold for PNI in pathology. Some pathologists report any presence of tumor next to a nerve, whereas others require the tumor to encompass a certain portion of the nerve's circumference to designate PNI. It is possible that our pathologists applied a broader definition, contributing to the higher observed frequency. Regardless of such variations, the trend is clear: the surgical specimen allows better detection of PNI, which is crucial since PNI has implications for staging (it is often associated with microscopic extracapsular extension) and for outcomes (associated with earlier recurrence). Practically, this means that clinicians should not be complacent if the biopsy shows no PNI, especially if other parameters point to a more aggressive disease – the final pathology may reveal PNI, changing the risk profile. On the other hand, when PNI is present even on the biopsy, it is a warning signal. Some guidelines (albeit inconsistently) suggest that biopsy-detected PNI in an otherwise low-risk carcinoma should be taken into account when deciding on active surveillance, because it may indicate underappreciated disease. Our data show that PNI-positive biopsies almost always correlate with more extensive disease (100% of those patients had PNI and often other adverse findings in the RP specimen). However, an interesting example from the literature is that of patients who meet all criteria for active surveillance except having PNI – one study from Johns Hopkins found no significant difference in final pathological outcome between those with and without PNI in this selected low-risk population. This suggests that PNI does not always act independently, but rather in combination with other factors. Overall, the clinical implication is that PNI is worth noting both on the biopsy and in the prostatectomy; its presence adds weight to decisions regarding additional therapy (such as radiation) and more frequent follow-up, whereas the absence of PNI does not eliminate the possibility of microscopic spread.

Tumor volume and extent in the prostate is the next aspect we examined. The biopsy does not provide a direct quantitative indicator of total tumor volume – it is assessed indirectly through the number of positive cores

and the percentage involvement of each core. In our study we did not have detailed biopsy data on the number of positive cores and their length of involvement, which is a limitation. However, the final pathology report with the tumor percentage offers a good representation of tumor burden. In our cohort, half of the patients had $\leq 12\%$ tumor in the prostate, whereas ~24% had over 20% (maximum 30%). These figures reflect a moderate tumor burden – none of our cases involved a “near-total” tumor replacement of the prostate, which is understandable since such cases are usually extensive (locally advanced) and rarely treated surgically. The literature shows that tumor percentage is related to stage and margins: for example, Chung et al. report that $>20\%$ tumor is significantly associated with extracapsular extension, positive margins, higher pathological stage, and higher Gleason score. Our data, although limited, support this trend – 4 of the 6 cases with positive margins in our series had $>15\%$ tumor. Interestingly, 2 cases with low involvement (8–10%) had a positive margin, which shows that tumor location is also crucial – a small basal tumor abutting the capsule can breach it, whereas a larger central tumor may remain inside. The relationship between prostate volume and tumor was particularly interesting: we did not find a clear dependency; for example, we had small prostates with a relatively small tumor, but also with a relatively high tumor percentage (e.g. a 28 cc prostate with 9% tumor), as well as large prostates with a high percentage (80 cc with 30%). Some studies suggest that smaller prostates have an elevated risk for aggressive disease – one hypothesis is that due to higher density of stromal receptors or higher intraprostatic androgen levels, a small gland might promote a more aggressive cancer. Conversely, large prostates (often with benign hyperplasia) could “dilute” clinically insignificant tumors. Our numbers are not sufficient for a firm conclusion, but we did not observe any obvious correlation. What is more important than the gland's volume is the tumor's percentage and its grade group. Therefore, when evaluating the biopsy, pathologists routinely report the percentage involvement of each positive core – this is the closest equivalent to an estimate of tumor volume. Evidence shows that this parameter (percentage involvement on biopsy) significantly predicts extracapsular extension and positive margins at surgery. In that context, for future analyses it would be useful to examine those data as well; in our study we were limited to the percentage in the final specimen.

Furthermore, lymphatic and vascular invasion are

important aggressive features which, as expected, were detected exclusively in the final specimen. The 38% incidence of any LVI is relatively high, suggesting that our sample includes a considerable proportion of tumors with metastatic potential. In general, these findings (LVI) are more common in tumors with high Gleason scores and advanced stage. Our patients with LVI almost all had Gleason ≥ 7 (this detail was not noted earlier, but is implicit since all were surgical candidates). The presence of LVI has strong support as a negative prognostic factor – multiple studies confirm that LVI is an independent predictor of shorter time to relapse and the development of distant metastases. Our findings of the concurrent presence of LVI with positive margins and PNI reflect the concept of convergence of risk factors: an aggressive tumor exhibits all of those characteristics. For clinicians, this means that after receiving the final pathology report, the presence of LVI should heighten concern and prompt consideration of a multidisciplinary approach – perhaps a combination of adjuvant hormonal therapy or chemotherapy in the future for those at high risk (although current guidelines primarily focus on radiotherapy for positive margins and hormone therapy for high Gleason or nodal involvement, LVI is gaining more attention as a criterion in research).

Finally, the status of the resection margins is a key outcome parameter for surgical success. Our rate of ~29% positive margins is in line with expectations for a mixed patient group (low- to high-risk). It is important to understand that positive margins do not necessarily indicate poor surgical technique – they often reflect tumor biology (invasiveness) and difficult localization (proximity to the apical sphincter, or a cancer that had microscopically extended beyond the capsule before resection). Nevertheless, a positive margin significantly influences subsequent strategy. In our center, as in global recommendations, an individualized approach is taken: in patients with an isolated, small focus of positive margin and otherwise favorable factors, one might choose observation only (strict PSA surveillance) and intervene only if PSA begins to rise. But in patients with more extensive or multiple positive margins or with other high-risk factors, adjuvant radiotherapy is recommended before the occurrence of a PSA relapse. This approach is supported by data – studies show that adjuvant radiotherapy improves biochemical recurrence-free survival in patients with high-risk pathological features, including positive margins. In our small sample, we cannot correlate findings with survival, but we can say that all patients with positive margins were classified

as at least intermediate risk (given Gleason and other factors) and additional treatment was discussed for them. This is consistent with the trend that prostatectomy is just one part of multimodal therapy for certain patients (as evidenced by the fact that radical prostatectomy is increasingly performed in intermediate- and high-risk cases, while low-risk cases go on active surveillance) [8].

Limitations of the study: It should be noted that this research is limited by the small number of patients ($n = 21$) and its retrospective single-center design. Because of the small sample size, statistical power is low except for the most pronounced differences (such as PNI). Also, not all potential parameters were analyzed – most notably, we did not include a comparison of Gleason score/grade group between the biopsy and the prostatectomy, which is also a significant difference in many cases. The reason is that we focused on the specified parameters, and in this patient group the Gleason was mainly either identical or expectedly slightly higher in the final specimen (the majority were Gleason 7 on biopsy, some of which became Gleason 7 (4+3) or 8 on prostatectomy). In future research, adding this aspect would provide a more complete picture. Additionally, correlating these pathological findings with clinical outcomes (such as time to biochemical relapse, metastasis, or cancer-specific survival) would be of great importance, but that requires longer follow-up and a larger sample. Despite the limitations, our findings generally align with larger series and highlight the need to integrate information from both the biopsy and the final pathology for optimal patient management.

Clinical significance: Understanding the differences between the biopsy and surgical pathohistological findings is crucial for treatment planning and prognostic assessment. Before surgery, decisions (surgery vs. radiation therapy vs. active surveillance) are made based on the biopsy data, clinical stage, and other parameters (PSA, digital rectal exam, imaging). Our analysis shows that some high-risk features often remain hidden on the biopsy, so clinicians should be cautious when interpreting “reassuring” biopsy results. For example, a patient with a moderate Gleason 3+4 tumor in 1 of 12 cores and no PNI on biopsy might appear to be an excellent candidate for active surveillance. However, if he has an elevated PSA density or a suspicious lesion on imaging, one must not ignore the possibility that the biopsy missed a more serious component. If that patient proceeds to surgery, it is not uncommon for the final report to show a larger tumor with PNI and possibly extracapsular extension. Therefore,

a complete risk assessment before treatment must take into account the possibility of unreported aggressive features. Modern tools such as multiparametric MRI and genomic tests (Decipher, Oncotype Dx) help in detecting an “hidden” higher risk that the biopsy alone may not reveal.

After surgery, the final pathohistological report provides the most objective and complete information about the tumor. Based on those data (Gleason score, pT stage, lymph node status, PNI, LVI, margins), the patient is re-stratified into prognostic groups and it is determined whether adjuvant treatment is needed. Our findings confirm that many patients will have their risk upgraded upon receiving the final pathology report: in our series, the combination of PNI + LVI + positive margins occurred in a few (~19%) patients, who definitely fall into a high-risk category for relapse by all standards. Fortunately, modern protocols ensure that these patients receive timely additional therapy (radiation ± hormones), which improves their prognosis.

CONCLUSION

Pathohistological evaluation after radical prostatectomy often reveals significant differences compared to the initial biopsy findings in patients with prostate cancer. This study showed that the core biopsy, due to its limited nature, can underestimate the true aggressiveness and extent of the tumor. Perineural invasion – an important microscopic indicator of local invasiveness – in our series was present in three times as many cases in the final specimen as in the biopsy. Similarly, lymphatic and vascular invasion, which are rarely diagnosed via biopsy, were found in a significant portion of the surgical patients and were associated with other high-risk features. These findings confirm that the final pathohistological grade and extent of disease can be greater than expected based on the biopsy, which directly affects prognosis and treatment.

In practical terms, the results emphasize that treatment decisions should be flexible and adaptive to the new information obtained after the surgical intervention. Patients whose final findings reveal unfavorable characteristics (e.g., PNI, lymphovascular invasion, positive margins, higher Gleason score or stage) benefit from a multidisciplinary approach – a combination of surgical, radiotherapeutic, and systemic treatment – to improve long-term outcomes. On the other hand, for patients in whom both the biopsy and the final findings

indicate favorable biology (low-risk, organ-confined tumor with negative margins), it is possible to safely avoid additional therapy and to follow up with regular monitoring.

The science of prognostic factors in prostate cancer is continually deepening. Our research confirms classical parameters (PNI, LVI, margins) as significant and highlights the gap between the initial and final picture of the disease. Future studies with a larger scope could further quantify how each of these differences translates into differences in survival and help in creating more precise risk models. However, even in current practice, physicians should always keep in mind the possible “hidden” tumor characteristics when counseling patients and planning treatment. Only with a complete pathohistological assessment – either through surgery or advanced diagnostic methods – can the prognostic profile of prostate cancer be evaluated with certainty and the most optimal therapeutic decisions be made for the patient.

REFERENCES

1. Epstein JI, et al. Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol.* 2022. (<https://www.nature.com/articles/modpathol2017167>)
2. Loeb S, et al. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int.* 2010; 105(11):1510–3. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08845.x (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694710/>)
3. Role of Perineural Invasion in Prostate Cancer and Its Prognostic Significance. *Cancers (Basel).* 2022; 14(17):4065. doi:10.3390/cancers14174065 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9454778/>)
4. Lucca I, et al. Lymphovascular Invasion at the Time of Radical Prostatectomy Adversely Impacts Oncological Outcomes. *Cancers (Basel).* 2023; 16(1):123. doi:10.3390/cancers16010123 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201549/>)
5. Blute ML, et al. Positive surgical margins and their influence on prostate cancer outcomes. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(3):535–544. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1770733/>)
6. Patel HD, et al. Clinically Significant Prostate Cancer Preferentially Arises from the Peripheral Zone, but Not All Peripheral Zone Prostate Cancers Are Significant. *NPJ Precis Oncol.* 2019; 3:18. doi:10.1038/s41698-019-

0086-z

7. Rai BP, et al. Positive surgical margins and biochemical recurrence following minimally-invasive radical prostatectomy - an analysis of outcomes from a UK tertiary referral centre. *BMC Urol.* 2017; 17(1):91. doi:10.1186/s12894-017-0262-y (<https://bmcurology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-017-0262-y>)
8. Van den Broeck T, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol.* 2019; 75(6):965-973. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.013 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248850/>)

ПРЕВАЛЕНЦА НА ИРЕГУЛАРНИ ЕРИТРОЦИТНИ АНТИТЕЛА КАЈ ДАРИТЕЛИ НА КРВ-СПОРЕДБЕНА АНАЛИЗА

Дритон Биљали, Татјана Макаровска Бојациева, Анита Божиновска Петковска, Арлинда Азизи Рушити

Институт за трансфузиона медицина на РС Македонија

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 241-247

ABSTRACT

Red blood cell (RBC) antibody screening is an obligatory part of our national blood testing strategy. It has been performed on regular basis, on every donation from each donor. In the last decade we have introduced more sensitive methods for detecting RBC antibodies.

Aim: To estimate the prevalence and the nature of the irregular RBC antibodies detected in the period from 2018 to 2021, to compare it with the estimated prevalence in the period from 2009 to 2014 and to analyse demographic characteristics of blood donors with specific antibodies.

Material and methods: A total of 158170 and 184793 blood units were screened for irregular RBC antibodies in the period 2009-2014 and 2018-2021 respectively using pooled screening cells in combination with the indirect antiglobulin test (IAT), performed by gel technique and the automated system Techno Twin Sampler and IH-500. Samples with confirmed positive antibody screening were subjected to antibody identification with commercial red cell panels (DiaMed and Ortho). We used blood donor data from the donor information system.

Results: In the period 2009-2014 the prevalence of irregular RBC antibodies was 0.078% in comparison to the period 2018-2021 when higher prevalence of 0.10% was observed. The ratio of female to male donors was 64 (52%): 58 (48%) respectively in comparison to the ratio observed in the investigated period in which there were more male 102 (54.0%) than female blood donors 87 (46.0%) with RBC antibodies. In the period of 2009-2014 specific antibodies were identified in 67 (55%) out of 122 samples from which 53 (79.1%) were clinically significant. In the period of 2018-2022, specific antibodies were identified in 96 (51%) and nonspecific antibodies in 93 (49%) out of the total of 189 blood donors with positive antibody screening. The specificity of antibodies (2009-2014) was as follows: anti-D (22%); -E, (16%); -C (6%); -c (4.5%); -C w (3%); -K (19.5%); -Kpa (3%); -Fya (1.5%); - Lua (3%); -M (16.5%); -P (3%) and anti-Leb (1.5%). The specificity of antibodies (2018-2021) was as follows: anti-D (7.3%); -E (11.4%); -C (2.08%); -c (1.04%); -C w (6.25%); -K (16.6%); -Kpa (0%); -Fya (0%); - Lua (0%); -Jka (1.4%), -S (1.04%), -M (41.6%); -P (1.04%), anti-Lea (8.3%) anti-Leb (2.08%). The average age in donors with RBC antibodies was 48.2 years. The average number of donation prior to the antibody detection was 1.7 with mean interval between donations of 1.8 years.

Conclusion: The prevalence of RBC irregular antibodies in our blood donors is very low mainly due to the good donor selection programme, as well as to the currently used screening method which contributes to the decrease of false positive and nonspecific reactions. The low prevalence of antibodies raises the question of cost-effectiveness of red cell antibody screening on regular basis. However, permanent donor education and further analysis of the possible impact on the safety of our blood supply is essential to establish cost-effective and safe RBC antibody screening model by targeting of donors which are at particular risk of RBC alloimmunization.

Key words: blood safety, red blood cell, antibody screening, antibody specificity

ВОВЕД

Еритроцитните антигени се полиморфни имуногени детерминанти на еритроцитната мембрана. Нивното клиничко значење се должи на потенцијалот да предизвикаат имунолошки одговор кај примателот на крв со создавање на еритроцитни антители [1, 2].

Интернационалното здружение на крвната трансфузија (ISBT) ги класифицира досега познатите, повеќе од 340 еритроцитни антигени, во 38 крвнотрупни системи. За продукција на овие антигени се одговорни 45 гени, од кои сите се секвенционирани, така што се познати полиморфизмите асоцирани со крвнотрупните антигени. Повеќето полиморфизми настануваат како резултат на единечен нуклеотиден полиморфизам (Single nucleotid polymorphism-SNP), кој условува замена на една аминокиселина со друга кај одредена гликозилтрансфераза или кај екстрацелуларниот домен на одреден протеин во составот на еритроцитната мембрана. Гените за системите ABO, H, I, Lewis, Globoside и P кодираат гликозилтрансферази, а преостанатите гени кодираат протеини на еритроцитната мембрана. Така, секој крвнотрупен систем претставува генетски посебен ентитет. Ph и MNS се најкомплексни крвнотрупни системи, претставени со 50 и 46 антигени, а 13 крвнотрупни системи се претставени само со по еден антиген [3, 4].

После ABO крвнотрупниот систем, најголемо клиничко значење имаат антигените од Rh (D, C, E, c, e), Kell (K, k), Kidd (Jka, Jkb), Duffy (Fya, Fyb), MNS (M, N, S, s) и Lutheran (Lua, Lub) крвнотрупниот систем, а помало клиничко значење имаат антигените од системите Lewis (Lea, Leb), P и др.

Со цел да се откријат антители насочени кон еритроцитните антигени имунохематолошките лаборатории прават задолжителен скрининг на анти-еритроцитни антители (AEAT) кај дарители на крв, приматели на крв и бремени жени со кој се откриваат антители кои се различни од т.н. „природни“ анти-A и анти-B кои се присутни кај секоја индивидуа во зависност од ABO-крвнотрупната припадност. Овие AEAT се наречени „ирегуларни“ или „неочекувани“ антители бидејќи настануваат како резултат на изложување на индивидуата на туѓи еритроцитни антигени како резултат на трансфузија на крв, трансплантација или бременост и присутни се кај околу 0.3 до 2 % од општата популација [5, 6]. Кај одредени

групи на пациенти, особено оние кои се на програма за хронична трансфузија (вродени или стекнати хематолошки заболувања, хронична бубрежна болест, итн.) преваленцата на ирегуларни AEAT е многу повисока и се движи од 5% до 60% [7, 8, 9].

Кај дарителите на крв преваленцата на ирегуларни AEAT е многу пониска во однос на трансфундираните пациенти и бремените жени (<0.1%) бидејќи во процесот на селекција на дарителите постојат критериуми за исклучување на дарители кај кои се очекува присуство на AEAT.

Кај дарителите на крв скринингот на AEAT е задолжителен како дел од националната стратегија за тестирање на крвта. Се изведува на секоја донација кај секој дарител со цел да се исклучат од клиничка употреба донациите кои имаат позитивен скрининг, а со тоа да се превенираат хемолитички трансфузиски реакции кај примателот на крв.

Лабораториските техники кои се користат за скрининг на AEAT историски опфаќале техника во епрувета врз принцип на индиректен антиглобулински тест (ИАТ) и со користење на ензимски третиран тест еритроцити. Во последните декади, воведена е посензитивна микроаглутинациска техника во картички која е погодна за комплетно автоматизирано изведување на скринингот на AEAT со антиглобулинска или ензимска метода. Оваа техника овозможува детекција на сите клички значајни AEAT, без разлика дали се резултат на имунизација или се природни ирегуларни антители со потенцијал за имунолошка хемолита особено кога станува збор за дарители на крв. Антихуманиот глобулин (AXГ) врз принцип на ИАТ е задолжителна метода која овозможува детекција на имуни IgG антители и/или комплемент (C3).

Изборот на тест еритроцити кои се користат за скрининг на AEAT е од особена важност за осетливоста на тестот. Тест еритроцитите се секогаш од крвна група O и треба да ги поседуваат сите клинички значајни еритроцитни антигени во единечна или дупла доза во зависност од значајноста на антигенот и природата на антителото.

ЦЕЛ

Целта на овој труд е да се одреди преваленцијата и специфичноста на ирегуларните AEAT кои се детектирани кај дарители на крв во периодот од 2018 до 2021 година и истата да се спореди со периодот

од 2009 до 2014 година, како и да се анализираат демографските карактеристики на дарителите со специфични антитела.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во периодот од 2009 до 2014 година и во периодот од 2018 до 2021 година се направени вкупно 158170 и 184793 скрининг тестови за ирегуларни АЕАТ кај дарители на крв, соодветно. Крвните примероци, во количина од 6 мл, се земени во вакуум епрувети со антикоагуланс K2EDTA. Кај сите примероци е направен индиректен антиглобулински тест (ИАТ) со автоматизирана (Techno Twin Sampler и/или ИН-500) микроаглутинарачка метода во микродел-картичка (DiaMed ID-систем) и со користење на пулирани тест еритроцити од два дарители со крвна група О.

Примероците со позитивен скрининг се ретестираат во дупликат со пулирани тест-еритроцити и тест-еритроцити од два поедниечни дарители со истата техника.

Кај примероците со позитивен скрининг, се прави и директен антиглобулински тест (DAT).

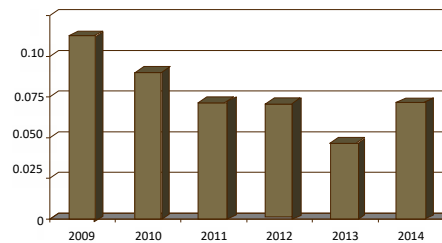
Примероците со потврден позитивен скрининг, понатаму се предмет на идентификација на АЕАТ со употреба на комерцијални панели на тест еритроцити (DiaMed и/или Ortho) врз принцип на ИАТ и по потреба ензимски тест. Специфичноста на антителата се интерпретира во однос на антигенскиот профил (антиграм) на користените тест еритроцити од панелот. Идентификацијата на антителото се потврди со користење на специфичен серум за типизација на соодветниот антиген кај дарителот на крв.

Беа користени податоци и модули за статистичка обработка на податоците од информатичкиот систем за дарители на крв.

РЕЗУЛТАТИ

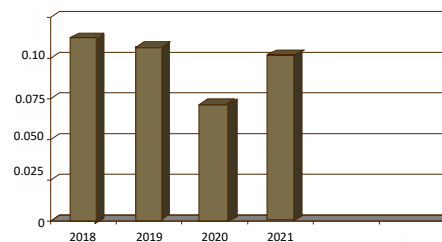
Во периодот 2009-2014, вкупно 122 (0.078%) крвни примероци имале позитивен скрининг на АЕАТ. Преваленцата на ирегуларни АЕАТ по години, покажува тренд на намалување и тоа 0,12% во 2009, 0,08% во 2010, 0,07% во 2011, 0,07% во 2012, 0,04% во 2013 и 0,07% во 2014 како што е прикажано на Графикон 1.

Графикон 1. Преваленца на ирегуларни АЕАТ (2009-2014)



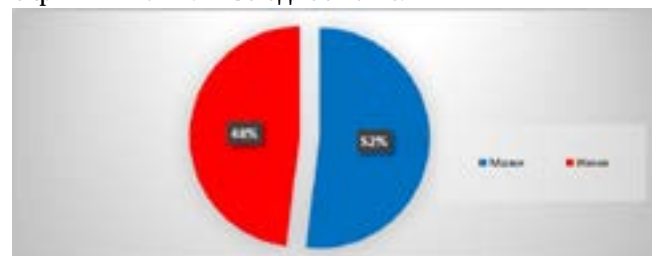
Во периодот 2018-2021, вкупно 189 (0.10%) крвни примероци имале позитивен скрининг на АЕАТ. Преваленцата на ирегуларни АЕАТ по години, покажува првичен тренд на намалување и тоа 0,12% во 2018, 0,11% во 2019, 0,07% во 2020 и пораст од 0,10% во 2021 година, како што е прикажано на Графикон 2.

Графикон 2. Преваленца на ирегуларни АЕАТ (2018-2021)



Не е утврдена значителна разлика во однос на полот кај дарителите на крв со позитивен скрининг на АЕАТ која за обата периода е прикажана на Графикон 3. Во периодот 2009-2014 незначително е поголем бројот на жени 64 (52.0%) во однос на мажи 58 (48.0%), за разлика од периодот 2018-2021 во кој незначително е поголем бројот на мажи 102 (54.0%) во однос на жени 87 (46.0%)

Графикон 3. Дистрибуција на дарителите со позитивен скрининг на АЕАТ во однос на пол



Просечната старост на дарителите на крв со клинички значајни антитела изнесува 48 години, додека просечната старост на дарителите со клинички незначајни или условно значајни антитела изнесува 28 години. Просечниот број на дарувања пред детекцијата на ирегуларни АЕАТ изнесува 1,7. Средниот интервал помеѓу последното крводарување со негативен и

првото дарување со позитивен скрининг на АЕАТ изнесува 18 месеци кај дарителите со клинички значајни антитела и 7 месеци кај оние со клинички незначајни (условно значајни) антитела.

Во периодот 2009-2014, специфични антитела беа идентифицирани кај 67 (55%), а неспецифични антитела беа детектирани кај 55 (45%) од 122 примероци со позитивен скрининг (Табела 1).

Во периодот 2018-2022, специфични антитела беа идентифицирани кај 96 (51%), а неспецифични антитела беа детектирани кај 93 (49%) од 189 примероци со позитивен скрининг (Табела 1).

Табела 1. Стапка на специфични во однос на неспецифични антитела

Период	Специфични антитела No (%)	Неспецифични антитела No (%)
2009-2014	67 (55.0)	55 (45.0)
2018-2021	96 (51.0)	93 (49.0)
Вкупно	122	189

Во периодот 2009-2014, беа идентифицирани 53 (79.1%) клинички значајни антитела од вкупно идентифицираните 67 антитела со стапка на преваленција од 0.042%.

Во периодот 2018-2021, беа идентифицирани 45 (46.8%) клинички значајни антитела од вкупно идентифицираните 96 антитела со стапка на преваленција од 0.024%.

Специфичноста на идентифицираните ирегуларни анти-еритроцитни антитела кај дарителите на крв е прикажана на Табела 2. Преваленцата на антителата од Rh системот во периодот 2018-2021 е намалена на 0.02% во однос на периодот 2009-2014 година кога изнесува 0.03%, што пред се се должи на намалената детекција на анти-D антитела кај дарителите на крв од женски пол. Исто така, преваленцата на клинички безусловно значајните антитела е намалена од 0.042% на 0.024%, што пред се се должи на значителниот пораст на клинички условно значајните анти-M антитела во периодот 2018-2021 (Табела 2).

Еритроцитите од сите крвни примероци со позитивна идентификација на АЕАТ беа антиген-негативни за идентифицираното антитело.

Табела 2. Специфичност на ирегуларните антитела

Антитело	2009-2014 No (%)	2018-2021 No (%)
Клинички значајни		
D	15 (22.0)	7 (7.3)
K	13 (19.5)	16 (16.6)
E	11 (16.0)	11 (11.4)
C	4 (6.0)	2 (2.08)
c	3 (4.5)	1 (1.04)
Cw	2 (3.0)	6 (6.25)
Kpa	2 (3.0)	/
Fya	1 (1.5)	/
Lua	2 (3.0)	/
Jka	/	1 (1.4)
S	/	1 (1.04)
Клинички условно незначајни*		
M	11 (16.5)	40 (41.6)
P1	2 (3.0)	1 (1.04)
Lea	/	8 (8.3)
Leb	1 (1.5)	2 (2.08)
Вкупно	67 (100.0)	96 (100.0)

* Повеќето од овие антитела се природни и се клинички значајни доколку се реактивни на 37оС. Бидејќи скринингот на ирегуларни АЕАТ, при кој истите се откриени, се одвива на 37оС, анти-M, -Lea, -Leb и анти-P1 се сметаат за условно клинички значајни, односно имаат потенцијал да предизвикаат хемолитичка трансфузиска реакција. Тоа значи дека крвта и крвните продукти со потврден позитивен скрининг на ирегуларни АЕАТ без разлика на специфичноста на антителото не се користи за клиничка употреба, а дарителот добива временна или трајна забрана за дарување врз основа на контролните тестирања.

ДИСКУСИЈА

Сензитивноста и специфичноста на скринингот на анти-еритроцитни антитела зависи од тест еритроцитите и користената метода. Кога станува збор за скрининг на дарители на крв, еритроцитите може да бидат пулирани, односно да бидат мешавина од максимум два дарители со крвна група O и со Rh фенотип CCDee и ccDEE. Следните антигени мора да се застапени најмалку кај едниот дарител кој е вклучен во пулот: D, C, E, c, e, M N, S, s, P, Lea, Leb, K, Fya, Fyb, и Jkb. ИАТ изведен со микроаглутинациска техника денес се смета за најсензитивна метода за детекција

на клинички значајни АЕАТ [10, 11].

Употребата на ензимски третиран еритроцити за скрининг на дарители на крв не се препорачува бидејќи е поврзана со честа детекција на неспецифични и клинички незначајни АЕАТ што доведува до потреба од дополнителни тестови и непотребно оптеретување на лабораторијата [12, 13]. До воведувањето на автоматизацијата во 2007 година, скринингот на дарителската крв кај нас се изведуваше со ензимска метода што е една од причините за високата преваленца, од околу 1%, на ирегуларни АЕАТ кај дарителите на крв во тој период. Денес, преваленцата на АЕАТ кај нашата дарителска популација е многу пониска и се движи од 0.08% до 0.1% што е резултат како на употребата современите техники за скрининг (ИАТ и микроаглутинациска техника) кои придонесуваат за намалување на лажно позитвните реакции, така и на добрата селекција на дарители на крв. И покрај тоа, постојат некои ограничувања на методите за детекција на антиеритроцитни антитела како што се:

Отсуство на клинички значајни антигени на тест еритроцитите.

Антитела кои имаат ефект на доза.

Антитела во многу низок титар.

Комплемент-зависни антитела во примерок плазма.

Во рамките на тековната студија кај 0.103% од примероците беше утврден иницијално позитивен скрининг на АЕАТ кој беше потврден кај 0.09%. Фреквенцијата на примероци со лажно позитивен скрининг изнесува 0.013%. Дарителите на крв со потвредно позитивен скрининг на АЕАТ добиваат времена збарана за дарување и се повикуваат за ретестирање според одреден алгоритам, додека добиените крвни продукти од соодветната донација не се користат за клиничка употреба. Дарителот писмено се информира и се повикува за повторно тестирање за период од 6 месеци до 1 година. Статусот на крводарителот се одредува во зависност од природата на идентифицираното антитело и од резултатите од контролните тестирања. Во случај кога се работи за клинички значајно антитело, дарителот трајно се одбива ако резултатот се потврди на контролното тестирање. Кога се детектираат природни антитела (анти-М, анти-Lea или анти-Leb) што почесто се случува кај дарители помлади од 30 години, дарителот се повикува 2 до 3 пати во интервали од најмалку 6 месеци и доколку антителото е постојано присутно, дарителот

трајно се одбива од крводарување. Истата динамика на контролно тестирање и забрана за дарување важи и за дарителите кај кои постојано се детектираат неспецифични АЕАТ. Доколку контролниот скрининг е негативен, дарителот писмено се известува и повторно се враќа во процесот на крводарување. Имајќи предвид дека жените учествуваат со само 25% во нашата дарителска популација, АЕАТ се скоро подеднакво присутни кај дарителите од женски (48.5%) и од машки (51.4%) пол. Ова се должи веројатно пред се на имунолошките настани за време на бременоста имајќи предвид дека најголем дел од детектираните антитела се од Rh системот од кои анти-D е застапено со вкупно 29.3% во однос на сите детектирани антитела во обата анализирани периоди.

Во периодот 2009-2014 незначително е поголем бројот на жени 64 (52.0%) во однос на мажи 58 (48.0%), за разлика од периодот 2018-2021 во кој незначително е поголем бројот на мажи 102 (54.0%) во однос на жени 87 (46.0%). Ова може да се објасни со фактот што фреквенцијата на детектираните анти-D (исклучиво кај дарители од женски пол) антитела е значително намалена од 22.0% на 7.3% од една страна, а фреквенцијата на анти-M антителата (подеднакво застапени кај дарители од обата пола) е значително зголемена од 16.5% на 41.6%. Намалената фреквенција на анти-D антителата оди во прилог на подобра превенција на RhD имунизација кај бремените жени. Зголемената фреквенција на анти-M антитела оди во прилог на подмладување на нашиот дарителски пул за што говори и фактот дека средната возраст на дарителите во периодот 2018-2021 е пониска во однос на претходниот период.

Преваленцата на ирегуларни АЕАТ во повеќето европски земји во кои крводарувањето е доброволно и без надомест и каде што има добро утврдени критериуми за селекција на дарители е многу ниска, слично како и кај нашата дарителска популација.

Одредени студии пријавуваат значително повисока преваленца на ирегуларни антиеритроцитни антитела кај даителите на крв која се движи од 0.043% до 0.17% кај дарители на крв во Индија, па се до 0.4% кај дарители на крв во Бразил [14, 15, 16].

Поради тоа, одредени земји (Хрватска, Словенија, Велика Британија и др.) имаат усвоено различни стратегии за скрининг на АЕАТ кои ги вклучуваат само првократните крводарители, жените крводарители со историја на претходна бременост и крводарителите

кои имаат историја за претходна трансфузија на крв. Имајќи го предвид големиот број првократни дарители и фактот дека 63% од детектираните антитела кај нашата дарителска популација се клинички значајни би требало да бидеме внимателни во одлуката да се промени постоечката стратегија за универзален скрининг на АЕАТ кај секој дарител и при секое крводарување во стратегија која би вклучувала селективен пристап за скрининг на АЕАТ што подразбира скринингот да се применува само кај првократни дарители и кај оние кај кои имало потенцијално имунизационски настани (трансфузија на крв, бременост).

ЗАКЛУЧОК

Алоимунизацијата кон еритроцитни антигени кај дарителите и примателите на крв во голема мерка влијае на безбедноста на крвта и потребата да се отстранат од клиничка употреба крвните единици со позитивен скрининг, а исто така влијае и на изборот на компатибилна крв за алоимунизирани пациенти. Сето ова преставува предизвик за трансфузиолошките установи за обезбедување на доволни количини максимално безбедни крвни продукти од аспект на превенција на хемолитички трансфузионски реакции.

Преваленцата на ирегуларни антиеритроцитни антитела кај нашите крводарители е многу ниска што се должи на добрата селекција на дарители, а пред се на современите лабораториски методи кои се користат за скрининг и кои овозможуваат лажно позитивните и неспецифичните реакции да се сведат на минимум. Ниската фреквенца на АЕАТ го прави актуелно прашањето за исплатливоста на постоечката стратегија за скрининг. Потребна е дополнителна анализа на можните причини за алоимунизација кон еритроцитните антигени, а посебно влијанието на природните ирегуларни антитела кај дарителите на крв врз безбедноста на крвта со цел да се предложат скрининг стратегии кои дополнително ќе ги таргетираат дарителите кај кои постои можност за детекција на ирегуларни антиеритроцитни антитела.

ЛИТЕРАТУРА

- Daniels G. Functions of red cell surface proteins. *Vox Sang* 2007; 93:331-340.
- Cartron JP. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 163-99.
- Lögberg L, Reid ME, Zelinski T. Human blood group genes 2010: Chromosomal locations and cloning strategies revisited. *Transfus Med Rev.* 2011;25:36-46.
- Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Transpl Immunol* 2005; 14 (3-4) 143-53.
- Daniels G, Bromilow I. *Essential Guide to Blood Groups*. Blackwell publishing, 1st Ed. 2007; 1-5.
- Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev.* 2007;21:58-71.
- Makarovska-Bojadzieva T, Blagoevska M, Kolevski P, Kostovska S. Optimal blood grouping and antibody screening for safe transfusion. *Contributions, Sec. Biol.Med. Sci. MASA.* 2009; 30 (1): 119-128.
- Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion.* 2013; 53(4):710-5.
- Azarkeivan A, Ansari S, Ahmadi MH, Hajibeigy B, Maghsudlu M, Nasizadeh S, Shaigan M, Toolabi A, Salahmand M. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 28(6):479-85.
- de Castilho LM, Pellegrino J, Jr, Bechelli AP, Le Penne PY, Mendes NF. Evaluation of recent techniques for detection of red blood cell antibodies in sera of reference samples, patients, pregnant women, and blood donors. *J Clin Lab Anal.* 1996;10:250-256.
- Shin JH, Lee JY, Kim JH, Kim HR, Lee JN. Screening and Identification of Unexpected Red Cell Antibodies by Simultaneous LISS/Coombs and NaCl/Enzyme Gel Methods. *J Korean Med Sci.* 2009 Aug;24(4):632-5.
- Kretschmer V. Immunohaematological basis for blood transfusion (blood grouping, antibody screening, compatibility testing). *Proceedings of the ESTM residential course, Skopje, Macedonia, 10th - 14th September, 2008;* 1: 205:212.
- Walker PS. Identification of red cell antibodies to red cell antigens. In *AABB Technical manual*. Roback JD, Combs MR., Grossman BJ., Hillyer CD. 16th ed. American Association of Blood Banks, Bethesda, Maryland 2008.
- Bharathan, Prathibha, Jain, Ashish, Marwaha, Neelam. Frequency of Irregular Red Cell Antibodies in Blood Donor Population. *Global Journal of Transfusion Medicine* 4(2):p 227-230, Jul-Dec 2019. | DOI: 10.4103/GJTM.GJTM_28_19

15. Archana Solanki, Tulika Chandra, Ashutosh Singh. Prevalence of red blood cell antibodies in whole blood donors: A single-centre experience in north India. *Indian J Med Res.* 2020 Sep;152(3):280–284. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_296_19
16. Laiane da Silva Santos et al. Irregular red blood cell antibodies, abnormal hemoglobin and dangerous universal blood donor insights from a public blood center in a Brazilian metropolitan area. *Transfusion and Apheresis Science.* Doi.org/10.1016/j.transci.2024.103963

CONCENTRATION OF D-DIMERS AT WOMAN WITH NORMAL PREGNANCY

Ismani Ekrem¹, Neceva Violeta¹, Sani Bajrami², Ilber Besimi², Nexhbedin Abazi²

¹Regional Center of Transphysiology -Tetovo

²Institute of Transfusion Medicine, Skopje, R.of North Macedonia

³Faculty of medical science, University of Tetovo

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 248-252

ABSTRACT

D-dimmer's (D-D) are cross-linked fibrin - degradation products generated by reactive fibrinolysis. They are as an indicator of coagulation activity and contain two cross-linked D fragments of the fibrin protein. They are present in the blood at very low concentration (<170 ng/ml) but increase in thrombosis such as Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Elevated D-D levels are observed also during pregnancy which is common hipercoagulability state.

AIM : To measure the concentration of D-Dimmers within normal pregnancy and evaluate the rang of values at different trimesters.

MATERIALS AND METHOD : The concentration of D-D were: measured at 310 normal pregnant woman: 34 woman in first trimester (Gr.ml 1,2, 3); 57 in Gr.ml 4 and 5; 52 woman in Gr.ml 6; 50 in Gr.ml 7; 50 in Gr.ml 8 and 67 woman in Gr.ml 9/10. Quantitative determination of D-D in plasma of pregnant woman with INNOVANCE D-DIMER, Immunoturbidimetric assay for use on BCS (Bechring-Simens) analyzer.

RESULTS : Concentration of DD in the first trimester - 768,8 +548 ng/mL, at Gr.ml.4 and 5 - 1229, 77 +833 ng/mL, at Gr.mL 6 -1699, 992 +669, at Gr.mL 7-1528,4 + 712 ng/mL, at Gr.ml 8-1656,94+892 and at Gr.mL 9/10, D-D were 2110 +1012 ng /mL.

CONCLUSION : Concentration of D-D increases during pregnancy (n.v. <500 ng/mL).The increased concentration of D-D is as a result of the hiperthrombotic state during pregnancy. So we can change the upper limit of the normal value at pregnancy for example < 1000 ng/mL.The laboratory screening of D-D values during pregnancy is very useful tool to prevent complications such as DVT or pulmonary embolism and to have positive over come-life born child.

BACKGROUND

During pregnancy it is essential to monitor various aspects of a woman's health because of many changes occur in the body to support the growth and development of the baby. One such change is the increase in blood clotting factors to prevent excessive bleeding during childbirth (3). However, this increase in clotting factors can also lead to hypercoagulability - a higher risk of developing blood clots

and complications such as deep vein thrombosis (DVT) or even pulmonary embolism (PE).To monitor this risks, the D-dimer test was introduced(2)., This test measures the concentration of protein (fibrin) fragments called D-dimer (D-D). D-D are cross-linked fibrin-degradation products generated by reactive fibrinolysis. The D-D levels in the blood are rise when there is an increased dissolves of fibrin, D-dimer levels physiologically increase

through pregnancy and so it is essential to monitor their concentration. Understanding what is considered a normal D-D level in pregnancy can help to take appropriate care on expectant mothers to ensure a healthy pregnancy. D-dimer's normally are present in the blood at very low concentration (<170 ng/ml) but increase in thrombosis such as DVT and PE. So they are an indicator of increase coagulation activity and they are biomarkers used as an exclusion criterion of VTE disease(4).

Fibrin formation is a multistep process, initiated by thrombin-induced cleavage of fibrinogen, producing fibrinopeptide A (FPA) and fibrinopeptide B (FPB) (Fig.1). Such cleavage will first produce fibrin-1 monomers and then fibrin-2 monomers, or desAABB-fibrin. As a result, new amino-terminals are exposed on the fibrin, which readily bind to complementary sites present in fibrinogen. The solubility of these products is not well understood, and may involve fibrin molecules kept in solution by binding to excess fibrinogen. These complexes are referred to as soluble fibrin (SF), or as thrombus precursor protein (TpP). At a certain fibrin concentration, fibrin-fibrin interactions will prevail and a macroscopic gel of insoluble aggregates is formed. Finally, activation of factor XIII to factor XIIIa by thrombin leads to cross-linking of the fibrin subunits and formation of a firm clot.

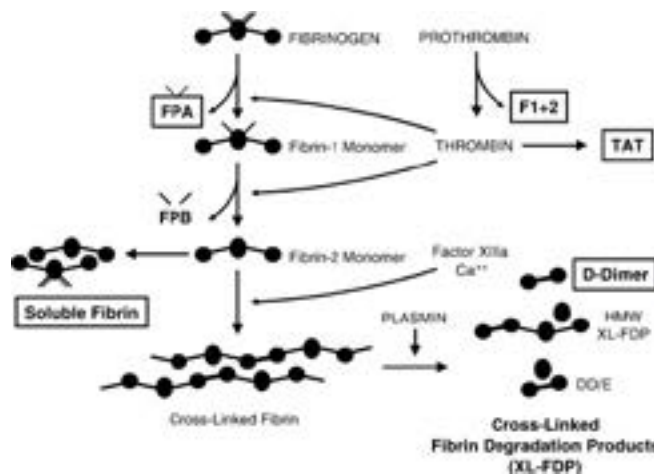


Fig. 1. Schematic representation of fibrin formation and degradation, focussed on the principal markers currently available. DD/E = D-Dimer-fragment E complexes, F1 + 2 = prothrombin fragment 1 + 2, FPA = fibrinopeptide A, FPB = fibrinopeptide B, HMW XL-FDP = high-molecular weight cross-linked fibrin degradation products, and TAT = thrombin-antithrombin complex

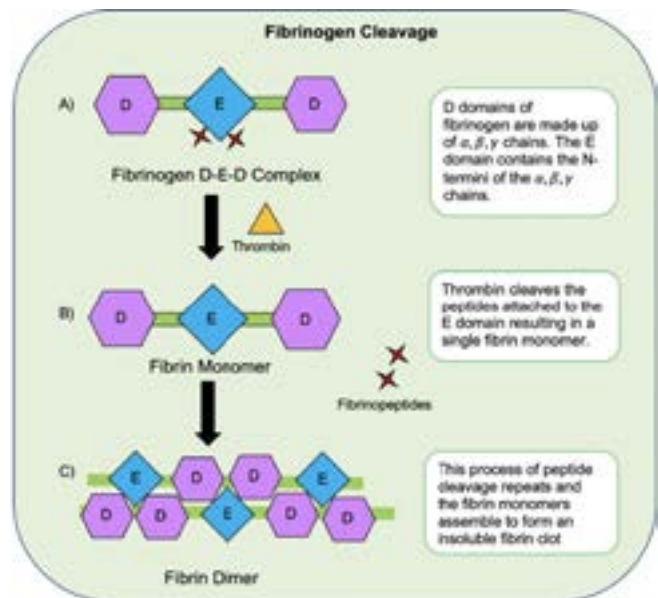


Fig.2 Formation of soluble fibrin polymers

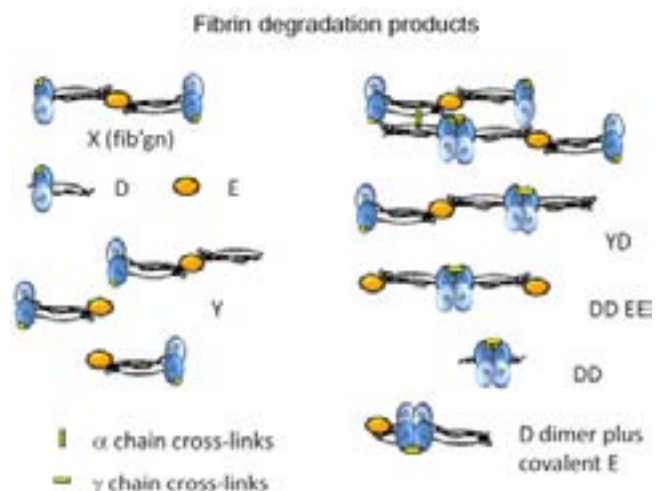


Fig.3. Fibrinogen degradation fragments D and E fail to form soluble complexes with fibrin monome

Coagulation activation results in the cleavage of fibrinogen to fibrin monomer. The fibrin monomers spontaneously aggregate to fibrin and are cross-linked by factor XIII; this produces a fibrin clot. In response to the coagulation process the fibrinolytic system is activated resulting in the conversion of plasminogen into plasmin, which cleaves fibrin (and fibrinogen) into the fragments in the fibrin clot, the action of plasmin releases fibrin degradation products with cross-linked Ddomains(Fig3). The smallest unit is Ddimer. Detection of Ddimers, which specifies cross-linked fibrin degradation products generated by reactive fibrinolysis, is an indicator of coagulation activity. Fibrin degradation products are not

consistently “D-dimer” but are a mixture of fragments and complexes of different molecular weight containing the D and E domain. Elevated D-dimer levels are observed in all diseases and conditions with increased coagulation activation, e.g. thromboembolic disease, DIC, acute aortic dissection, myocardial infarction, malignant diseases, obstetrical complications, third trimester of pregnancy, surgery or polytrauma.

AIM

To measure the concentration of D-D within normal pregnancy and evaluate the rang of values at different trimesters. A positive or elevated D-dimer test results may indicate that women has a risk of thrombosis but it doesn't guarantee that she has one. A D-dimer test can't reveal what type of clotting condition is or where the clot is located in the body.

MATERIALS AND METHOD

310 normal pregnant woman: 34 woman in first trimester (Gr.ml 1,2, 3); 57 in Gr.ml 4 and 5; 52 woman in Gr.ml 6; 50 in Gr.ml 7; 50 in Gr.ml 8 and 67 woman in Gr.ml 9/10 were investigated.

Gravidity	No.
Gr.ml 1,2, 3	34
Gr.ml 4 /5	57
Gr.ml 6	52
Gr.ml 7	50
Gr.ml 8	50
Gr.ml 9/10	67

Tab.1 Number of pregnant woman per gravidity

The concentration of D-D were measured in plasma with the INNOVANCE® D-Dimer assay. This assay is indicated for use in patients suspected of DVT or PE .In addition, it can be used in diagnosis and monitoring of hypercoagulable states in pregnant women and patients at risk or with signs of disseminated intravascular coagulopathy (DIC) or other disorders associated with a hypercoagulability(4)



Fig.4 Contain of Innovance DD kit

The test is an automated, particle-enhanced, immunoturbidimetric assay for the quantitative determination of cross-linked fibrin degradation products (D-dimers) in human plasma.

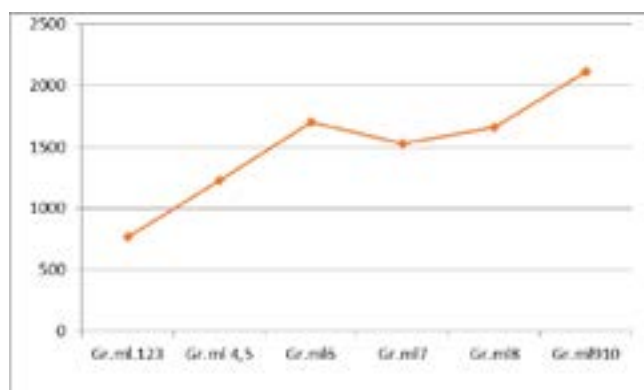
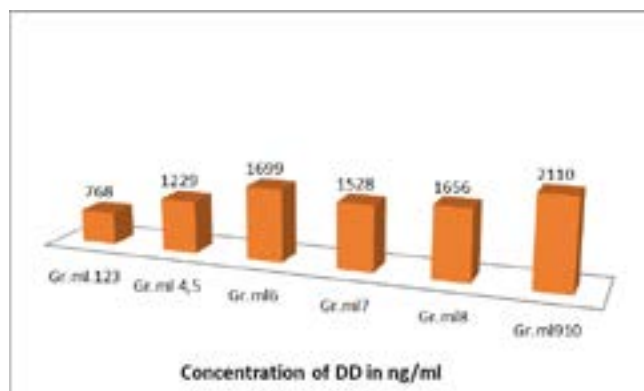
Polystyrene particles covalently coated with a monoclonal antibody (8D3)10 are aggregated when mixed with samples containing D-dimer. The D-dimer cross-linkage region has a stereosymmetrical structure, i.e. the epitope for the monoclonal antibody occurs twice. Consequently, one antibody suffices in order to trigger an aggregation reaction, which is then detected turbidimetrically via the increase in turbidity (6).

RESULTS

Concentration of DD in the first trimester - 768,8 +548 ng/mL, at Gr.ml.4 and 5 - 1229,77 +833 ng/mL, at Gr.mL 6 -1699, 992 +669, at Gr.mL 7-1528,4 + 712 ng/mL, at Gr.ml 8-1656,94+892 and at Gr.mL 9/10, D-D were 2110 +1012 ng /mL.

Gravidity	Concentration of DD ng/mL
Gr.ml 1,2, 3	768,8 +548
Gr.ml 4 /5	1229, 77 +833
Gr.ml 6	1699, 992 +669
Gr.ml 7	1528,4 + 712
Gr.ml 8	1656,94+892
Gr.ml 9/10	2110 +1012

Tab.2 Concentration of DD in different trimester of pregnancy



DISCUSSION

Physiological Changes in D-dimer Levels During Pregnancy:

First Trimester: During the first trimester, D-dimer levels generally remain within the normal range or may even decrease slightly. This is attributed to the balance between the procoagulant and anticoagulant factors, which keeps the blood's clotting ability in check(5,7).

Second Trimester: D-dimer levels start to rise gradually. This increase is primarily by the rise in pregnancy-specific hormones, such as estrogen, progesterone, and placental growth factor. The expanding uterus and increased blood volume also contribute to higher D-dimer levels (5,7).

Third Trimester: D-dimer levels continue to elevate as the pregnancy progresses. This progressive increase is a result of enhanced activation of the coagulation system and fibrinolysis due to the ongoing physiological changes in preparation for childbirth(5,7).

Postpartum Period: Following delivery, D-dimer levels typically peak within 24 to 72 hours and then gradually return to baseline levels. This transient rise in D-dimer is predominantly due to the release of fibrin degradation products as the blood clots formed during childbirth dissolve naturally.

Clinical Implications and Considerations:

Deep Vein Thrombosis (DVT) Risk:

The rise in D-dimer levels during pregnancy is a normal physiological response. However, it can complicate the diagnosis of DVT as D-dimer levels in pregnant women are naturally higher. Clinicians should consider age-specific reference ranges when evaluating DVT during pregnancy to avoid false-positive results(3).

Pregnancy Complications:

Abnormally high D-dimer levels during pregnancy may indicate an increased risk of complications such as preeclampsia, intrauterine growth restriction, or placental disorders. Regular monitoring of D-dimer levels in at-risk pregnancies helps in early detection and management of these conditions(8, 10).

Thrombophilia Evaluation:

In women with a personal or family history of thrombophilia (a condition that increases the risk of blood clots), D-dimer levels may be further elevated during pregnancy. Careful evaluation and monitoring are essential to manage these high-risk pregnancies appropriately. D-dimer levels undergo dynamic changes throughout pregnancy, reflecting the complex hemostatic alterations required to sustain gestation. Understanding the physiological changes in D-dimer levels throughout different trimesters is crucial for accurate interpretation and appropriate management of conditions related to excessive or inadequate coagulation. Each laboratory should have own specific reference ranges and consider individual patient factors to ensure accurate diagnosis and optimal care during pregnancy. Regular monitoring of D-dimer levels can contribute to the timely identification and management of potential complications, safeguarding the well-being of both the mother and the baby (9).

If your D-dimer level is slightly elevated within the normal range during pregnancy, it is typically not a cause for concern. However, if your D-dimer level is significantly elevated or outside the normal range, it may indicate an increased risk of blood clot formation and further evaluation may be necessary. They will consider other factors such as medical history, symptoms, and additional tests to determine the appropriate course of action.(11)

CONCLUSION

Concentration of D-D increases during pregnancy (n.v. <500 ng/mL). The increased concentration of D-D is as a result of the hyperthrombotic state during pregnancy. So we can change the upper limit of the normal value at pregnancy for example < 1000 ng/mL. The laboratory screening of D-D values during pregnancy is very useful tool to prevent complications such as DVT or pulmonary embolism and to have positive over come-life born child.

REFERENCES

1. Roggenbuck L, Dörner K. Comparative evaluation of different D-dimer assays for exclusion of venous thromboembolism in a clinical routine setting. *J Lab Med.* 2008;32(3):177-81.
2. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, Radojkovic D, Elezovic I. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jan;148(1):27-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.09.005.PMID: 19804940
3. Kessler P, et al. The reference ranges of D-dimer levels are different in pregnant women using various D-dimer assays. *JTH.* 2011;9(suppl. 2):592.
4. Wayne, PA CLSI. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. CLSI document H59-A.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
5. Khalafallah A, Morse M, Al-Barzan A-M, et al. D-dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res.* 2012;130(3):e171-7.
6. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673-82. . Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
7. Ercan Ş, Özkan S, Yücel N, Orçun A.J Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 May;28(8):983-7. doi: 10.3109/14767058.2014.940891. Epub 2014 Jul 25.PMID: 25060670
8. Oude Elferink RFM, Loot AE, van de Klashorst CGJ, et al. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(3):1-9.
9. Parry AP, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res.* 2018;166:63-70.
10. Mohmad Sallih N, Subbiah I, Ali A, Jackson N Reference ranges for D-dimer levels in Malaysian women in the three trimesters of pregnancy. *Malays J Pathol.* 2019 Apr;41(1):7-13.PMID: 31025632
11. Hamer HM, Stroobants AK, Bavalua R, et al. Diagnostic accuracy of four different D-dimer assays: A post-hoc analysis of the YEARS study. *Thromb Res.* 2021;201:18-22

EFFECT OF THE RECTUS SHEATH BLOCK ON POSTOPERATIVE QUALITY OF RECOVERY IN OPEN GYNECOLOGICAL SURGERY AS A PART OF MULTIMODAL ANESTHESIA - A RETROSPECTIVE CASE REVIEW

Goran Mitreski^{1,3}, Marija Sholjakova², Nevenka Laban Gucheva³, Valentina Mitreska⁴

¹Specialized Hospital for Gynecology and Obstetrics “Mother Teresa” Skopje, North Macedonia;

²Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, North Macedonia;

³Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia;

⁴Public Health Institution “Health Center” Skopje, North Macedonia

Corresponding author:

Goran Mitreski, MD

Specialized Hospital for Gynecology and Obstetrics “Mother Teresa” Skopje, North Macedonia;

Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia.

E-mail: mitreskig@gmail.com

Telephone number: 076/436211

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 253-261

ABSTRACT

Introduction: Open gynecological surgery results in a large wound and severe postoperative pain, and adequate postoperative analgesia is necessary. Rectus sheath block (RSB) is used to block the sensory nerves of the anterior abdominal wall thereby contributing to pain relief after lower abdominal surgeries. RSB provides effective perioperative analgesia and is related to lower perioperative opioid consumption and decreased opioid-related adverse effects. The retrospective case review explores the effect of RSB on the quality of recovery in patients following open gynecological surgery.

Objective: The aim of this study is to evaluate the effect of bilateral Ultrasound (US)-guided RSB on the quality of recovery after open gynecological surgery.

Patients and Methods: This retrospective case note review was carried out on 19 females, ASA I or II, who presented for elective TAH under general anesthesia (GA) and received RSB with 40 ml ropivacaine 0.375% (20ml each side) before surgery and standard endotracheal anesthesia. The primary outcome was the quality of recovery on the first postoperative day. The quality of recovery was assessed by the 40-item Quality of Recovery questionnaire (QoR-40). Secondary outcomes included the intraoperative opioid consumption, time to first flatus and time to first discharge from bed, postoperative nausea and vomiting, and patient satisfaction.

Conclusion: Postoperative global QoR-40 scores were in the group of patients in the range 359.07-338.05 (314.5-349), respectively. Preoperative RSB reduced intraoperative opioid consumption, reduced the time to first flatus, time to first discharge from bed, and the post-anesthesia care unit discharge time. Furthermore, patients showed great satisfaction.

Key Words: Quality of recovery, Rectus Sheath Block, Total Abdominal Hysterectomy, QoR-40.

INTRODUCTION

Multimodal anesthesia (MMA) involves the use of combinations of multiple analgesics to achieve clinically necessary analgesia. Such combinations minimize the adverse post-operative effects associated with the use of high doses of opioids (fentanyl, remifentanyl, etc.). MMA strategies for managing postoperative pain are increasingly becoming important components in anesthesia protocols for conducting surgical interventions aimed at faster recovery after surgery (Enhanced Recovery After Surgery - ERAS). This protocol aims to optimize the patient's condition, standardize analgesic drugs perioperatively, minimize adverse effects, and improve the quality of analgesia and the final outcome of the patient [1]. The multimodal analgesic protocol should be specific to the surgical intervention and may include opioids, non-opioid systemic analgesics such as acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gabapentinoids, ketamine, and local anesthetics administered by infiltration, regional block, or via intravenous route [2].

H. Willschke introduced the rectus sheath block (RSB) in 2006 as an abdominal truncal block guided (identified) by ultrasound (3). With the development of ultrasound, RSB has become popular in the anesthesia of various abdominal surgeries due to its high success rate and rare complications [4, 5]. RSB is a regional anesthetic technique in which a local anesthetic is injected into the space between the rectus abdominis muscle and its posterior sheath using ultrasound. It provides an analgesic effect for midline incisions by blocking the 7th to 11th intercostal nerve branches located in the rectus abdominis sheath [6].

OBJECTIVE

The aim of this review is to evaluate the effect of the rectus abdominis sheath block (RSB) on postoperative recovery and analgesia using the Quality of Recovery Scale-QoR-40, and the Visual Analogue Scale-VAS during transabdominal open gynecological surgeries [7].

MATERIALS AND METHODS

A retrospective case note review of 19 consecutive patients undergoing open gynecological surgery was conducted at the Special Hospital for Gynecology and Obstetrics "Mother Teresa" - Skopje, North Macedonia.

The study included 19 patients who met the inclusion

criteria. Inclusion criteria: Patients scheduled for open gynecological surgery, age between 20-60 years, BMI < 32%, no serious comorbidities (ASA-American Society of Anesthesiologists classification) of 1-2.

Exclusion criteria: Any history of allergy to ropivacaine, ketoprofen and tramadol, coagulopathy, needle site infection, and patients with an ASA classification >2.

Patients received standard general anesthesia and ultrasound-guided RSB bilaterally para-umbilically, with 0.375% ropivacaine 20 ml was administered.

All patients included in the study (n = 19) were anesthetized under general anesthesia according to the following protocol: 1. Preoperative preparation: Premedication of 8 mg dexamethasone and 4 mg ondansetron was administered, as prevention for postoperative nausea and vomiting. 2. Induction into general endotracheal anesthesia was performed with the application of propofol 2 mg/kg, fentanyl 0.4 µg/kg and rocuronium 0.8 mg/kg, to facilitate intubation. 3. Maintenance, with propofol 20 µg/kg/h and remifentanyl 25 µg/kg/h.

Intraoperatively, hemodynamics and respiratory parameters were monitored with noninvasive methods for continuous perioperative monitoring. Cardiac activity was monitored with electrocardiography (ECG), mean arterial pressure (MAP), heart rate per minute (bpm), peripheral arterial saturation (SpO₂), and end-tidal carbon dioxide (EtCO₂), recorded at identical 15-minute intervals throughout the operation (15 min, 30 min, 45 min, 1 hour and 1,5 hours for measurement of the parameters) and on 6h, 12h and 24h after the operation.

The primary outcome will be the assessment of the quality of recovery on the first postoperative day. The presence of postoperative nausea and vomiting, the quality of recovery according to the Quality of Recovery Questionnaire (QoR-40), and the degree of pain using the Visual Analogue Scale (VAS) will be assessed. The Quality of Recovery Scale-QoR-40, which is a multidimensional tool developed by Miles et al. in 2000 [8], includes a specific questionnaire with 40 items that measure the following five dimensions: physical comfort (12 items), emotional state (nine items), physical independence (five items), psychological support (seven items), and pain (seven items) [8-11]. The secondary outcomes will be intraoperative opioid consumption, first peristaltic wave (flatus), duration of PACU stay, time to first discharge from bed, postoperative opioid use, and patient satisfaction [12-18].

STATISTICAL ANALYSIS

Data processing was performed using the statistical software programs Microsoft Excel, MedCalc 23.0, and JASP.

The data are presented with their mean, standard deviation (SD), standard error (SE) and 95% CI, and for the descriptive parameters of the populations of interest with absolute numbers and percentages.

The Mann-Whitney U-test and ANOVA tests were used when comparing and testing hypotheses.

Statistical significance level was set to a value of $p < 0.05$.

RESULTS

The characteristics of the study group including age, ethnicity, Body mass index, ASA classification, education use of medications, cigarette and alcohol consumption are presented in Table 1, including some other important medical data.

Table 1 - Statistical demographic patient data

Patients	n	Mean (SD) or %
Age	19	48.45 (6.793)
Ethnicity	19	
Albanian	5	26.32%
Bosnian	0	0%
Macedonian	8	42.11%
Roma	5	26.32%
Turkish	1	5.26%
Medicament therapy-hypertension	19	
Yes	8	42.11%
No	11	57.89 %
Body height	19	161.838 (5.370)

Body weight	20	79.90 (15.952)
Body mass index (BMI)	20	30.78 (6.025)
ASA	19	
1	14	73.68 %
2	5	26.32 %
Education		
Elementary school degree	9	47.37 %
High school degree	7	36.84 %
University degree	3	15.79 %
Smoking		
Yes	0	0%
No	19	100%
Alcohol		
Yes	0	0%
No	19	100%

Chart 1 shows the patient demographic distributions. The ages of patients range between 46 and 51 years, with an average of 48.45 (6.793). The BMI distribution has an average of 30.78 (6.025). The patients are mainly distributed in ASA score-American Society of Anesthesiology score of 1 (73.68 %).

Chart 1 - Patient demographic data.

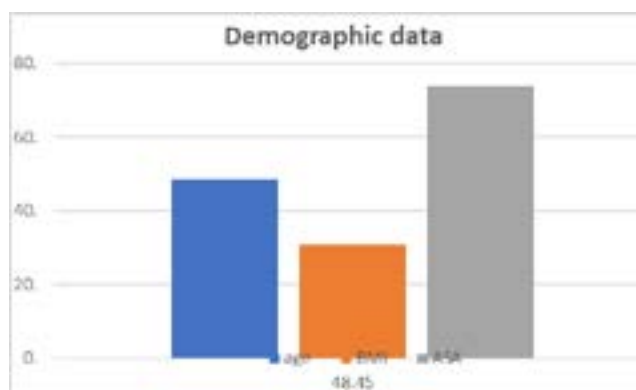
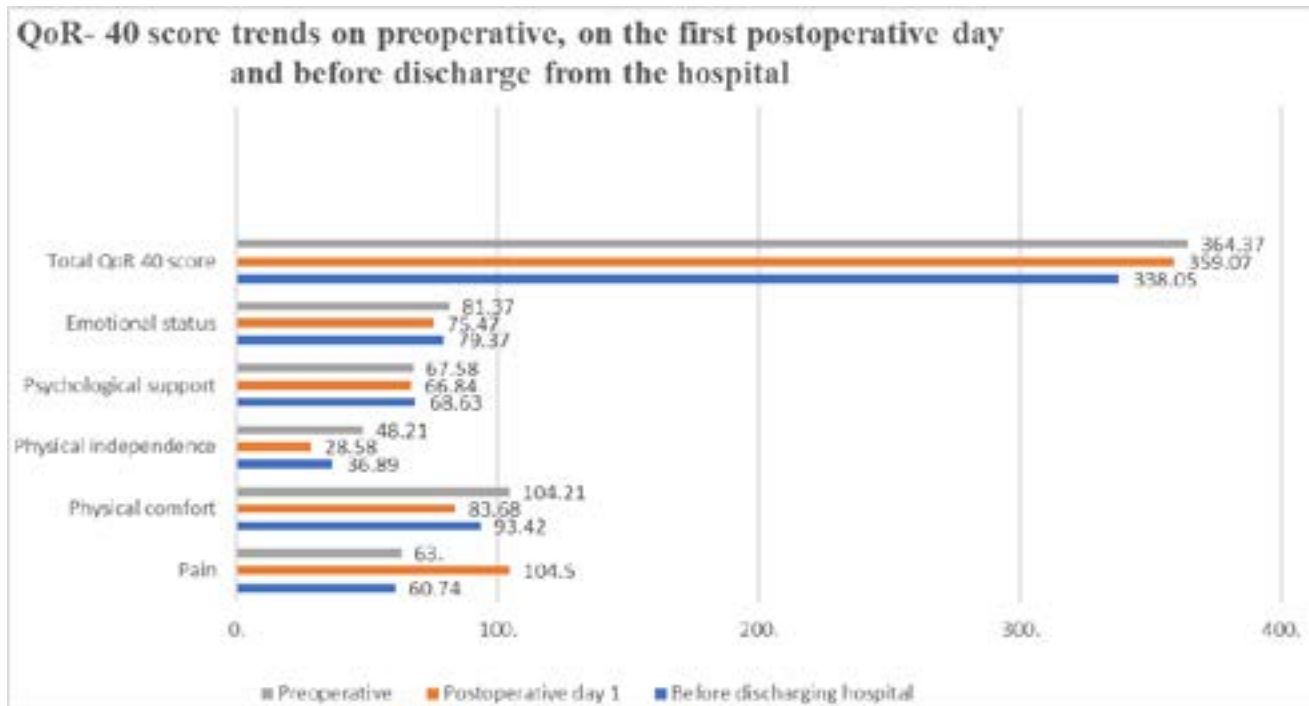


Table 2 - Statistical data and results for patient preoperative and postoperative data on first postoperative day and before discharging from the hospital.

	QoR 40 Questionnaire Indicators	Mean	Median	SD	Margin of error	95% Confidence interval
Preoperative	Pain	63	68	8.9876	3.2161	59.78-66.22
	Physical comfort	104.21	110	13.6283	4.8767	99.33-109.09
	Physical independence	48.21	45	23.0255	8.2394	39.97-56.45
	Psychological support	67.58	70	3.5168	1.2584	66.32-68.84
	Emotional status	81.37	85	10.5216	3.7650	77.6-85.14
	Total QoR score	364.37	378	59.679	21.3558	/
	Postoperative day 1	Pain	104.50	56.5	221.5969	79.2959
Physical comfort		83.68	86	17.5025	6.2630	77.42-89.94
Physical independence		28.58	28	5.3987	1.9318	26.65-30.51
Psychological support		66.84	68	3.6249	1.2971	65.54-68.14
Emotional status		75.47	76	12.8684	4.6048	70.87-80.07
Total QoR score		359.07	314.5	260.992	93.3929	/
Before discharging from hospital	Pain	60.74	64	9.3204	3.3352	57.4-64.08
	Physical comfort	93.42	94	15.8791	5.6821	87.74-99.1
	Physical independence	36.89	37	3.7252	1.3330	35.56-38.22
	Psychological support	68.63	69	3.3368	1.1940	66.44-68.83
	Emotional status	79.37	85	12.5308	4.4840	74.898-83.85
	Total QoR score	338.05	349	44.7925	16.0285	/

Chart 2 – Statistical data and results for patient preoperative and postoperative data on the first postoperative day (24 hours after surgery) and before discharge from the hospita



Preoperative, patients with applied bilateral US-guided RSB and standard general anesthesia, had mean pain score of 63 (59.78 - 66.22) and during the first postoperative day had mean pain score of 104.50 (25.2 - 183.8), which are higher compared preoperative score, and before discharging from hospital had mean pain score of 60.74 (57.4 - 64.08) and shown decrease of the score. Preoperatively, the value of the mean physical comfort score of 104.21 (99.33 - 109.09), and during the first postoperative day had a decreased mean physical comfort score of 83.68 (77.42 - 89.94), and before discharge from the hospital, had mean physical comfort slight increase score of 93.42 (87.74 - 99.1). In the perioperative period, the score of mean physical independence showed the same pattern, with a start preoperative value of 48.21(39.97 - 56.45), on the first postoperative day of 28.58(26.65 - 30.51), and before discharge from the hospital value of 36.89 (35.56 - 38.22). The psychological support showed stable parameters of mean value in all the scores, with a preoperative score of 67.58 (66.32 - 68.84), on the first postoperative day 66.84(65.54-68.14), and before discharge 68.63 (66.44 - 68.83). The same stable pattern of value applies for the emotional status, with preoperative score of 81.37 (77.6 - 85.14), on the first postoperative day 75.47

(70.87 - 80.07), and before discharge 79.37 (74.898 - 83.85). Regards to mean total QoR-40 score for the preoperative period had a value of 364.37 (378), showed a decrease in value in the first postoperative day of 359.07 (314.5), and continued with the score before discharge of 338.05 (349).

Table 3 - Statistical data and results for patient intraoperative data

Intraoperative data	Mean	Median	SD	Margin of error	95% CI
Anesthesia time (min)	113.00	120	24.1377	8.6374	104.36-121.64
Operation time (min)	96.58	105	22.7945	8.1567	88.42-104.74
Intraoperative propofol(mg)	633.16	600	112.992	40.4330	592.72-673.59
Intraoperative fentanyl(µg)	136.84	150	46.672	16.7013	120.14-153.54
Intraoperative remifentanyl(µg)	0	0	0	0	0
Urine output (ml)	552.63	500	112.390	40.2176	512.41-592.85

Statistical analysis of mean anesthesia time in minutes gives an overall 113 minutes (104.36 - 121.64) and a mean operation time of 96.58 minutes (88.42 - 104.74). Intraoperative mean propofol consumption of 633.16

milligrams (592.72 - 673.59), and mean fentanyl consumption of 136.84 micrograms (120.14 - 153.54) used for induction in general anesthesia. Intraoperative remifentanyl excluded.

Table 4 – Statistical data and results for patient postoperative data

Postoperative data	Mean	Median	SD	Margin of error	95% CI
Postoperative paracetamol(mg)	842.11	1000	688.247	246.281	595.82-1088.39
Postoperative tramadol (mg)	21.05	0	41.885	14.988	6.06-36.04
Postoperative metamizole (gr)	6.84	5	4.1534	1.4862	5.36-8.33
Postoperative ketoprofen (mg)	33.68	0	67.016	23.981	9.7-57.67
Duration of PACU stay (min)	123.16	125	45.589	16.313	106.84-139.47
Time to first flatus (min)	1163.4	1200	134.557	48.149	1115.27-1211.57
Time to first discharging from bed (min)	1110.0	1100	124.766	44.646	1066.35-1154.65
PONY	8.32	10	3.496	1.252	7.06-9.57
Urine output total 24 h (ml)	2602.6	2000	788.894	282.296	320.33-2884.93
Patient satisfaction	9.81	10	0.6025	0.2152	9.59-10.02

Table 4 presents overall consumption of pain suppressant drugs used in the period up to 48 hours after the operation, and shows a reduced use of these medicines in the first 24 hours after the operation. Shorter stay in the PACU of 123 minutes (106.84 - 139.47). Duration of mean time to first flatus of 1163.4 minutes (1115.27 - 1211.57) and mean time to first discharging from bed of 1110 minutes (1066.35 - 1154.65). PONY with a mean value of 8.32 (7.06 - 9.57), and high patient satisfaction of 9.81 (9.59 - 10.02).

Table 5 – Statistical data and results for patient postoperative VAS score

VAS score	Mean	Median	SD	Margin of error	95% CI
VAS 0	0.21	0	0.7132	0.2552	-,04-,47
VAS 1	2.32	2	1.2932	0.4627	1.85-2.78
VAS 2	3.79	4	1.7505	0.6264	3.16-4.42
VAS 3	2.72	2.5	1.8725	0.6700	2.05-3.39
VAS 4	0.75	0	1.495	0.5043	0,25-1.25

The values displayed in Table 5 are postoperative pain measured using the Visual analog scale at the following five time points: VAS 0 (immediately after awakening), VAS 1 (6 hours after surgery), VAS 2 (12 hours after surgery), and VAS 3 (24 hours after surgery) and VAS 4 (48 hours after surgery). The results of the VAS score showed significantly low pain scores in the VAS 0 with a mean value of 0.21(-,04-,47), VAS 1 mean value of 2.32(1.85-2.78), and VAS 4 with a mean 0.75 (0,25-1.25).

DISCUSSION

In this retrospective case review, RSB was associated with higher overall QoR-40 scores in patients after transabdominal open gynecological surgery. Preoperative, patients with applied bilateral US-guided

RSB and standard general anesthesia, had mean pain score of 63 (59.78-66.22) and during the first postoperative day had mean pain score of 104.50 (25.2-183.8), which are higher compared preoperative score probably due to wear off the effect of the nerve block, and before discharging from hospital had decrease of mean pain score at 60.74 (57.4-64.08). RSB provides better analgesia in the early postoperative period with fewer opioid-related side effects, thus leading to the early recovery of gastrointestinal function. Preoperative, value of the mean physical comfort had score of 104.21 (99.33-109.09) and during the first postoperative day had decreased mean physical comfort score of 83.68 (77.42-89.94), and before discharging from hospital had mean physical comfort slight increase score of 93.42 (87.74-99.1), shown

that regional anesthesia techniques in this case RSB provide excellent postoperative analgesia and improve the quality of postoperative recovery [19].

In the perioperative period, the score of mean physical independence showed the same pattern, with a start preoperative value of 48.21 (39.97-56.45), on the first postoperative day of 28.58 (26.65-30.51), and before discharging from the hospital value of 36.89 (35.56-38.22). Regards to the psychological support shown stabile parameters of mean value in all the scores, with preoperative score of 67.58 (66.32-68.84), on first postoperative day 66.84(65.54-68.14), and before discharging 68.63(66.44-68.83) and the same stabile pattern of value apply for the emotional status, with preoperative score of 81.37 (77.6-85.14), on first postoperative day 75.47 (70.87-80.07), and before discharging 79.37 (74.898-83.85). Regards total QoR-40 score for the preoperative period had a value of 364.37 (378), showed a decrease in value on the first postoperative day of 359.07(314.5), and continued with the score before discharge of 338.05 (349). This high mean QoR-40 score supports the effectiveness of RSB as part of an MMA for open gynecological surgery [20].

Intraoperative mean propofol consumption of 633.16 milligrams (592.72 - 673.59), and mean fentanyl consumption of 136.84 micrograms (120.14 - 153.54) used for induction in general anesthesia. Intraoperative remifentanyl excluded. The overall consumption of pain suppressant drugs used in the period up to 48 hours after the operation, and shows reduced use of these medicines in the first 24 hours after the operation [21].

In relation PONV shown mean value of 8.32(7.06 - 9.57), due to decreased perioperative opioid application as an important risk factor of PONV and tremors [22]. In addition, there is a shorter stay in the PACU of 123 minutes (106.84 - 139.47), duration of mean time to first flatus of 1163.4 minutes (1115.27 - 1211.57), and mean time to first discharge from bed of 1110 minutes (1066.35 - 1154.65) [23-24].

The values of postoperative pain measured using the Visual Analog Scale showed significantly low pain scores in the VAS 0 (immediately after awakening), VAS 1 (6 hours after surgery) with a mean value of 2.32(1.85 - 2.78), and VAS 4 (48 hours after surgery) with mean 0.75(,25 - 1.25). The low pain scores measured using the Visual Analog Scale prove that regional anesthesia techniques provide excellent postoperative analgesia and improve the quality of postoperative recovery [25].

During this retrospective case review, there were no complications associated with RSB, such as puncture site infection and bleeding, or local anesthetic toxicity. US-guided RSB is a safe technique and was performed under general anesthesia. Patients were treated with appropriate MMA and provided adequate analgesia.

CONCLUSION

Our results show that patients with applied bilateral US-guided RSB and standard general anesthesia improved the quality of recovery following open gynecological surgery, reduced intraoperative opioid consumption, reduced the time to first flatus, time to first discharge from bed, and the post-anesthesia care unit discharge time. Furthermore, showed greater patient satisfaction. For adequate interpretation of the results of the research, it is necessary to use a control group of patients.

REFERENCES

1. Bhatia A, Buvanendran A. Anesthesia and postoperative pain control—multimodal anesthesia protocol. *Journal of Spine Surgery*. 2019 Sep;5(S2):S160–5.
2. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean Journal of Anesthesiology* [Internet]. 2018;71(5):345–52. Available from: <https://ekja.org/journal/view.php?number=847>
3. Willschke H, Bösenberg A, Marhofer P, et al. Ultrasonography-guided rectus sheath block in paediatric anaesthesia—a new approach to an old technique. *Br J Anaesth*. 2006;97(2):244–249. doi:10.1093/bja/ael143
4. Yu S, Wen Y, Lin J, Yang J, He Y, Zuo Y. Combined rectus sheath block with transverse abdominis plane block by one puncture for analgesia after laparoscopic upper abdominal surgery: a randomized controlled prospective study. *BMC Anesthesiol*. 2024;24(1):58. doi:10.1186/s12871-024-02444-6
5. Kim WJ, Mun JY, Kim HJ, et al. Surgical rectus sheath block combined with multimodal pain management reduces postoperative pain and analgesic requirement after single-incision laparoscopic appendectomy: a retrospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1):75–82. doi:10.1007/s00384-020-03725-5
6. Zhu JL, Wang XT, Gong J, Sun HB, Zhao XQ, Gao W. The combination of transversus abdominis plane block and rectus sheath block reduced postoperative pain after splenectomy: a randomized trial. *BMC Anesthesiol*.

- 2020;20(1):22. doi:10.1186/s12871-020-0941-1 <https://doi.org/10.2147/JPR.S460367> DovePress 2162 Journal of Pain Research 2024\
7. Cheng C, Wang J, Cao Y, Gu E, Liu X. Effect of Rectus Sheath Block on Postoperative Quality of Recovery After Transabdominal Midline Gynecological Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain Research* [Internet]. 2024 Jun [cited 2025 Feb 28];Volume 17:2155-63. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11194829/>
 8. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2000 Jan;84(1):11-5. Available from: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)38224-7/pdf](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)38224-7/pdf)
 9. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and Psychometric Evaluation of a Postoperative Quality of Recovery Score. *Anesthesiology*. 2013 Jun;118(6):1332-40.
 10. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2013 Aug;111(2):161-9.
 11. Kishman AM, Sholjakova MV, Kartalov A, Kuzmanovska B, Lleshi A, Jovanovski Srceva M, et al. Effects of Deep Sedation With Dexmedetomidine Versus Remifentanyl on Postoperative Recovery in Soft Tissue Surgery. *Cureus* [Internet]. 2025;17(2):e79820. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40028433/>
 12. Bhandoria GP, Bhandarkar P, Ahuja V, Maheshwari A, Sekhon RK, Gultekin M, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: an international survey of peri-operative practice. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020;30(10):1471-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001683>
 13. Elbagoury MM, Okab MSM, Amin MDS, Eltatawy HI. The effect of ultrasound guided rectus sheath block versus transversus abdominis plane block for pain relief after total abdominal hysterectomy [Internet]. *Ekb.eg.* [cited 2025 Jun 24]. Available from: https://mjcu.journals.ekb.eg/article_59339_e559fcbcb7c5caac33ac452df2d88bf8.pdf
 14. Marhofer P, Greher M, Kapral S. Ultrasound guidance in regional anaesthesia. *Br J Anaesth* [Internet]. 2005;94(1):7-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei002>
 15. Crosbie EJ, Massiah NS, Achiampong JY, Dolling S, Slade RJ. The surgical rectus sheath block for post-operative analgesia: a modern approach to an established technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012;160(2):196-200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.10.015>
 16. Gray AT. Ultrasound-guided regional anesthesia: current state of the art. *Anesthesiology* [Internet]. 2006;104(2):368-73, discussion 5A. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200602000-00024>
 17. de Jose Maria B, Götzens V, Mabrok M. Ultrasound-guided umbilical nerve block in children: a brief description of a new approach. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 2007;17(1):44-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02025.x>
 18. Finnerty O, Carney J, McDonnell JG. Trunk blocks for abdominal surgery. *Anaesthesia* [Internet]. 2010;65 Suppl 1:76-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06203.x>
 19. Zhang J, Jia D, Li W, Li X, Ma Q, Chen X. General anesthesia with S-ketamine improves the early recovery and cognitive function in patients undergoing modified radical mastectomy: a prospective randomized controlled trial. *BMC anesthesiology* [Internet]. 2023 Jun 20;23(1):214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37340359/>
 20. Hung KC, Ko CC, Hsu CW, Pang YL, Chen JY, Sun CK. L'association entre les blocs nerveux périphériques et la qualité de récupération telle que rapportée par les patientes bénéficiant d'une chirurgie du cancer du sein : revue systématique et méta-analyse d'études randomisées contrôlées. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2022 Jul 26;69(10):1288-99.
 21. Hassett AL, Marshall E, Bailey AM, Moser S, Clauw DJ, Hooten WM, et al. Changes in Anxiety and Depression Are Mediated by Changes in Pain Severity in Patients Undergoing Lower-Extremity Total Joint Arthroplasty. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018 Jan;43(1):14-8.
 22. Choi H, Song JY, Oh EJ, Chae MS, Yu S, Moon YE. The effect of opioid-free anesthesia on the quality of recovery after gynecological laparoscopy: A prospective randomized controlled trial. *J Pain Res* [Internet]. 2022;15:2197-209. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S373412>
 23. Howle R, Ng S-C, Wong H-Y, Onwochei D, Desai N. Comparison of analgesic modalities for patients undergoing midline laparotomy: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Anaesth* [Internet]. 2022;69(1):140-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12630->

- 021-02128-6
24. Hamid HKS, Ahmed AY, Alhamo MA, Davis GN. Efficacy and Safety Profile of Rectus Sheath Block in Adult Laparoscopic Surgery: A Meta-analysis. *Journal of Surgical Research*. 2020 Dec 30;261:10-7.
 25. Zhang J, Jia D, Li W, Li X, Ma Q, Chen X. General anesthesia with S-ketamine improves the early recovery and cognitive function in patients undergoing modified radical mastectomy: a prospective randomized controlled trial. *BMC anesthesiology* [Internet]. 2023 Jun 20;23(1):214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37340359/>
 26. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg* [Internet]. 2017;152(7):691-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
 27. Gao Y, Li H, Hu H, Xu Y, Zhou J, Liu Y. Effects of continuous fascia iliaca compartment block on early quality of recovery after total hip arthroplasty in elderly patients: A randomized controlled trial. *J Pain Res* [Internet]. 2022;15:1837-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S368285>
 28. Yao Y, Li J, Hu H, Xu T, Chen Y. Ultrasound-guided serratus plane block enhances pain relief and quality of recovery after breast cancer surgery: A randomised controlled trial: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2019;36(6):436-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000001004>
 29. Kane SM, Garcia-Tomas V, Alejandro-Rodriguez M, Astley B, Pollard RR. Randomized trial of transversus abdominis plane block at total laparoscopic hysterectomy: effect of regional analgesia on quality of recovery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;207(5):419.e1-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.052>
 30. Rahiri J, Tuhoe J, Svirskis D, Lightfoot NJ, Lirk PB, Hill AG. Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block. *Br J Anaesth* [Internet]. 2017;118(4):517-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex005>
 31. Niu Z, Gao X, Shi Z, Liu T, Wang M, Guo L, et al. Effect of total intravenous anesthesia or inhalation anesthesia on postoperative quality of recovery in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth* [Internet]. 2021;73(110374):110374. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110374>
 32. Liu Y, Xiao S, Yang H, Lv X, Hou A, Ma Y, et al. Postoperative pain-related outcomes and perioperative pain management in China: a population-based study. *Lancet Reg Health West Pac* [Internet]. 2023;39(100822):100822. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100822>
 33. Hassett AL, Marshall E, Bailey AM, Moser S, Clauw DJ, Hooten WM, et al. Changes in anxiety and depression are mediated by changes in pain severity in patients undergoing lower-extremity total joint arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* [Internet]. 2018;43(1):14-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000682>
 34. Bhatia K, Columb M, Wadsworth R, Macnab W, Jpeganannam C, Campbell T, et al. Effect of rectus sheath block vs. spinal anaesthesia on time-to-readiness for hospital discharge after trans-peritoneal hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy: A randomised trial: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2021;38(4):374-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000001337>
 35. Kauffman JD, Nguyen ATH, Litz CN, Farach SM, DeRosa JC, Gonzalez R, et al. Laparoscopic-guided versus transincisional rectus sheath block for pediatric single-incision laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2020;55(8):1436-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.03.002>
 36. Liang M, Xu X, Ren C, Yao Y, Gao X. Effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane block with rectus sheath block on patients undergoing laparoscopy-assisted radical resection of rectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2021;21(1):89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-021-01295-9>
 37. Wang S, Liu P, Gao T, Guan L, Li T. The impact of ultrasound-guided bilateral rectus sheath block in patients undergoing cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - a retrospective study. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2020;20(1):197. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-020-01099-3>
 38. Patel P, George AM, Liu M. Ropivacaine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

УЛОГАТА НА ПРОСВЕТНИТЕ РАБОТНИЦИ ВО ПРОМОЦИЈАТА НА ИМУНИЗАЦИЈАТА: КВАЛИТАТИВНА АНАЛИЗА ВО УЧИЛИШТАТА ВО ОПШТИНА ТУТИН

Митхат Еминовиќ^{1,2}, Назим Куртовиќ³, Шќепан Синановиќ², Марко Кими Милик²

¹Здравствен дом Тутин,

²Висока медицинска школа на струковни студии „Милутин Миланковиќ“, Белград,

³Меѓународен универзитет Нови Пазар, Србија

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 262-267

РЕЗИМЕ

Вовед: Недостатокот од системска здравствена едукација во училиштата и влијанието на антиваксерските пораки придонесуваат за слаб одзив на вакцинација. Просветните работници имаат значајна улога во обликувањето на ставовите на учениците и родителите.

Цел: Целта на ова истражување беше да се испитаат ставовите на просветните работници за вакцинацијата и улогата на училиштето во промоцијата на имунизацијата, со акцент на можностите за воведување здравствено воспитување како наставен предмет.

Материјал и методи: Со примена на СОМ-В моделот и меѓународни препораки за формирање на фокус групи, беше спроведено квалитативно истражување во две основни училишта во општина Тутин во април и мај 2024 година. Формирани беа две фокус групи со по осум просветни работници. Дискусиите се водеа во живо, а темите вклучуваа знаења, ставови и бариери во однос на вакцинацијата.

Резултати: Според податоците на Институтот за јавно здравје на Србија, општина Тутин во 2022 година имала најниско ниво на ревакцинација со DTaP-IPV-Hib вакцина – само 28,7%. Анализата опфати учесници од двете училишта: во првото училиште 37,5% мажи и 62,5% жени, со просечна возраст од 44 години и 14 години работен стаж; во второто – 75% мажи и 25% жени, со просечна возраст од 39 години и 13 години стаж. Двете групи истакнаа ниско ниво на знаење кај учениците и родителите за вакцинацијата. Според СОМ-В моделот, идентификувана е висока мотивација кај наставниците, но ограничени можности и недоволна способност поради недостиг на обука и институционална поддршка.

Заклучок: Учесниците силно го поддржуваат институционализирањето на здравственото образование како стратегија за подобрување на опфатот со вакцинација и борба против дезинформациите.

Клучни зборови: имунизација, здравствено образование, просветни работници, фокус група, Тутин

ВОВЕД

Планираното и квалитетно здравствено-образовно делување може значително да влијае врз промената на однесувањето и ставовите на луѓето кон активностите од областа на јавното здравје, особено кога станува збор за имунизација. Имунизацијата се смета за едно од најважните научни и цивилизациски достигнувања

– Светската здравствена организација ја става веднаш по обезбедувањето на хигијенски исправна вода според значењето за заштитата на здравјето на населението (1). Благодарение на програмите за имунизација, се спасени милиони животи ширум светот (1,4).

Во последната деценија се забележува глобално зголемување на сомнежите кон вакцинацијата, што во

голема мера е резултат на ширење дезинформации и делување на антиваксерски движења (2). Во Србија, овој тренд е особено изразен во одредени општини со хронично низок опфат на вакцинација, вклучително и општината Тутин (6). Недостатокот на систематска здравствена едукација во основните училишта дополнително придонесува за недоверба и слаба информираност кај родителите и децата за вакцините (7,8). Родителите кои ја одбиваат вакцинацијата често се потпираат на информации кои не се научно засновани (2,7), додека квалитетната здравствена едукација може да придонесе за подобро разбирање на придобивките и безбедноста на вакцините (9,10).

Во тој контекст, просветните работници имаат клучна улога во обликувањето на здравствените ставови на учениците и нивните семејства. Преку редовната настава, воведувањето на предметот „Здравствено образование“, како и преку воннаставни активности, постои простор за развој на функционална здравствена писменост, запознавање со превентивни активности за заштита на здравјето и демистифицирање на најчестите митови и стравувања поврзани со вакцинацијата (8–10,14). Нивната улога во образовниот систем ги прави важни посредници помеѓу здравствените институции и локалната заедница, како и клучни актери во формирањето на здравствените ставови на учениците и нивните семејства.

Здравственото образование може да има значително влијание врз однесувањето на населението, но неговите ефекти тешко се квантифицираат. Моделот COM-B (способност – можност – мотивација – однесување) се покажал како корисен за разбирање и проценка на промените во ставовите и однесувањето во областа на јавното здравје, вклучително и вакцинацијата (3,4). Сепак, долготрајниот и комплексен процес на обликување на ставовите за имунизацијата, како и тешкотиите при мерење на вистинскиот ефект од едукативните активности, претставуваат предизвик во евалуацијата на ваквите интервенции (5,12,13).

Целта на ова истражување беше да се испита перцепцијата на просветните работници за улогата на училиштето во промоцијата на вакцинацијата и да се идентификуваат бариерите и можностите за унапредување на здравственото образование. Беше применета квалитативна методологија преку фокус групи со просветни работници и раководители на основни училишта во општина Тутин. Фокусот беше ставен на нивните искуства, ставови и предлози

за улогата на образовниот систем во зголемување на опфатот со имунизација на децата во локалната заедница.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Ова квалитативна студија беше спроведена во периодот од 1 април до 30 мај 2024 година во две основни училишта на територијата на општина Тутин. Целта беше, преку примена на COM-B моделот (способност, можност, мотивација), да се испита перцепцијата на просветните работници за улогата на училиштето во промоцијата на вакцинацијата и да се идентификуваат бариерите и можностите за унапредување на здравственото образование.

Формирани беа две фокус групи, по една во секое од двете училишта. Во секоја група учествуваа по осум просветни работници, вкупно 16 испитаници, вклучувајќи наставници по биологија и хемија, одделенски раководители, педагози и директори на училишта. Користен беше практичен и стратификуван примерок (5), а критериумите за вклучување беа: директна работа со деца и родители, подготвеност за учество во две дискусии, како и разновидност во однос на работното искуство и ставовите кон вакцинацијата.

Според релевантни истражувања и насоки од универзитети во САД и Обединетото Кралство, оптималниот број на учесници во една фокус група се движи помеѓу 6 и 10 лица, што овозможува доволно размена на мислења со ефикасна динамика на дискусија. Според препораките на Central Connecticut State University и Stony Brook University, фокус групи од 6–8 или 8–10 учесници обезбедуваат богати квалитативни податоци, а истовремено остануваат функционални за модерирање. Исто така, според Office of Population Affairs (САД), 5–8 учесници се сметаат за методолошки валиден опсег во квалитативни истражувања кои користат фокус групи како примарен метод за собирање податоци (15–17).

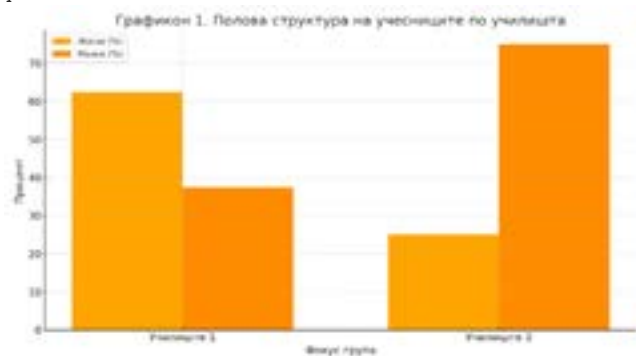
Првата фокус група (Училиште 1) опфати осум испитаници (5 жени и 3 мажи), на возраст од 32 до 59 години, со работен стаж од 6 до 23 години. Втората група (Училиште 2) вклучи осум учесници (6 мажи и 2 жени), на возраст од 28 до 53 години, со работен стаж од 3 до 25 години.

Училиште	% жени	% мажи	Просечна возраст	Просечен работен стаж
Училиште 1	62,5%	37,5%	44 години	14 години
Училиште 2	25,0%	75,0%	39 години	13 години

Табела 1. Карактеристики на учесниците во фокус групите

Учесниците беа поканети телефонски, по претходна проверка на критериумите и договор за време и место на средбата. Фокус групите се одржаа во живо, во библиотеките на училиштата. Секоја група имаше по две сесии, со времетраење од 60 до 90 минути. Модераторот (авторот на трудот) ја водеше дискусијата, ја следеше динамиката и ги забележуваше клучните точки.

Графикон 1. Полова структура на учесниците по училишта



На почетокот на секоја сесија, на учесниците им беа објаснети целите на истражувањето, правилата на учество (доброволност, анонимност, дискретност), и беше потпишана информирана согласност. Дискусиите беа аудио-снимени, целосно транскрибирани, а на учесниците им беше овозможено да се повлечат од истражувањето во секое време, без никакви последици. Истражувањето беше спроведено во согласност со етичките принципи за истражувања со луѓе и доби претходна усна согласност од директорите на училиштата и одобрение од стручниот тим на матичната здравствена установа.

Темите и прашањата користени во дискусиите ги опфатија:

Знаења и ставови за вакцинацијата

Улогата на просветните работници во здравствената едукација

Причини за слаб одзив на вакцинација

Предлози за унапредување на наставната програма

Сите транскрипти беа анализирани со примена на методот на тематска анализа, според пристапот на Браун и Кларк (5). Анализата вклучуваше идентификација на клучни изрази, обрасци и теми, кои потоа беа категоризирани според компонентите на СОМ-В моделот (3). Беше применета и компаративна анализа помеѓу фокус групите со цел да се утврдат сличности и разлики во ставовите.

РЕЗУЛТАТИ

Со тематска анализа на транскриптите од четирите сесии на фокус групите беа идентификувани клучни теми кои се групираат според компонентите на СОМ-В моделот: способност (знаење и разбирање), можност (надворешни услови) и мотивација (внатрешни ставови и вредности), како фактори што влијаат на однесувањето поврзано со вакцинацијата и здравствената едукација.

1. **Способност** – знаење и разбирање за вакцинацијата
 Поголемиот дел од учесниците сметаат дека знаењето на учениците за вакцинацијата е основно, фрагментирано и често засновано на информации добиени од семејството или интернетот. „Децата најчесто знаат дека вакцината ‘штити’, но не знаат точно од што и како делува.“ (Наставник по биологија, Училиште 1)
 Исто така, беше укажано дека родителите често располагаат со неточни или непотполни информации, што влијае врз ставовите на децата. „Имавме родители кои веруваат дека вакцините се задолжителни само на хартија и дека всушност не се проверени.“ (Педагог, Училиште 2)

2. **Можност** – услови за здравствена едукација во училиштата
 Учесниците го истакнуваат недостатокот на формални содржини за имунизација во наставните програми, како и недоволната соработка со здравствените институции. „За вакцинацијата можеби се спомнува неколку пати на час по биологија, но без детали, а за последиците од одбивањето не се зборува.“ (Наставничка по биологија, Училиште 2)
 „Соработката со здравствениот дом е повремена, но не и планска. Нема континуирана едукација.“ (Директор, Училиште 2)

3. **Мотивација** – лични ставови и убедувања на просветните работници

Поголемиот дел од учесниците изразуваат позитивен став кон имунизацијата и ја препознаваат својата улога во едукацијата на учениците. „Мислам дека училиштето мора да има поактивна улога во едукацијата, бидејќи родителите често ја избегнуваат одговорноста.“ (Директор, Училиште 1) Некои учесници истакнуваат чувство на несигурност да ја промовираат вакцинацијата поради страв од конфликти со родителите. „Имавме родители кои бурно реагираа штом се спомнева вакцината. Некои дури поднесоа приговор до директорот.“ (Одделенски раководител, Училиште 2)

4. Предлози за унапредување Просветните работници предложија:

Воведување на предмет или тематски денови за здравствена едукација;

Тимска соработка со здравствени установи;

Подготовка на прилагодени едукативни материјали за ученици и родители;

Обука на наставници за комуникација со родители со скептични ставови. „Недостасува стручна поддршка за наставниците. Ако знаеме како да разговараме со родителите – и ставовите ќе се менуваат.“ (Наставник, Училиште 2)

Табела 2. Примери на изјави од просветни работници од фокус групите, анализирани според СОМ-В моделот

Категорија (СОМ-В)	Тема	Пример на изјава од фокус група
Способност (Capability)	Недостаток на знаење за вакцинација	„Родителите често не знаат кои вакцини се задолжителни, ниту кога се примаат.“
Способност (Capability)	Недоволна едукација на наставниците	„Ние не сме обучени да зборуваме за вакцинација, немаме доволно знаење.“
Можност (Opportunity)	Недостаток на материјали и институционална поддршка	„Немаме никакви брошури или наставни содржини за вакцините, сè правиме самостојно.“
Можност (Opportunity)	Недостасува соработка со здравствени работници	„Никој од здравствениот дом не доаѓа во училиштето да држи предавања за здравјето како порано.“
Мотивација (Motivation)	Страв како пречка	„Родителите се плашат дека вакцината ќе предизвика сериозни последици, а ние не знаеме како да ги разубедиме.“
Мотивација (Motivation)	Желба за промена	„Би било одлично да имаме предмет кој би ги учел децата за здравјето и вакцинацијата.“

ДИСКУСИЈА

Клучните наоди од истражувањето укажуваат на ниско ниво на знаење кај учениците и родителите за имунизацијата, изразен страв од несакани реакции, но и висока мотивација кај просветните работници да придонесат за подобра информираност. Учесниците јасно ја искажаа потребата за воведување на здравственото образование како задолжителен предмет. СОМ-В анализата покажа дека способноста и можноста се ограничени, но мотивацијата е изразена.

Добиените резултати укажуваат на јасен потенцијал на образовниот систем за унапредување на јавното здравје. Иако просветните работници немаат формално образование од областа на јавното здравје, тие покажаа подготвеност да учествуваат во едукација на учениците за вакцинацијата. Овие наоди се особено важни во контекст на податоците од Институтот за јавно здравје на Србија, кои покажуваат дека стапката на ревакцинација со DTap-IPV-Hib вакцина во општина Тутин била само 28,7% во 2022 година (6).

Нашите резултати се во согласност со наодите на Ames и соработниците (7), кои во нивната синтеза на квалитативни студии истакнуваат дека родителите често се збунети или обесхрабрани од контрадикторни информации за вакцините, и дека наставниците немаат алатки и самодоверба за комуникација на темата. Исто така, Larson и соработниците (4) наведуваат дека довербата во здравствениот систем и квалитетот на информациите силно влијаат врз подготвеноста на родителите да ги вакцинираат своите деца. Во тој контекст, улогата на училиштето како извор на доверливи и достапни информации станува клучна.

Имајќи предвид дека училиштето е едно од најважните места за формирање ставови, воведувањето на формално здравствено образование би можело значително да придонесе за зголемување на опфатот со имунизација. Наодите на Hill и соработниците (9) исто така потврдуваат дека образовни системи со развиени здравствени програми придонесуваат за развој на здравствена писменост и пореално донесување одлуки во врска со вакцинацијата. Нашите резултати ги поддржуваат овие тврдења, бидејќи просветните работници јасно ја истакнаа потребата од институционална поддршка и едукативни материјали.

Анализата по компонентите на СОМ-В моделот утврди: **Способност:** Учесниците немаат формална обука ниту пристап до ажурирани и валидни информации за

вакцинацијата. Ова е во согласност со согледувањата на Michie и соработниците кои го нагласуваат значењето на обуката и знаењето за промена на однесувањето (3).

Можност: Просветните работници укажуваат на недостаток на институционална поддршка и наставни средства. Стратегијата на СЗО „Immunization Agenda 2030“ ја истакнува потребата од мултисекторски пристап и вклучување на образованието во промоцијата на вакцинацијата (18).

Мотивација: Испитаниците покажуваат висока внатрешна мотивација да влијаат врз ставовите на учениците и родителите, но наведуваат недостаток на поддршка и страв од конфликт. Според Kaufman и соработниците, ефикасната комуникација и поддршка за наставниците се клучни за успех на интервенции во училиштата (14).

Дополнително, истражувањата укажуваат дека стратегиите кои ја вклучуваат проактивната улога на наставниците, едукативни работилници и директна соработка со здравствени работници, доведуваат до зголемување на знаењето и намалување на оклевањето кај родителите во врска со вакцинацијата. Слични искуства во Обединетото Кралство и Австралија покажуваат дека училишните програми кои интегрираат здравствени теми имаат позитивни ефекти врз ставовите на учениците и нивните семејства.

Практичните импликации вклучуваат:

Предлог за воведување на предмет „Здравствено образование“;

Систематизирана соработка со здравствени домови;

Едукација и обука на наставниците за работа со родители кои оклеваат или одбиваат вакцинација.

Ограничувањата на студијата вклучуваат мал број на учесници, локален контекст на една општина и субјективна природа на податоците карактеристична за квалитативните методи. Се препорачува спроведување на слични истражувања во други општини, како и квантитативна анализа на ставовите на родителите и учениците.

Нашите наоди ги поддржуваат иницијативите кои се залагаат за едукативни интервенции во борбата против вакциналното оклевање и укажуваат на училиштето како природна средина за спроведување на такви активности. Со јакнење на капацитетите на

наставниот кадар и институционалната поддршка, можно е значително да се подобри нивото на информираност и подготвеноста на родителите за соработка со здравствениот систем.

ЗАКЛУЧОК

Резултатите од оваа квалитативна студија укажуваат дека просветните работници во општина Тутин го препознаваат значењето на имунизацијата и изразуваат подготвеност активно да се вклучат во нејзината промоција преку образовниот систем. И покрај тоа што се соочуваат со ограничувања во однос на знаењата, ресурсите и институционалната поддршка, мотивацијата да придонесат кон јавното здравје е висока.

Анализата на добиените податоци според COM-B моделот потврди дека способноста и можноста за дејствување се ограничени, но мотивацијата е изразена и стабилна. Учесниците јасно ја истакнаа потребата од воведување на здравственото образование како системски и одржлив пристап за зголемување на свеста за вакцинацијата кај учениците и родителите.

Имајќи го предвид исклучително нискиот опфат со ревакцинација во оваа општина, резултатите од истражувањето укажуваат на итна потреба од интервенции кои ќе го поврзат образовниот и здравствениот сектор. Училиштето се наметнува како природна средина за дејствување, а просветните работници како важни партнери во борбата против дезинформациите.

Се препорачува креирање на програми за континуирана едукација на наставниците, воспоставување на соработка помеѓу училиштата и здравствените установи, како и пилотирање на воведување на предметот „Здравствено образование“ во основните училишта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радовановиќ З. Вистината за вакцините. Смедерево: 2016. стр. 11-17.
2. Bedford H, Attwell K, Danchin M, Marshall H, Corben P, Leask J. Vaccine hesitancy, refusal and access barriers: The need for clarity in terminology. *Vaccine*. 2017;35(36):4473-4479. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.008
3. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and

- designing behaviour change interventions. *Implementation Science*. 2011;6(1):42.
4. WHO SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Geneva: World Health Organization; 2014.
 5. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*. 2006;3(2):77–101.
 6. Институт за јавно здравје на Србија „Д-р Милан Јовановиќ Батут“. Актуелна епидемиолошка состојба на мали сипаници (морбили) во Република Србија. Достапно на: <https://www.batut.org.rs>. Пристапено на: 23.08.2024.
 7. Ames H, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(2):CD011787. doi:10.1002/14651858.CD011787.pub2
 8. Koh HK, Rudd RE. The arc of health literacy. *JAMA*. 2015;314(12):1225–1226. doi:10.1001/jama.2015.9792
 9. Hill S, Lowe D, Liu C, Santesso N. Building health-literate societies. Во: Hill S, уредник. *The Knowledgeable Patient: Communication and Participation in Health*. Chichester: Wiley Blackwell; 2011. стр. 184–195.
 10. Legare F, Thompson-Leduc P. Twelve myths about shared decision making. *Patient Educ Couns*. 2014;96(3):281–286. doi:10.1016/j.pec.2014.06.014
 11. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns*. 2006;60(3):301–312. doi:10.1016/j.pec.2005.06.010
 12. Keeley T, Williamson P, Callery P, Jones LL, Mathers J, Jones J, et al. The use of qualitative methods to inform Delphi surveys in core outcome set development. *Trials*. 2016;17:230. doi:10.1186/s13063-016-1320-3
 13. Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ*. 1995;311(6996):425–429. doi:10.1136/bmj.311.6996.425
 14. Kaufman J, Ryan R, Glenton C, Lewin S, Bosch-Capblanch X, Cartier Y, et al. Childhood vaccination communication outcomes unpacked and organized in a taxonomy to facilitate core outcome establishment. *J Clin Epidemiol*. 2017;84:173–184. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.012
 15. Central Connecticut State University. Planning and Conducting Focus Groups. New Britain: CCSU; 2012. Достапно на: <https://web.ccsu.edu/facultysenate/files/FocusGroupsGuidelines.pdf>
 16. Stony Brook University. Conducting Focus Groups [интернет]. NY: Stony Brook University; 2023 [пристапено на 24 јуни 2025]. Достапно на: <https://www.stonybrook.edu/commcms/oie/docs/FocusGroupGuidelines.pdf>
 17. Office of Population Affairs. Focus Group Guidelines [интернет]. U.S. Department of Health and Human Services; 2016 [пристапено на 24 јуни 2025]. Достапно на: <https://opa.hhs.gov/sites/default/files/2020-10/opa-focus-group-guidelines.pdf>
 18. WHO. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026923>

IKTERI NEONATAL DHE KORTIKOSTEROIDËT ANTENATAL

Sani Bajrami¹, Meral Rexhepi¹, Florin Besimi¹, Majlinda Azemi¹, Shpresa Hodai¹

¹Spitali Klinik Tetovë, Reparti i Neonatologjisë & Akusheri, R.e Maqedonisë së Veriut

¹UT, Fakulteti i Shkencave Mjekësore Tetovë, R e Maqedonisë së Veriut

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 268-271

ABSTRAKT

Ikterus neonatal paraqet ngjyrosje të verdhë të lëkurës, sklerave dhe indeve të tjera, nga shkak i grumbullimit të bilirubinës së tepruar në gjakut është mbi 70-80 $\mu\text{mol/l}$ (4-5mg%). Ordinimi in utero i glukokortikoideve sintetike gjatë fazave kritike të zhvillimit mund të rezultojë në funksionimin e ndryshëm të organeve fetale, të cilat mund të vazhdojnë gjatë gjithë jetës. Për nënën nuk ka asnjë rezik sic mund te jete korioamnioniti ose rezik tjetër për jeten të lidhur me përdorimin e kortikosteroideve. Maturimi i mushkërive fetale –AKS përshpejton zhvillimin e pneumociteve të tipit 1 dhe tipit 2, duke çuar në ndryshime strukturore dhe biokimike që përmirësojnë mekanizmin e mushkërive dhe shkëmbimin e gazit. Kortikosteroidet (si betametazoni ose deksametazoni) përdoren midis javës së 24 dhe 34 të shtatzënisë dhe të dy barnat ishin efektive për përshpejtimin e pjekurisë së fetusit në provat e randomizuara. QËLLIMI: Qëllimi i punimit është të tregojë ndikimin e kortikosteroidëve prenatal tek paraqitja e ikterit neonatal. MATERIALI DHE METODA: Studimi është prospektiv, i realizuar në Spitalin Klinik Tetovë (Reparti Akusheri-Neonatologji- Laboratori Klinik-Biokimik), në periudhën janar-qershor 2024, u përfshinë 63 ose (13,20 %) fëmijë me ikter neonatal, nga gjithsejt 477 të porsalindur. Femra 35 ose (55.55 %) , meshkuj 28 ose (44.44 %). Për të vërtetuar diagnozën janë shfrytëzuar: kartela e pacientit, anamneza, klinik a, bilirubina totale, indirekte dhe direkte (serum), dhe matje transkutane Bilichec, ABO, Rh faktor. REZULTATET: Nga 477 lindje në periudhën 6 mujore me ikter neonatal kane rezultuar 63 (13,20 %) të porsalindur. Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal me terapi kortikosteroid prenatal kane rezultuar 31 ose (49,20 %) raste . Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal në 12 ose (19.04 %) raste kemi ABO ose Rh inkompatibilitet . Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal në 11 ose (17.46 %) raste janë të stimuluar me Oxytocine gjatë lindjes . Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal në 9 ose (14.28 %) raste janë të porsalindur premature. DISKUTIMI DHE PËRFUNDIMI: Në periudhën neonatale verdhëza neonatale është e zakonshme, por ndikimi i kortikosteroidëve e rrit përqindjen e tyre në raport me ato që nuk kanë marrë kortikosteroide prenatale, dhe për pasojë edhe trajtimi i tyre është i zgjatur në repartin neonatologjik.

Fjalë kyç : Ikter neonatal, kortikosteroidet antenatal.

HYRJE

Ikterus neonatal paraqet ngjyrosje të verdhë të lëkurës, sklerave dhe indeve të tjera, nga shkak i grumbullimit të bilirubinës së tepruar në gjak, kut është mbi 70-80 $\mu\text{mol/l}$ (4-5mg%). [1][3]. Edhe pse verdhëza neonatale është e zakonshme, ordinimi i kortikosteroidëve prenatal e ndryshon paraqitjen e saj ,ordinimi i kortikosteroideve është protokoll i zakonshëm tek shtatzënat që kanë rezik për lindje të

parakohshme me qëllim arritjen e pjekurisë pulmonare tek i porsalinduri në rastet që pritet të lindin si të tillë. I porsalinduri parakohe bie shpesh pas lindjes në hipogl ikemi, hipokalcemi, hiperbilirubinemi, cregullime acido bazike. [2]. Ordinimi in utero i glukokortikoideve sintetike gjatë fazave kritike të zhvillimit mund të rezultojë në funksionimin e ndryshëm të organeve fetale, të cilat mund të vazhdojnë gjatë gjithë jetës. Për nënën nuk ka asnjë rezik sic mund te jete korioamnioniti ose rezik tjetër

per jeten të lidhur me përdorimin e kortikosteroideve[4]. Nga ana tjetër, në studime të ndryshme është raportuar se përdorimin in utero i kortikosteroideve shoqërohen me hipoglicemi neonatale dhe hiperbilirubinemi[5]. Sot efektet e administrimit të kortikosteroideve janë të njohura qartë, por efektet në zhvillimin e organeve të fetusit dhe efektet neonatale në afat të gjatë janë ende të paqarta. Ky studim synon të tregojë efektet e kortikosteroideve në shkallën e hiperbilirubinemisë tek të porsalindurit preterm. Në përgjithësi, hiperbilirubinemia fiziologjike zgjidhet spontanisht, kështu që nuk kërkohet trajtim. Bilirubina është neurotoksike kur është në nivele të larta pasi është në gjendje të kalojë barrierën gjak-tru, duke rezultuar në dëmtim neuronal dhe duke pasur efekte negative në zhvillimin afatgjatë të neuroneve. Kështu, një rritje e moderuar e niveleve të bilirubinës në serum shpesh trajtohet për të zvogëluar rrezikun e komplikimeve neurologjike. Kortikosteroidet në shtatzëni përdoren me kujdes dhe vetëm kur përfitimet e tyre tejkalojnë rreziqet e mundshme për nënën dhe foshnjën. Një dozë e terapisë me kortikosteroide (AKS) në periudhën antenatale administrohet te pacientët në rrezik për lindje të parakohshme ,gjë që redukton incidencën dhe agravitetin e sindromës së distresit respirator (RDS) dhe mortalitetin. AKS gjithashtu përmirëson stabilitetin e qarkullimit të gjakut tek të porsalindurit e parakohshëm, duke rezultuar në shkallë më të ulët të hemorragjisë intraventrikulare dhe enterokolitit nekrotizues krahasuar me të porsalindurit e paeksponuar.(6) Qëllimi kryesor është se AKS duhet të administrohen kur mjeku parashikon një rrezik të lartë për lindje të parakohshme brenda një deri në shtatë ditë e ardhshme. Maturimi i mushkërive fetale -AKS përshpejton zhvillimin e pneumociteve të tipit 1 dhe tipit 2, duke çuar në ndryshime strukturore dhe biokimike që përmirësojnë mekanizmin e mushkërive dhe shkëmbimin e gazit.(7). Doza e parë e AKS duhet të administrohet një deri në shtatë ditë para lindjes për të arritur efikasitetin maksimal [8]. Efikasiteti është i paplotë në <24 orë para lindjes dhe duket se bie pas shtatë ditësh [3]. Kortikosteroidet (si betametazoni ose deksametazoni) përdoren midis javës së 24 dhe 34 të shtatzënisë dhe të dy barnat ishin efektive për përshpejtimin e pjekurisë së fetusit në provat e randomizuara.(9) Megjithatë, administrimi i AKS në disa studime ka krijuar diskutime në kohët e fundit rreth rrezikut dhe përfitimit të administrimit të AKS, veçanërisht në efektet negative afatgjate te i porsalinduri [10]. Përveç kësaj, AKS

mund të kontribuojë gjithashtu në një komplikim tjetër të rëndësishëm metabolik për foshnjat e parakohshme si hiperbilirubinemia. (11)

QËLLIMI

Qëllimi i punimit është të tregojë ndikimin e kortikosteroideve prenatal tek paraqitja e ikterit neonatal. MATERIALI DHE METODA: Studimi është prospektiv, i realizuar në Spitalin Klinik Tetovë (Reparti Akusheri-Neonatologji- Laboratori Klinik-Biokimik), në periudhën janar-qershor 2024, u përfshinë 63 ose (13,20 %) fëmijë me ikter neonatal, nga gjithsejt 477 të porsalindur. Femra 35 ose (55.55 %), meshkuj 28 ose (44.44 %). Për të vërtetuar diagnozën janë shfrytëzuar: kartela e pacientit, anamneza, klinika, bilirubina totale, indirekte dhe direkte (serum), dhe matje transkutane Bilicheck, ABO, Rh faktor. REZULTATET: Nga 477 lindje në periudhën 6 mujore me ikter neonatal kanë rezultuar 63 (13,20 %) të porsalindur grafikon 1. Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal me terapi kortikosteroid prenatal kanë rezultuar 31 ose (49,20 %) raste grafikon 2. Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal në 12 ose (19.04 %) raste kemi ABO ose Rh inkompatibilitet grafikon 3. Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal në 11 ose (17.46 %) raste janë të stimuluar me Oxytocine gjatë lindjes grafikon 4. Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal në 9 ose (14.28 %) raste janë të porsalindur premature grafikon 5.

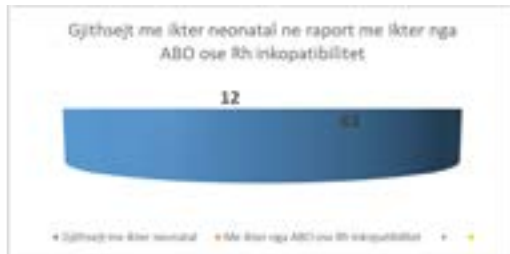
Nga 477 lindje në periudhën 6 mujore me ikter neonatal kanë rezultuar 63 (13,20 %) të porsalindur grafikon 1.



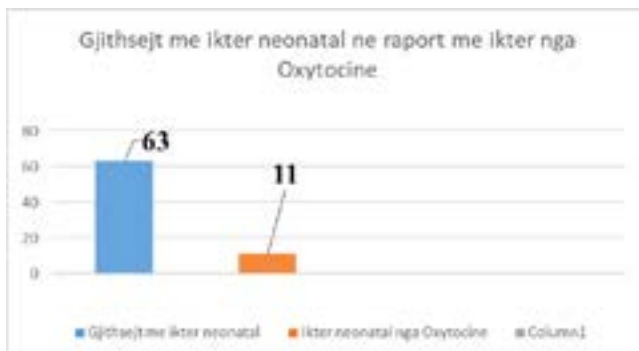
Nga 63 të porsalindur me ikter neonatal me terapi kortikosteroid prenatal kanë rezultuar 31 ose (49,20 %) raste grafikon 2.



Nga 63 te porsalindur me ikter neonatal ne 12 ose (19.04 %) raste kemi ABO ose Rh inkopatibilitet grafikon 3.



Nga 63 te porsalindur me ikter neonatal ne 11 ose(17.46 %) raste jane te stimuluar me Oxytocine gjate lindjes grafikon 4.



Nga 63 te porsalindur me ikter neonatal ne 9 ose(14.28 %) raste jane te porsalindur premature grafikon 5.



DISKUTIMI DHE PËRFUNDIMI

Në periudhën neonatale verdhëza neonatale është e zakonshme, por ndikimi i kortikosteroidëve e rrit përqindjen e tyre në raport me ato që nuk kanë

marë kortikosteroidë prenatalë, dhe për pasojë edhe trajtimi i tyre është i zgjatur në repartin neonatologjik. Përqindja 31 ose (49,20 %) raste të porsalindurve tek të cilat është ordinuar kortikoterapi në raport me paraqitjen e ikterit neonatal tregon vlerë të lartë të ndikimit në ikter neonatal.

Duhet të ketë kordinim të mirë akusher- neonatolog në rastet që ordinohet kortikoterapi tek shtatzëna sepse edhe ashtu kta të porsalindur pritet që të jenë premature që edhe më shumë e komplikon ecurinë e mëtejshme.

Gjithashtu është e rëndësishme balansimi i efekteve të pjekurisë pulmonare dhe paraqitjes së ikterit neonatal i cili pastaj kërkon trajtim special dhe ndjekje për një kohë më të gjatë të zhvillimit psikomotor të tijë.

REFERENCA

1. Në Pediatria Mehmedali Azemi me bashkëpunore Hipobilirubinemite patologjike 62-63.Olymp Prishtine 2015.
2. Në Pediatria Mehmedali Azemi me bashkëpunore Iporsalinduri parakohe ,vecorite fiziologjike 64-65.Olymp Prishtine 2015.
3. S.Maglajic Zutica novorogenceta.Ne R.Stepanovic ,Pedijatrija "Savremena administacija" a.d Beograd 2001.72-73
4. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syse v .2006 ;3 :CD004454 . doi:10.1002/14651858.CD004454. [PubMed] [Google Scholar]
5. Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia.J Matern Fetal Neonatal Med . 2014;27(7):683-686. doi:10.3109/14767058.2013.832750. [PubMed] [Google Scholar]
6. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2020; 12:CD004454.
7. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? Am J Obstet Gynecol 2009; 200:448.
8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: smfm@smfm.org, Hamm RF, Combs CA, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Quality metrics for optimal timing of antenatal corticosteroid administration. Am J Obstet Gynecol 2022;

226:B2.

9. Williams MJ, Ramson JA, Brownfoot FC. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8:CD006764.
10. Srinivasjois, R., & Silva, D. (2017): Antenatal steroid administration in medically uncomplicated pregnancy beyond 37 weeks of gestation for the prevention of neonatal morbidities prior to elective caesarean section: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(10),1151-1157.
11. Kate E. Pettit , Susan H. Tran , Erin Lee, et al (2014): The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia *J Matern Fetal Neonatal Med* 10.3109/14767058.2013.832750

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILES OF DIARRHEAL PATHOGENS ISOLATED FROM HOSPITALIZED ADULT PATIENTS WITH ACUTE GASTROENTERITIS

Osmani Lloga Arlinda¹, Eftimovski Georgi¹, Poposki Kostadin¹, Cvetanovska Marija¹, Milenković Zvonko¹

¹University Clinic for Infectious Disease and Febrile Conditions, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 272-275

ABSTRACT

Background: Acute gastroenteritis is a self-limiting disease, but in high-risk patients for bacteremia like neonates and immunocompromised patients, appropriate antimicrobial treatment is required. Antimicrobial resistance (AMR) has become a global health challenge, particularly in bacterial pathogens causing gastrointestinal infections, thus per protocol treatment is necessary.

Material and methods: This retrospective descriptive study included 200 in-patients with acute gastroenteritis, at the University Clinic for Infectious Diseases, Skopje, between July 2022 and August 2024. Stool samples were collected and tested by standard microbiological methods. Antimicrobial resistance profiles of isolates were determined by the disc-diffusion technique according to EUCAST.

Results: Among 200 patients analyzed, 53% were confirmed to have an infectious etiology, with *Salmonella enteritis* group D as the predominant pathogen (36%), followed by *Clostridium difficile* and *Campylobacter jejuni* (6%). *S. typhimurium* was isolated in one patient. Viral etiology like Norovirus and Rotavirus was detected in 4,5% of cases. Resistance to ampicillin was observed in all *Salmonella* isolates, while *C. jejuni* showed no resistance to standard antimicrobial therapy. We lack data on *C. difficile* susceptibility.

Conclusions: These findings provide insights in the most commonly found diarrheal pathogens in our setting and the resistance trends, for which reason further and appropriate empirical treatment options in patients with acute gastroenteritis should be explored.

Keywords: antimicrobial resistance, acute gastroenteritis, diarrheal pathogens, antimicrobial therapy

INTRODUCTION

Acute gastroenteritis is one of the major causes of morbidity worldwide, and it usually represents a self-limiting disease, but in the low-income countries, due to preexisting malnutrition and inadequate rehydration, the risk of severe dehydration and mortality is rather high. Clinical symptoms usually resolve with proper rehydration and symptomatic therapy within 3 to 7 days. If severe clinical presentation develops, which includes severe dehydration and acidosis, bloody stools followed by fever, or diarrhea in immunocompromised patients or patients with risk factors for the development

of complications, etiological diagnosis is indicated. Furthermore, establishing an etiological diagnosis in patients with acute gastroenteritis is indicated to prevent the spread of infection among children in kindergartens, elderly people residing in nursing homes, healthcare workers, and food production workers. The most frequent cause of acute diarrheal syndrome is infection and severe clinical presentation usually requiring hospital treatment indicates a bacterial etiology.

Etiological diagnosis is achieved by microbiological tests:
Stool culture: for isolating bacterial pathogens

(Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter).

Multiplex PCR panels: for rapid detection of multiple viral, bacterial and parasitic pathogens in a single analysis.

Microscopy and parasitological tests: for detecting parasites (Giardia, Entamoeba histolytica).

Immunochromatographic tests: detection of viruses and toxins.

Recommendations regarding treatment of acute gastroenteritis according IDSA (Infectious Disease Society of America) include proper rehydration, complemented with probiotics, antipyretics and restrictions in sweets and fats. Empirical antimicrobial treatment in patients with acute gastroenteritis is not recommended.

Antimicrobial therapy in immunocompetent patients is recommended only in patients with severe symptoms and high-risk groups such as infants younger than 3 months of age or adults older than 65 with suspicion of bacterial etiology, travelers with fever and symptoms of dysentery and state of shock; in immunocompromised patients, patients with endoprosthesis or valvuloplasty replacement, splenectomy, vagotomy, gastric resection, pregnant preterm women and patients with chronic comorbidities. The choice of empiric therapy depends on local susceptibility patterns and the patient's travel history (1,2). Antimicrobial therapy in some cases can shorten illness, reduce morbidity and be lifesaving in invasive infections. However, this can lead to antibiotic overuse in the emergency department or by family doctors, consequently resulting in development of asymptomatic carriers that are known as silent spreaders of disease, and new resistant strains that can lead in treatment failure in future. (3,4)

OBJECTIVES

Our aim was to research the type of diarrheal pathogens isolated from patients hospitalized with acute gastroenteritis and to obtain data regarding their antimicrobial sensitivity at the University Clinic for Infectious Diseases, Skopje.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective descriptive study was conducted in the period between July 2022 and August 2024, at the University Clinic for Infectious Diseases, Skopje. It included hospitalized patients that met the inclusion criteria. The defined inclusion criteria encompass acute

onset of symptoms, patients older than 14 years of age, and signed informed consent. Exclusion criteria were: patients younger than 14 years of age and those that did not sign a consent. The etiological diagnosis was based on isolation using standard microbiological methods (stool culture for Salmonella, Shigella, Campylobacter and Yersinia), and immunochromatographic qualitative tests for rotavirus/adenovirus. Cases with a history of antibiotic use or hospital stay were tested for *C. difficile* (stool culture), with toxin confirmation made using immunochromatographic tests. Due to limited resources, a small number of samples were tested utilizing a PCR film array. Despite proper rehydration, antimicrobial therapy was used per protocol in high-risk groups, and treatment was delayed until the samples were collected, but not longer than 24 hours, and depending on disease severity, meaning no risk exposure.

Antimicrobial Susceptibility Testing was performed following EUCAST (5): Antimicrobial susceptibility testing in Salmonella nontyphoid spp. was performed using Mueller Hinton agar, a disk diffusion method. With the disc diffusion method, results are read in 24 hours and a growth inhibition/translucent halo zone is formed around the disc. There are 3 degrees of susceptibility based on minimum inhibitory concentration (MIC): s- sensitive, moderately sensitive only at high doses, or intermediate - I and R- resistant. Mueller Hinton agar tests are factory prepared with the possibility to line up 6 discs, and the plates are collected after 18-24 hours, and the MIC is read. Based on the results, the appropriate antibiotic and dosage are chosen.

Antimicrobial susceptibility testing of Salmonella spp. isolates were conducted against ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporins, quinolones, and sulphonamides.

On the other hand, we conducted Campylobacter testing sensitivity in Camp agar using the same techniques. Antimicrobial susceptibility testing of *C.jejuni* isolates were conducted against macrolides, quinolones and tetracyclines. Taking into account that Campylobacter has high prevalence of beta lactamase mediated beta lactamase resistance, susceptibility testing on these agents was not performed.

Due to the dearth of *C. difficile* antimicrobial sensitivity investigation in our country, the data pertaining to this is lacking.

RESULTS

The results of our study, which included 200 patients did not reveal any significant differences in gender representation, the average age being 14-83 (mean value 42.5+/-23.1). Approximately half of the patients had positive epidemiological data on food consumption and/or contacts with patients with similar symptoms, while cases with confirmed *C. difficile* all had a history of antimicrobial or immunosuppressive therapy. We analyzed results from 200 patients, and 53% were confirmed to have an infectious etiology, whereas the remaining 94 patients (47%) had negative microbiological results. (figure1)

Salmonella enteritis group D was the leading pathogen (36%), followed by *Clostridioides difficile* (6%), *Campylobacter jejuni* (6%), and *S. Typhimurium* (1%). Viral etiology was confirmed in 4.5% of patients, with *Norovirus* as the predominant pathogen, followed by *rotavirus*. (figure 2)

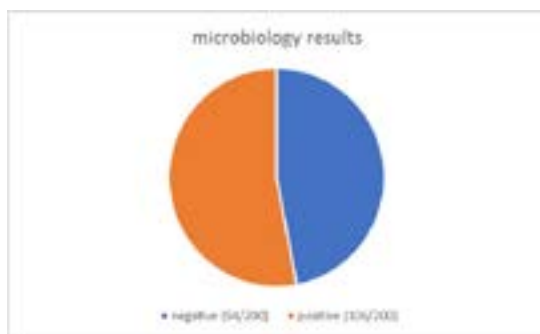


Figure 1

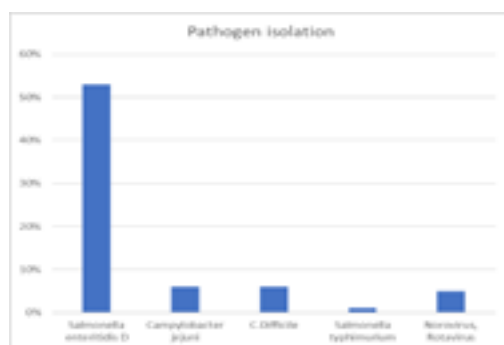


Figure 2

Every patient was properly rehydrated according to the severity of dehydration, maintaining vital signs monitoring and electrolytes balance at all times. Probiotics were administered following the established protocols. Antibiotic therapy was administered to 23% of patients, including all patients with *C. difficile* colitis.

Third generation cephalosporins were most commonly used antibiotics accounting for 13.5%, whilst macrolides such as azithromycin, and quinolones were used in 3% of cases respectively. Metronidazole and vancomycin were used in 3.5% of patients. (fig.3)

Antimicrobial Resistance Patterns:

Salmonella: All *Salmonella* isolates showed resistance to ampicillin, but were susceptible to cephalosporins and quinolones.

Campylobacter jejuni: No resistance was detected to standard antimicrobial agents.

Clostridioides difficile: Antimicrobial resistance testing was not performed; however, treatment with metronidazole or vancomycin showed favorable clinical outcomes.

S. typhimurium: resistant to ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid, but susceptible to cephalosporins and quinolones.

DISCUSSION

This study emphasizes the prevalence of *Salmonella enteritis* group D as the leading pathogen in hospitalized adult patients with acute gastroenteritis at our clinic, while in Europe the leading cause of bacterial diarrhea is *Campylobacter*. (6) In Europe, viral causes, such as noroviruses, are the most frequently identified pathogens in individuals suffering from acute gastroenteritis. (7) The viral etiology is less validated as a cause of acute diarrheal syndrome in our context, which we attribute to a lack of more sensitive testing methodologies, such as molecular testing rather than immunochromatography, considering that in our sample, norovirus and rotavirus are exclusively identified by means of PCR film array.

The susceptibility of *Salmonella nontyphoid* spp. on cephalosporins suggests that they can be effectively used in our setting as an alternative to quinolones complementary on IDSA recommendations. (2) The absence of resistance in *C. jejuni* to standard antimicrobial therapy supports the use of macrolides and quinolones as first-choice treatments for suspected *Campylobacter enteritis*. Therefore, we should be more cautious with administering antimicrobial therapy in the treatment of *Campylobacter enteritis* taking into account that resistance to beta-lactams, fluoroquinolones, and tetracyclines has been evident in our country. (8) Despite the absence of data on resistance for *C. difficile* in our

patients, the observed clinical efficacy of metronidazole and vancomycin supports their continued use in treating *C. difficile* colitis in absence of fidaxomicin. (9) Our results also correspond with previous data gained from a study that took place in our country in 2019. (10,11)

CONCLUSION

This study provides a detailed analysis of antimicrobial resistance profiles among bacterial pathogens isolated from hospitalized adult patients with acute gastroenteritis at the University Clinic for Infectious Diseases, Skopje. In the cases where antimicrobial therapy is indicated, cephalosporins or sulfonamides should be used as empiric therapy for *Salmonella* enteritis, as an alternative to quinolones. Macrolides and quinolones remain effective for *Campylobacter* enteritis, while metronidazole or vancomycin are recommended for *C. difficile* colitis. Based on our results, we have come to a conclusion that, if indicated we could still use fluoroquinolones, such as ciprofloxacin and levofloxacin, and third-generation cephalosporines, such as cefotaxime and ceftriaxone, classified as “critically important antimicrobials for human medicine” by the World Health Organization. Continual monitoring and rational antimicrobial use are crucial to address emerging resistance trends (12,13). We are pleased to report that based on our results we utilize antibiotics justifiably and in accordance with guidelines and recommendations.

Limitations: Molecular or culture-independent testing is not used routinely due to the unavailability of tests. We also lack data on the antimicrobial sensitivity of *C. difficile* species.

REFERENCES

1. Begovac J, et al. *Klinicka Infektologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2019.
2. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Dec 15;65(12): e45-80.
3. Maragkoudakis S, Poulidaki SR, Papadomanolaki E, Alevraki G, Papadogianni M, Oikonomou N, Fanourgias P. Empiric antimicrobial therapy and infectious diarrhea. Do we need local guidelines? *European journal of internal medicine*. 2011 Oct 1;22(5): e60-2.
4. Sirinavin S, Thavornnonth J, Sakchainanont B, Bangtrakulnonth A, Chongthawonsatid S, Junumporn S. Norfloxacin and azithromycin for treatment of nontyphoidal *Salmonella* carriers. *Clinical infectious diseases*. 2003 Sep 1;37(5):685-91.
5. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G. Update from the European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Journal of clinical microbiology*. 2022 Mar 16;60(3): e00276-21.
6. Habib I, Zutter LD, Uyttendaele M. Eleven *Campylobacter* species. In: *Food microbiology: fundamentals and frontiers*. 2019. p. 263-87.
7. Harris J. Surveillance and epidemiology of norovirus infections. In: *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*. 2016. p. 266-74.
8. Trajkovska-Dokic E, Mihajlov K, Mirchevska G, Kostovski M, Blazevska A, Stojkovska S. Antimicrobial susceptibility of isolates in the capital of North Macedonia. *Prilozi*. 2019;40(2):73-80. doi: 10.2478/prilozi-2019-0026.
9. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Dec 1;27:S1-21.
10. Bishop EJ, Tiruvoipati R. Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023 Jan 5;78(1):21-30.
11. Mihajlov K, Andreska A, Ristovska N, Grdanoska T, Trajkovska-Dokic E. Distribution of *Clostridium difficile* ribotypes in macedonian patients and their antimicrobial susceptibility. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019 Jun 30;7(12):1896.
12. Al kraiem AA, Yang G, Al kraiem F, Chen T. Challenges associated with ceftriaxone resistance in *Salmonella*. *Frontiers in Life Science*. 2018 Jan 1;11(1):26-34.
13. World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2021.

PËRCEPTIMET E PRINDËRVE RRETH IMUZINIMIT ME VAKSINËN HUMAN PAPILLOMAVIRUS NË PRIZREN

Meriton Bytyqi, Edmond Morina, Fitim Sadiku

Qendra e Mjekësisë Familjare, Prizren

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 276-280

ABSTRAKT

Qëllimi: Qëllimi i këtij studimi ka qenë të vlerësohet përceptimi i prindërve rreth imunizimit të fëmijëve të tyre me vaksinën e HPV-së në Komunën e Prizrenit.

Metodologjia: Ky është një hulumtim cross-sectional. Pjesëmarrës në këtë studim ishin prindër të të dy gjinive të fëmijëve të klasëve të 6-ta, që ishin në procesin e vaksinimit sipas kalendarit të rregullt të vaksinimit në Republikën e Kosovës dhe që ishin vizitë në Qendrën e Mjekësisë Familjare në Prizren. Analiza e të dhënave u bë përmes programit SPSS v.26.

Rezultatet: Në këtë hulumtim janë përfshirë 100 prindër, ku 60% e tyre ishin femra. Moshë mesatare e tyre ishte 32.5 vjeç. Vetëm rreth 40% e tyre kanë deklaruar se ndihen shumë të sigurt (9%) apo disi të sigurt (31%) për vaksinën e HPV-së. Rezultatet tona tregojnë dallime të rëndësishme në mes të nivelit të shkollimit sa i përket njohurive për mbrojtjen e vaksinave për sëmundjet përkatëse, $\chi^2=21.454$, $p=0.000$, dhe informimin e mëhershëm për rëndësinë e kësaj vaccine $\chi^2=34.139$, $p=0.000$. Analiza Spearman's Rank Correlation Coefficient në mes të njohurive të vlerësuar nga prindërit dhe moshës së tyre ka një korelacion negativ të rëndësishëm; $r=-.197$, $p=0.049$, derisa në mes të njohurive të vet-raportuar dhe nivelit të shkollimit, $r=0.681$, $p=0.000$.

Përfundimi: Ekzistojnë dallime të rëndësishme në mes të nivelit të shkollimit dhe njohurive për mbrojtjen nga vaksinat dhe informimin. Për më shumë, ka lidhshmëri në mes të njohurive të vet-raportuar dhe moshës dhe nivelit të shkollimit.

Fjalët kyçe: përceptimi për vaksina, prindër, vaksina HPV

HYRJA

Vaksinat janë një nga zbulimet më të rëndësishme në fushën e mjekësisë preventive, duke përfshirë edhe vaksinën e Human Papilloma Virusit (HPV) e cila filloi që nga vitet 1990, fillimisht në Australi. HPV është një virus tumoral i ADN-së i familjes Papillomaviridae seksualisht i transmetueshëm i cili infekton qelizat bazale të epitelit, duke provokuar përhapje të pakontrolluar të qelizave, mutacione dhe në fund të fundit sëmundje kanceroze. Ai transmetohet përmes kontaktit seksual por gjithashtu transmetohet edhe përmes kontaktit lëkuror. Mund të prekë pjesë të ndryshme të trupit e kryesisht mund të ndikojë në organet gjenitale, duke përfshirë vulvën, vaginën, qafën e mitrës, penisin, skrotumin, si dhe

rektumin dhe anusin. Pra, virusi i HPV-së mund të shkaktojë sëmundje kanceroze tek të dy gjinitë, sidomos kancerin e qafës së mitrës tek gratë i cili është kanceri i katër më i shpeshtë në nivel global. (1,2) Vaksina e HPV-së është vendosur për herë të parë në kalendarin e rregullt të vaksinimit në Kosovë në vitin 2024, fillimisht vetëm për vajzat dhe gjatë vitit 2025 për dy gjinitë e nxënësve të klasëve të 6-ta. Duke e konsideruar se në Kosovë, vaksina e HPV-së ishte një "vaksinë e re", dhe në anën tjetër përvojën e popullatës dhe dezinformatat për vaksinat e pandemisë COVID-19, roli i familjarëve dhe prindërve është poashtu i rëndësishëm për shkallën e vaksinimit. Dezinformatat në lidhje me vaksinat jo rrallë herë ka ndikuar në rënien e shkallës së vaksinimit e sipasoj

rritjen e rasteve të sëmundjeve vaksinë-parandaluese pas një periudhe të caktuar kohore (3,4). Për më shumë, është shumë e rëndësishme bashkëpunimi i ngushtë i stafit mjekësor me popullatën në mënyrë që informata të jetë e saktë dhe vetëm nga profesionistët shëndetësor. Sipas të dhënave, vetëm 70% ishte shkalla e vaksinimit të vajzave me vaksinën e HPV-së në Komunën e Prizrenit gjatë vitit 2024, pavarisht përpjekjeve maksimale të stafit shëndetësor. (5-7) Prandaj, qëllimi i këtij studimi ka qenë të vlerësohet perceptimi i prindërve rreth imunizimit të fëmijëve të tyre me vaksinën e HPV-së në Komunën e Prizrenit.

METODOLOGJIA

Ky është një hulumtim cross-sectional. Pjesëmarrës në këtë studim ishin prindër të të dy gjinive të fëmijëve të klasëve të 6-ta, që ishin në procesin e vaksinimit sipas kalendarit të rregullt të vaksinimit në Republikën e Kosovës dhe që ishin vizitë në Qendrën e Mjeksisë Familjare në Prizren. Pytësori i strukturuar duke përfshirë të dhëna socio-demografike (gjininë, moshën, edukimin e prindërve), dhe perceptimin e tyre rreth vaksinimit me HPV u përdorë për të grumbulluar të dhënat. Të dhënat e grumbulluara u përpunuar dhe analizun përmes programit SPSS v.26, dhe u paraqitën me tabela dhe grafikone përkatëse. Poashtu, të gjitha procedurat etike dhe të konfidencialitetit u zbatuan në këtë hulumtim.

REZULTATET

Në hulumtimin tonë janë përfshirë 100 prindër të fëmijëve në moshën e vaksinimit sipas kalendarit të rregullt të vaksinimit në Kosovë. Për më shumë, 60% e prindërve ishin femra, derisa moshja mesatare ishte 32.4 vjeç. 82% e të anketuarve jetonin në vendbanim urban, dhe ishin të nacionalitetit shqiptar, dhe se 39% e tyre kishin të përfunduar studimet universitare, tabela 1.

Tabela 1. Të dhënat sociodemografike të prindërve

	Perqindja (%)
Gjinia e prindërve	
Mashkull	40.0
Femer	60.0
Moshja e prindërve	
Mean (SD)	32.47 (3.78)
Gjinia e fëmijëve	
Mashkull	41.0
Femër	54.0
Dy gjinitë	5.0
Vendbanimi	
Urban	82.0
Rural	18.0
Nacionaliteti	
Shqiptar	82.0
Turq	10.0
Boshnjak	8.0
Edukimi i prindërve	
Fillor	15.0
I mesem	46.0
Universitar	39.0

Sa i përketë perceptimit të prindërve në lidhje me vaksinimin, 85% e tyre deklaruan se besimi fetur nuk ndikon në vaksinimin e fëmijëve të tyre. Për më shumë, vetëm 40% deklaruan se kanë njohuri për vaksinën e HPV-së. Shkolla dhe rrjetet social kanë qenë burimi kryesor i marrjes së informatave të para për këtë vaksinë, përkatësisht 39% respektivisht 18%. Vetëm rreth 40% e tyre kanë deklaruar se ndihen shumë të sigurt (9%) apo disi të sigurt (31%) për vaksinën e HPV-së. Derisa vetëm 18% e tyre deklaruan se fëmijët e tyre mund të jenë në rrezik për sëmundje në rast të mos-marrjes së kësaj vaksine, tabela 2. Tabela 2. Perceptimi i prindërve rreth vaksinimit

Dallimi në mes të grupeve është analizuar përmes Hi2-testit. Rezultatet tona tregojnë dallime signifikante në mes të nivelit të shkollimit sa i përketë njohurive për mbrojtjen e vaksinave për sëmundjet përkatëse, $\chi^2=21.454$, $p=0.000$, dhe informimin e mëhershëm për rëndësinë e kësaj vaksine $\chi^2=34.139$, $p=0.000$. Sa i përketë se a mendoni se fëmija juaj është në rrezik për t'u prekur nga infeksione që parandalohen me vaksinën HPV, rezultohet dallim signifikant në mes të variablës së vendbanimit; $\chi^2=6.490$, $p=0.039$. Nuk u gjet ndonjë dallim signifikant në mes variablës së gjinisë dhe perceptimit

të prindërve në lidhje me vaksinimin, tabela 3. Tabela 3. Dallimet në përceptim sipas gjinisë, shkollimit dhe vendbanimit

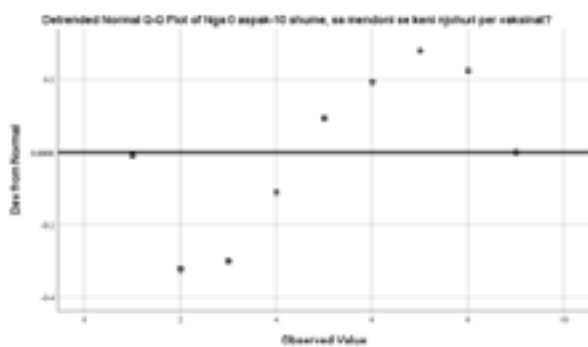
Gjinia e prindërve		Shkollimi i prindërve			Vendbanimi i prindërve	
Femër	Mashkull	Fillor	I mesëm	Universitar	Urban	Rural
60.0	40.0	15.0	46.0	39.0	82.0	18.0
A e dini nga cilat sëmundje mbrohen nga ajo?						
$\chi^2=1.648$, p=0.199		$\chi^2=21.454$, p=0.000			$\chi^2=.027$, p=0.87	
A jeni informuar më parë për rëndësinë e kësaj vaksine?						
$\chi^2=.338$, p=0.561		$\chi^2=34.139$, p=0.000			$\chi^2=.040$, p=0.841	
A i kanë marrë fëmijët tuaj vaksinat e tjera sipas kalendarit të rregullt të vaksinimit?						
$\chi^2=1.463$, p=0.841		$\chi^2=3.003$, p=0.557			$\chi^2=3.94$, p=0.139	
A i keni vaksinuar fëmijët tuaj me këtë vaksinë?						
$\chi^2=.015$, p=0.903		$\chi^2=3.655$, p=0.161			$\chi^2=.261$, p=0.609	
Sa të sigurt ndiheni për efektet anësore të vaksinës HPV?						
$\chi^2=2.849$, p=0.416		$\chi^2=9.202$, p=0.163			$\chi^2=2.153$, p=0.541	
A mendoni se fëmija juaj është në rrezik për t'u prekur nga infeksione që parandalohen me vaksinën HPV?						
$\chi^2=1.786$, p=0.409		$\chi^2=7.647$, p=0.105			$\chi^2=6.490$, p=0.039	

Testi i normalitetit Kolmogorov-Smirnova tregon se të dhënat kanë shpërndarje jonormale sa i përket pyetjes për Vet-vlerësimi për njohuri për vaksinim (0; aspak-10; shumë), p=0.00, tabela 4 dhe grafikoni 1.

Tabela 4. Testi i normaliteti për Vet-vlerësimin për njohuri për vaksinim (0-10) nga prindërit

Tests of Normality			
Kolmogorov-Smirnova			
	Statistic	df	Sig.
Vet-vlerësimi për njohuri për vaksinim (0-10)	0.189	100	0.000
Lilliefors Significance Correction			

Grafikoni 1. Testi i normalitetit



Analiza Spearman's Rank Correlation Coefficient në mes të njohurive të vet-vlerësuar nga prindërit dhe moshës së tyre ka një korelacion negativ signifikant; $r=-.197$, $p=0.049$, që nënkupton me rritjen e moshës së prindërve, ulen njohurit e tyre (sipas vet-raportimit). Derisa, korelacion signifikant edhe më i fort ka rezultuar në mes të njohurive të vet-raportuar dhe nivelit të shkollimit, $r=0.681$, $p=0.000$, që nënkupton sa më i lartë të jetë niveli i shkollimit aq më i lartë është edhe shkalla e vet-raportuar për njohuri të vaksinimit. Derisa, largësia nga qendra e vaksinimit nuk ka ndonjë korelacion signifikant me shkallën e vet-raportimit të njohurive; $p=0.193$, tabela 5.

Tabela 5. Korelacioni Spearman në për njohurit e prindërve rreth vaksinimit

Spearman's Rank Correlation Coefficient				
		Mosha e prindërve	Shkollimi i prindërve	Largësia e qendrës së vaksinimit?
Nga 0; aspak-10; shumë, sa mendoni se keni njohuri për vaksinat?	Correlation Coefficient	-.197*	.681**	-0.131
	Sig. (2-tailed)	0.049	0.000	0.193
	N	100	100	100
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).				
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).				

DISKUTIMI

Hulumtimi ynë konfirmon se bashkëpunimi me prindër është mjaft i rëndësishëm dhe një hallkë pazëvendësueshme për zbatimin e plotë të imunizimit tek fëmijët. Për më shumë, rezultatet tona tregojnë edhe për rëndësinë e informimit të prindërve në lidhje me administrimit më të sukseshëm të vaksinimit, duke përfshirë edhe vaksinën HPV.

Hulumtimi ynë nuk tregon se ka nuk dallime të besueshme sa i përketë njohurive në mes të prindërve të gjinisë mashkull dhe femër. Një studim i realizur me mbi 900 prindër në Kinë, ka rezultuar se prindërit e gjinisë femrore kishin qasje më pozitive ndaj vaksinës HPV kundrejt prindërve meshkuj (3.74 vs 2.80, $p < 0.001$). Për më shumë, ky studim rezultoi se prindërit-femër kanë njohuri më pak se prindërit meshkuj në lidhje me këtë vaksinë dhe se prindër më në moshë kishin njohuri më të madhe për vaksinën e HPV-së sesa prindërit më të rinj. (8)

Studimi ynë, konfirmon se pothuajse gjysma e prindërve kanë raportuar se nuk kanë informata të mjaftueshme në lidhje me vaksinën e HPV-së. Një studim tjetër ka analizuar vendim-marrjen e prindërve për imunizimin e fëmijëve të tyre me vaksinën e HPV-së. Hulumtimi konfirmon se prindërit duhet të jenë të informuar dhe të kenë njohuri të mjaftueshme për rolin dhe efektin e vaksinës HPV-së për implementimin e sukseshëm, dhe njëkohësisht për kontributin aktiv në shëndetin publik të popullatës. (9)

Shumë studime të tjera kanë identifikuar boshllëqe të konsiderueshme në njohuritë e prindërve lidhur me vaksinën kundër HPV. Këto boshllëqe përfshijnë mungesën e informacionit mbi rëndësinë e vaksinës në parandalimin e kancerit të qafës së mitrës dhe infeksioneve të tjera të shkaktuara nga HPV, paqartësi mbi moshën dhe kohën optimale për vaksinimin, si dhe keqkuptime rreth sigurisë dhe efikasitetit të saj duke i përfshirë edhe mungesën e informatave mbi efektet minimale anësore. Kjo mungesë e njohurive shpesh ndikon negativisht në qëndrimet dhe vendimet e prindërve për të vaksinuar fëmijët e tyre, duke paraqitur një pengesë për administrimin më të gjerë të vaksinimit. (10, 11)

Rezultatet e studimit tonë tregojnë se ekziston një mungesë e konsiderueshme e njohurive tek prindërit lidhur me vaksinën HPV. Këto gjetje janë në përputhje me studime të ngjashme, të cilat gjithashtu theksojnë ndikimin mungesës së informatave në vendimmarrjen prindërore për vaksinimin e fëmijëve të tyre. Mungesa e njohurive mund të shpjegojë hezitimin për vaksinim dhe mbulimin e ulët në popullatë. Megjithatë, duke qenë se ky hulumtim është një hulumtim cross-sectional, ai nuk mund të përcaktojë marrëdhënie shkak-pasojë, prandaj rekomandohet edhe studime të mëtejshme longitudinale për të vlerësuar sesi ndryshimet në njohuri ndikojnë në sjelljen ndaj vaksinimit. Rezultatet theksojnë nevojën për fushata informuese të fokusuara, të mbështetura nga

evidenca shkencore dhe të përshtatura sipas kontekstit kulturor të komuniteteve përkatëse.

PËRFUNDIMI

Hulumtimi ynë përfundon se rreth gjysma e prindërve nuk kanë njohuri për vaksinën e HPV-sëm përkatësisht më shumë se gjysma e tyre ndihen se nuk kanë informata të mjaftueshme apo ndihen aspak të sigurt në lidhje me efektet anësore të vaksinës HPV. Për më shumë, studimi ynë konfirmon se edukimi i prindërve ka një lidhshmëri të rëndësishme në lidhje me njohurit e prindërve me vaksinën e HPV-së.

REFERENCAT

- Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28846281.
- Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*. 2024 Apr 26;16(5):680. doi: 10.3390/v16050680. PMID: 38793561; PMCID: PMC1125882.
- Wolf J, Kist LF, Pereira SB, Quessada MA, Petek H, Pille A, Maccari JG, Mutlaq MP, Nasi LA. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol*. 2024 May;34(3):e2537. doi: 10.1002/rmv.2537. PMID: 38666757.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028. PMID: 33553082; PMCID: PMC7855977.
- Ajana B, Engstler E, Ismail A, Kousta M. Perceptions and attitudes towards Covid-19 vaccines: narratives from members of the UK public. *Z Gesundh Wiss*. 2022 Jun 30:1-17. doi: 10.1007/s10389-022-01728-w. Epub ahead of print. PMID: 35789880; PMCID: PMC9244123.
- Aedh AI. Parents' Attitudes, Their Acceptance of the COVID-19 Vaccines for Children and the Contributing Factors in Najran, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Survey. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 6;10(8):1264. doi: 10.3390/vaccines10081264. PMID: 36016152; PMCID: PMC9414087.
- Instituti Kombëtar i Shëndetësisë Publike të Kosovës. *Vaksinat HPV - 2024*.

8. Zhou M, Qu S, Zhao L, Campy KS, Wang S. Parental perceptions of human papillomavirus vaccination in central China: the moderating role of socioeconomic factors. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1688-1696. doi: 10.1080/21645515.2018.1547605. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30427755; PMCID: PMC6746499.
9. Krawczyk A, Perez S, King L, Vivion M, Dubé E, Rosberger Z. Parents' decision-making about the human papillomavirus vaccine for their daughters: II. Qualitative results. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(2):330-6. doi: 10.4161/21645515.2014.980708. PMID: 25692507; PMCID: PMC4514412.
10. Schwartz BI, Maccani M, Bansal S, Gannon M. Parental perceptions of the HPV vaccine for prevention of anogenital and oropharyngeal cancers. *Vaccine X.* 2023 Apr 2;14:100298. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100298. PMID: 37113741; PMCID: PMC10126902.
11. Gilkey M.B., Calo W.A., Marciniak M.W., Brewer N.T. Parents who refuse or delay HPV vaccine: differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(3):680-686. doi: 10.1080/21645515.2016.1247134. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

ANALYSIS ON THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VARICELLA FROM 2019 TO 2024 IN THE REGION OF TETOVA, NORTH MACEDONIA

A.Hiseni Skenderi¹, N.Skenderi^{1,2}, N.Elezi¹, R.Saiti¹

¹Faculty of Medical sciences – University of Tetova , North Macedonia

²Center for public health Tetovo, North Macedonia

*Corresponding Author: e-mail: arta.hiseni@unite.edu.mk

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 281-284

ABSTRACT

Introduction and objective: Varicella (chickenpox) remains one of the most common vaccine-preventable diseases affecting children and young adults in North Macedonia. Understanding its epidemiological distribution is essential for targeted public health interventions, particularly in regions like Tetovo with a mixed urban-rural population. This study aims to describe the epidemiological characteristics of varicella and analyze its distribution in Tetovo by age, sex, and residence from 2019 to 2024.

Methods: A retrospective analysis was conducted using reported varicella cases from the administrative database of the Center for Public Health in Tetovo. The study included all confirmed cases reported through the routine surveillance system during 2019–2024. Data were stratified by age (<6, 7–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60+), sex (male/female), and place of residence (urban/rural).

Results: A total of 1,584 varicella cases were reported. The highest incidence occurred among children aged 7–14 years, accounting for 50.69% of all cases. Males made up 50.88% of reported cases. Rural residents represented 55.69% of total cases, while 44.31% lived in urban areas. Seasonal peaks were observed during late winter and spring.

Conclusion: Varicella primarily affects school-aged children in the Tetovo region, with minor differences by sex and higher incidence in rural areas. These findings support the need for targeted awareness campaigns and suggest consideration of routine varicella vaccination in national immunization programs.

Keywords: Varicella, Vaccination, Incidence, Seasonal variation.

INTRODUCTION

Varicella, commonly known as chickenpox, is an acute, highly contagious disease caused by the varicella-zoster virus (VZV), a member of the herpesvirus family. It predominantly affects children and typically presents with fever, malaise, and a characteristic vesicular rash. While usually self-limited in healthy children, complications can arise, especially in adults, neonates,

and immunocompromised individuals, including pneumonia, encephalitis, and secondary bacterial infections.

Globally, the epidemiology of varicella has shown regional variability depending on climate, population density, vaccination coverage, and public health policies. In temperate climates, such as in North Macedonia, varicella tends to be endemic with periodic seasonal

peaks, especially in late winter and spring. In regions where vaccination is not part of routine immunization, like parts of the Balkans, varicella continues to cause significant morbidity, leading to school absenteeism and occasional hospitalization.

Despite being a vaccine-preventable disease, varicella vaccination is not yet universally implemented in North Macedonia. Consequently, continuous surveillance is crucial for understanding its burden and guiding potential policy changes. Tetovo, with its unique demographic composition and urban-rural mix, offers an important setting to observe trends in varicella transmission and burden. This study was undertaken to describe the epidemiological features of varicella in Tetovo over a five-year period, focusing on age, gender, residence, and seasonality, thereby supporting evidence-based decisions on prevention strategies and resource allocation.

METHODS

This study employed a retrospective descriptive design to analyze varicella epidemiology in the Tetovo region. Varicella case data were collected from the official records of the Center for Public Health in Tetovo, covering a period from January 2019 to June 2024. The dataset comprised reported confirmed cases, which were systematically categorized by key demographic and temporal variables.

The following variables were extracted and analyzed:

Age groups: Cases were stratified into nine categories to capture age-specific incidence trends: <6 years, 7–9 years, 10–14 years, 15–19 years, 20–29 years, 30–39 years, 40–49 years, 50–59 years, and 60 years and older. This allowed detailed analysis of the age distribution and identification of high-risk groups.

Sex: Cases were classified as male or female to examine potential sex-based differences in varicella occurrence.

Residence: To assess geographical distribution and disparities, cases were divided by residence type – urban versus rural areas within the Tetovo region.

Time of year: Seasonal patterns were analyzed by grouping cases according to the calendar quarters and months to identify any temporal trends or peak periods in varicella incidence.

Data were analyzed using Excel and SPSS (v26.0). Descriptive statistics and graphical visualizations were

used to summarize findings.

RESULTS

The data collected over a span of five and a half years provides valuable insights into the epidemiological patterns of varicella in the Tetovo region. This section outlines a comprehensive breakdown of the incidence and distribution of cases based on key demographic and environmental factors. By analyzing case counts by year, age group, gender, place of residence, and seasonal variation, the study identifies vulnerable population groups and temporal trends in disease transmission.

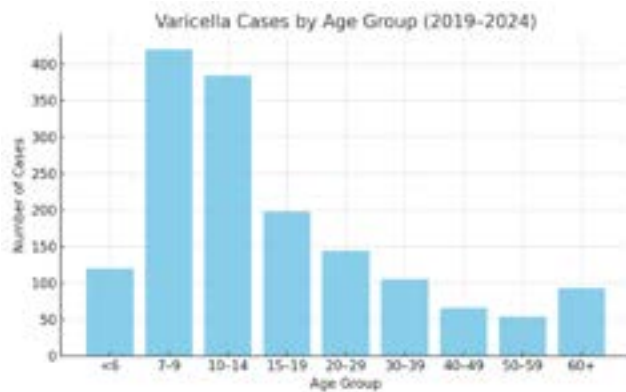
These results are crucial for public health planning as they shed light on which segments of the population are most affected, and when the disease is most prevalent. Particular attention is paid to school-aged children, who appear to represent a substantial proportion of infections. The gender-based data, although nearly balanced, are still important for confirming consistency with global epidemiological patterns. The urban-rural comparison further reveals disparities in incidence, possibly linked to differing healthcare access, vaccination uptake, or community awareness.

Seasonality is also examined to understand how climate and social behavior (such as school attendance or indoor crowding) may influence transmission. Overall, the results presented here provide a solid foundation for recommending specific vaccination strategies and designing targeted awareness campaigns in the Tetovo region.

3.1 Overall Incidence

Year	Number of Cases
2019	265
2020	210
2021	175
2022	270
2023	378
2024*	286
Total	1584

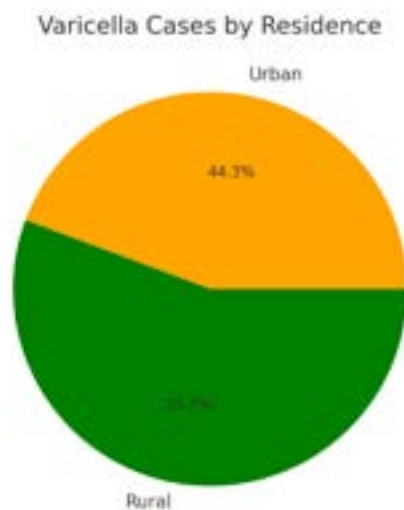
3.2 Age Group Distribution



3.3 Gender Distribution

Gender	Number of Cases	Percentage (%)
Male	806	50.88%
Female	778	49.12%
Total	1,584	100%

3.4 Urban vs Rural Distribution



3.5 Seasonal Trends



DISCUSSION

The findings show that varicella remains a significant public health concern in Tetovo, especially among school-aged children. The male-to-female ratio is almost equal, consistent with global patterns. However, the slightly higher rural incidence may reflect differences in healthcare access, hygiene, and vaccination awareness.

Seasonality is evident, with peaks during colder months, suggesting that school contact and indoor crowding may play roles in transmission. The COVID-19 pandemic years (2020–2021) showed a temporary decline in cases, possibly due to lockdowns and reduced social interaction.

CONCLUSION

This epidemiological study provides valuable insight into the burden of varicella in the Tetovo region over recent years. The data clearly indicate that varicella infection is most prevalent among children aged 7 to 14 years, consistent with global trends where school-aged children are the primary affected group. Moreover, the higher incidence observed in rural areas suggests disparities in healthcare access, vaccination coverage, and public health education between urban and rural populations. The seasonal peaks identified point to predictable patterns that can be leveraged for more effective prevention and control measures. Given the morbidity associated with varicella and its potential complications, particularly in children and vulnerable populations, the evidence strongly supports the introduction of routine varicella vaccination as part of the national immunization program. Incorporating vaccination would reduce disease transmission, lessen healthcare burdens, and protect at-risk groups. Additionally, targeted public health interventions focused on rural communities and school settings are essential to bridge gaps in awareness and access.

RECOMMENDATIONS

- **Implement Routine Vaccination:** Authorities should prioritize adding varicella vaccination to the national immunization schedule to ensure widespread, equitable protection. Vaccination programs have demonstrated significant success in reducing incidence and complications worldwide.
- **School-Based Awareness Campaigns:** Educational initiatives in schools can increase knowledge about

varicella transmission, symptoms, and prevention, empowering children and parents to take timely preventive actions. Such campaigns should be culturally sensitive and tailored to local contexts.

- Enhance Rural Healthcare Services: Improving healthcare infrastructure, staffing, and reporting mechanisms in rural areas is critical. Strengthening surveillance systems will enable more accurate tracking of varicella cases and timely public health responses. Outreach programs can help overcome barriers related to distance, transportation, and healthcare literacy.
- Seasonal Monitoring and Preparedness: Health authorities should establish routine seasonal surveillance of varicella cases to anticipate outbreaks. This allows for proactive deployment of resources, public messaging, and, if necessary, targeted vaccination efforts before seasonal peaks.
- Community Engagement: Collaboration with community leaders and local organizations can facilitate dissemination of information and improve vaccine acceptance, especially in rural or underserved populations.
- Further Research: Continued epidemiological studies are recommended to monitor varicella trends post-vaccination implementation, evaluate vaccine effectiveness, and identify any emerging challenges.

REFERENCES

1. Marin M, et al. Prevention of varicella: recommendations of the ACIP. *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
2. WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265-87.
3. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(3):361-81.
4. Lopez AS, et al. Varicella-related hospitalizations in the US, 2000-2006. *J Infect Dis*. 2011;204(3):383-9.
5. ECDC. Varicella surveillance in Europe. Stockholm: ECDC; 2020.
6. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368(9544):1365-76.
7. Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination. *Vaccine*. 2005;23(25):3349-55.
8. Chaves SS, et al. Safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*. 2007;119(1):e22-30.
9. Seward JF, et al. Contagiousness of varicella. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e238-42.
10. Kuter B, et al. Ten year follow-up of varicella vaccine recipients. *Pediatrics*. 2004;114(2):e354-61.

THE IMPORTANCE OF EARLY PALLIATIVE CARE IN GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES

Lazo Jordanovski, Jovanka Jakimovska, Lidija Veterovska Miljkovic, Lidija Pavleska

PHI Specialized hospital for geriatric and palliative medicine 13 November Skopje

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 285-289

ABSTRACT

Gastrointestinal malignancies are a common cause of morbidity and mortality. They are most often detected at an advanced stage, making their treatment difficult. Patients with gastrointestinal malignancies may have varying functional abilities at the time of diagnosis. Whether to start with specific oncological therapy or initiate palliative care early in the treatment depends on the malignant disease, the expected survival from the malignancy, as well as the functional status of the patient.

Methods: We conducted a systematic review of the most common malignancies of the gastrointestinal system. At the same time, we examined the functional ability scales of the patients and which type of therapy (oncological or palliative) would be of the greatest benefit to the patient, i.e. the patient would have a better quality of life.

Key words: palliative care, Patient performance status, gastrointestinal malignancies

INTRODUCTION

Gastrointestinal (GI) cancers are a major cause of morbidity and mortality worldwide, resulting in over 4.8 million new cases and 3.4 million deaths in 2020 alone [1]. Due to their frequency, these malignant diseases affect the healthcare system and represent a major health challenge. The five most common malignancies in the gastrointestinal (GI) system, based on global incidence and mortality data, are: Colorectal cancer, Stomach (gastric) cancer, Liver cancer, Esophageal cancer, Pancreatic cancer [1]. Many hospitals, cancer centers, and clinics use standard criteria to measure how the disease affects a patient's daily living abilities, known as the patient's performance status. The most commonly used are the ECOG Performance Status Scale and the Karnofsky Performance Status Scale. They describe a patient's functioning level in terms of their ability to care for themselves, daily activity, and physical ability (walking, working, etc.). The most commonly used classification of malignant diseases is the TNM classification, in which T

indicates the size of the tumor, N indicates the presence or absence of metastases in regional lymph nodes, and M indicates the presence or absence of distant metastases [2]. The TNM system helps to establish the anatomic extent of the disease, and the combination of the 3 factors can define the overall tumor stage [2]. This method allows for simplification, with cancers staged from I-IV, with stage IV being the most severe stage. Stage 0 indicates carcinoma in situ, which is not considered cancerous but may become cancer. A simplified version of cancer staging and its relation to TNM classification is listed below: Stage 0 - Indicates carcinoma in situ. Tis, N0, M0. Stage I - Localized cancer. T1-T2, N0, M0. Stage II - Locally advanced cancer, early stages. T1-T2, N1, M0. Stage III - Locally advanced cancer, late stages. T1-T4, N2-N3, M0. Stage IV - Metastatic cancer. T1-T4, N1-N3, M1 [2].

Five year survival in gastrointestinal malignancies

Five-year survival is different for each malignancy and depends on the stage, at which the malignant disease

is detected, the available drugs to treat the underlying disease, the functional ability of the patient with the malignancy. We reviewed the five most common malignant diseases of the gastrointestinal system listed above.

Colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) is the third leading cause of cancer-related death [3]. Treatment depends on the stage and location of the cancer and treatment usually consists of: surgery, chemotherapy (adjuvant (after surgery) or neoadjuvant (before surgery) therapy, and for advanced/metastatic disease [4]), radiation therapy, targeted therapy (drugs like bevacizumab, cetuximab, and new agents targeting specific mutations (e.g., KRAS-G12C, HER2) are increasingly used for advanced disease [4]), immunotherapy (Immune checkpoint inhibitors are effective in tumors with high microsatellite instability (MSI-H) or mismatch repair deficiency (dMMR)) . Five year survival in patients with colorectal cancer is closely tied to the stage at diagnosis. 5-year survival by stages was 94.7% in stage I, 88.4% in stage II, 74.3% in stage III and 31.5% in stage IV [5].

Gastric cancer

Gastric cancer is the fifth most commonly diagnosed cancer [3]. Five year survival in patients with gastric cancer is closely tied to the stage at diagnosis and therapy. Stage I patients have maintained a five-year relative survival rate over 90%, showing negligible change between 2008 and 2022. The five-year relative survival rates for Stage II, III, and IV patients increased from 68.2%, 60.3%, and 13.8% in 2008–2012 to 85.4%, 70.2%, and 29.0% in 2018–2022, respectively [6].

Liver cancer

Liver cancer is the sixth most common cancer; its mortality rate is high due to factors like late detection and limited treatment options. The five year survival of patients with liver cancer depends on the tumor mass, the presence or absence of cirrhosis, and the presence of inflammatory liver diseases like Hepatitis. The five-year survival rate of patients after curative resection of liver (hepatocellular) carcinoma has been reported to be 30 to 50%, however the actual survival rate may be different [7].

Oesophageal cancer

Oesophageal cancer is the 11th most commonly diagnosed cancer and the 7th most common cause of cancer death worldwide, leading to 445,000 deaths in 2022[8].

Oesophageal cancer have 5-year survival rate of less than 25% [9].

Pancreatic cancer

The 5-year survival rate for pancreatic cancer remains low compared to other cancers but has shown incremental improvements in recent years. Actual 5-year survival for pancreatic cancer increased from 0.9% in 1975 to 4.2% in 2011 in patients of all stages, while in surgically resected patients, it rose from 1.5% to 17.4% [10].

Palliative care and gastrointestinal malignancies

The World Health Organization characterizes palliative care as a form of specialized medical care that aims to optimize the quality of life (QoL) and alleviate the suffering of patients. Palliative care achieves that through early identification and treatment of symptoms, along with managing those that prove refractory [11]. Patients with gastrointestinal malignancies have several symptoms that affect their QoL like: constipation, nausea, vomiting, bowel obstructions, ascites and bleeds. Constipation can be managed with non-pharmacological approaches and with medications as tolerated by the patient. Nausea and vomiting can be addressed simultaneously with anti-emetics and by fixing the underlying cause where possible. Ascites can be acted upon early to prevent burdensome symptoms from developing through the use of diuretics but eventually may require more interventional techniques if and when the ascites become resistant. Gastrointestinal bleeds can in some cases come without warning and be catastrophic; other bleeds may come on gradually, allowing for medical treatment or interventions to control them. A multi-disciplinary approach will benefit the patient and their family in obtaining good symptom management and treatments that respects the patient's values [12].

Patient performance status and oncological treatment

Patient performance status represents a functional assessment of self-care of a patient with malignancy. Performance status (PS) is an independent prognostic indicator and has a key role in the decision for treatment of malignant disease as well as its outcome. PS is individual, for patients with the same malignant disease even for patients who have the same stage of malignant disease it may be different. Many clinical decisions are based on PS and it should be determined before starting a particular therapy whether it will have a benefit in improving the patient's quality of life. Most commonly used are Karnofsky Performance Status Scale (KPS) and ECOG

(Eastern Cooperative Oncology Group) performance status scale. KPS score was first introduced by Karnofsky et al. in 1948 in patients receiving chemotherapy for lung cancer [13]. ECOG was first developed in 1960, and is considered simple tool to use in daily clinical practice [14]. These two most commonly used scales for PS assess the ability of patients with malignancy to function independently. The Karnofsky Performance Status Scale uses a score of 0-100, where 100 present a completely independent patient, while the ECOG Performance Status Scale uses a score of 0-5, where 0 is for patient who is fully active and able to carry on all pre-disease performance without restriction. Therefore, an ECOG Performance Status of 0 is equivalent to a Karnofsky Performance Status of 90-100, an ECOG Performance Status of 1 is equivalent to a Karnofsky Performance Status of 80-90, an ECOG Performance Status of 2 is equivalent to a Karnofsky Performance Status of 50-60, an ECOG Performance Status of 3 is equivalent to a Karnofsky Performance Status of 30-40, an ECOG Performance Status of 4 is equivalent to a Karnofsky Performance Status of 10-20, and an ECOG Performance Status of 5 is equivalent to a Karnofsky Performance Status of 0. In the context of treatment of malignancy, patients with an ECOG of 0 or 1 generally indicate that the patient is eligible for most standard treatments, as they are either fully active or limited to strenuous activities. Patients with ECOG 2 may also be considered for certain therapies, but their ability to tolerate treatment may be reduced. Patients with ECOG 3 or 4 usually indicate significant limitations in daily activities and self-care, and these patients may not be candidates for aggressive therapies.

When to start oncological treatment in gastrointestinal malignancies?

Whether a patient with gastrointestinal malignancy will be treated with ontological medications depends on many factors. The first factor is the malignant disease itself. The stage at which it is detected and the 5-year survival rate plays a major role in the type of treatment. In almost all malignant diseases of the gastrointestinal system, if detected early, surgical treatment is possible. From the above mentioned, these are malignant diseases in stage I or II. These are malignant diseases with local metastases, without distant metastases. These patients are most often with a good performance status ECOG 0 or 1, which means that they are functionally independent of other people. In patients with malignant disease of stages I or II, but with ECOG 2, must be considered

less intensive or modified oncological protocols because patients are in need for more assistance and frequent medical care. Patients in stage III or IV are patients with present distant metastases. Depending on their location, metastases themselves significantly reduce the functional performance status of the patient and these are patients with ECOG 3 or 4. These patients are typically not candidates for full oncologic therapy due to this poor functional performance status and higher risk of treatment related complications.

Metastases in patients with colorectal carcinoma are most often in the liver (50%), lungs, peritoneum, distant lymph nodes, bones, brain. The most common sites of metastasis of gastric cancer were liver (in 48%), peritoneum (32%), lung (15%), and bone (12%). Metastases to the lung, nervous system, and bone were more frequent in cardia cancer and men, whereas non-cardia cancer more frequently metastasized within the peritoneum [15]. Liver cancer commonly metastasizes to lungs, lymph nodes, adrenal gland and bones, including the skull. The overall prognosis of patients with metastatic liver cancer is poor [16]. In oesophageal cancer, the most common metastatic locations were liver (56%), distant lymph nodes (53%) and lung (50%)[17]. Liver is the most common site of distant metastases in pancreatic cancer, but the cancer cells can also metastasize to other distant organs like the lungs, brain, bone, adrenal glands, and peritoneum [18].

When to start palliative care in gastrointestinal malignancies?

Gastrointestinal tract malignancies are most often detected in later stages when distant metastases are already present. This reduces the functional performance status of patients Therefore; palliative care should be initialed early in the treatment of patients. Patients with a functional performance status of ECOG 3 or 4 are better off having only palliative care, not receiving specific oncology therapy because it will worsen the patients' quality of life, and that is the main goal of palliative care - improving the quality of life. Depending on the malignant disease, palliative care alone may be more beneficial in patients with functional status ECOG 2. ECOG 2 is patient who ambulatory can be treated, patient who can have self care by himself, patient who is unable to work and have less than 50%waking hours up.

In palliative care are used medications that will improve patients' symptoms and thereby improve their quality of life. First-line antiemetics for nausea and vomiting

include metoclopramide and haloperidol [19]. Commonly used oral medications for constipation are Docusate and Senna[20]. Also Bisacodyl and Suppositories/Enemas can be used for constipation as a suppository or orally. Steroids are used in treatment of bowel obstruction. They can decrease peritumoral edema in addition to gut wall inflammation. In doing so, the mass effect on the gut is decreased and may help restore the patency of the bowel. Additionally, by decreasing inflammation in the gut wall, there is decreased release of vasoactive intestinal peptide (VIP) and other inflammatory mediators. VIP, released by the mucosa under a hypertensive state, causes further electrolyte and water secretion into the gut upstream of the obstruction, which in turn causes more bowel distension and secondary nausea. Steroids have a role in breaking that cycle. Additionally, steroids have an analgesic and anti-emetic activity [21]. In palliative care, medications can be also used off-label in order to improve the patient's quality of life [22].

CONCLUSION

From all of the above, it can be concluded that therapy should be individualized. For some patients starting palliative care early, even immediately after the detection gastrointestinal malignancy, is of great importance because palliative care, unlike oncological therapy, may not prolong the patient's life, can improve their quality of life, which is of great importance for the patient. The multidisciplinary approach offered by palliative care (doctor, nurse, social worker) helps the patient and his family during the treatment, as well as after the patient's death, providing support to the family.

REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/>
2. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
3. Almuhanha R, Al-Thoubaity F, Almalki K, Algarni N, Hamad R, Makhtoum T. Clinicopathological Characteristics and Overall 5-Year Survival of Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci (Basel)*. 2022 Aug 9;10(3):42. doi: 10.3390/medsci10030042. PMID: 35997334; PMCID: PMC9396983.
4. Kumar A, Gautam V, Sandhu A, Rawat K, Sharma A, Saha L. Current and emerging therapeutic approaches for colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg*. 2023 Apr 27;15(4):495-519. doi: 10.4240/wjgs.v15.i4.495. PMID: 37206081; PMCID: PMC10190721.
5. Hong Y, Kim J, Choi YJ, Kang JG. Clinical study of colorectal cancer operation: Survival analysis. *Korean J Clin Oncol*. 2020 Jun;16(1):3-8. doi: 10.14216/kjco.20002. Epub 2020 Jun 30. PMID: 36945303; PMCID: PMC9942716.
6. Zhang H, Yang W, Tan X, He W, Zhao L, Liu H, Li G. Long-term relative survival of patients with gastric cancer from a large-scale cohort: a period-analysis. *BMC Cancer*. 2024 Nov 18;24(1):1420. doi: 10.1186/s12885-024-13141-5. PMID: 39558281; PMCID: PMC11571998.
7. Lee JG, Kang CM, Park JS, Kim KS, Yoon DS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. The actual five-year survival rate of hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Yonsei Med J*. 2006 Feb 28;47(1):105-12. doi: 10.3349/ymj.2006.47.1.105. PMID: 16502491; PMCID: PMC2687566.
8. Global cancer statistics: A healthy population relies on population health, Natia Jokhadze MD, Arunangshu Das MBBS, Don S. Dizon MD, Volume 74 Issue 3CA: A Cancer Journal for Clinicians pages: 224-226
9. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, Gaduputi V. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol*. 2020 Apr;11(2):55-64. doi: 10.14740/wjon1254. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32284773; PMCID: PMC7141161.
10. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep*. 2020 Oct 2;10(1):16425. doi: 10.1038/s41598-020-73525-y. PMID: 33009477; PMCID: PMC7532215.
11. Teoli D, Schoo C, Kalish VB. Palliative Care. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30725798.
12. Tradounsky GE. Gastro-Intestinal Symptoms in Palliative Care Patients. *Curr Oncol*. 2024 Apr 21;31(4):2341-2352. doi: 10.3390/curroncol31040174. PMID: 38668077; PMCID: PMC11049445.
13. Karnofsky David A, Walter H, Abelmann, Lloyd F, Burchenal Craver Joseph H, The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948 Nov;1((4)):634-56.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the

- Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55
15. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(32):52307-52316. doi: 10.18632/oncotarget.10740. PMID: 27447571; PMCID: PMC5239553.
 16. Kummar S, Shafi NQ. Metastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Aug;15(5):288-94. doi: 10.1016/s0936-6555(03)00067-0. PMID: 12924460.
 17. Verstegen MH, Harker M, van de Water C, van Dieren J, Hugen N, Nagtegaal ID, Rosman C, van der Post RS. Metastatic pattern in esophageal and gastric cancer: Influenced by site and histology. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 21;26(39):6037-6046. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.6037. PMID: 33132653; PMCID: PMC7584055.
 18. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jun;132(6):931-9. doi: 10.5858/2008-132-931-MPOCRE. PMID: 18517275.
 19. Leach C. Nausea and vomiting in palliative care. *Clin Med (Lond)*. 2019 Jul;19(4):299-301. doi: 10.7861/clinmedicine.19-4-299. PMID: 31308107; PMCID: PMC6752233.
 20. Sera L, McPherson ML, Holmes HM. Commonly prescribed medications in a population of hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014 Mar;31(2):126-31. doi: 10.1177/1049909113476132. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23408370; PMCID: PMC3830696.
 21. Tradounsky, G. E. (2024). Gastro-Intestinal Symptoms in Palliative Care Patients. *Current Oncology*, 31(4), 2341-2352. <https://doi.org/10.3390/curroncol31040174>
 22. Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Off-label use in adult palliative care - more common than expected. A retrospective chart review. *Eur J Hosp Pharm*. 2022 Nov;29(6):329-335. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002554. Epub 2021 Apr 1. PMID: 36283723; PMCID: PMC9614128.

GENETIC COUNSELLING FOR PLANNING FUTURE HEALTHY FAMILIES

Maja Pejkovska Ilieva, Mirjana Kjaeva Pejkovska

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 290-295

ABSTRACT

Introduction: Genetic counselling is a well-known method for planning healthy new generations. After obtaining results, when parents are faced with having a child with genetic disorder it is then when they begin to think about the possible live threatening risks their offspring might have.

Purpose: The purpose of this article is to raise awareness of the importance of genetic counselling for planning future healthy families.

Material and methods: The latest databases on internet were used from articles published on PubMed, Scopus, in journals with international scientific board, on Publons Index Copernicus, and many other bases that are relevant to the academic community. A total of 137 articles were reviewed as well as textbooks from the country and abroad. For the writing of this article the most accurate information have been considered.

Results and Discussion: The genetic counselling can obtain three components that are crucial for the future generations. Firstly, prenatal diagnosis even before conception can give very important information especially when there are risk factors in one family. Secondly and by far even more important, is the genetic counselling during pregnancy with the help of many tests. And thirdly after the child is born postnatal screening is recommended from specialist worldwide and from Pediatric Hospitals so that an early genetic condition can be detected in newborns, enabling early medical intervention if needed.

Conclusion: As there exist media for many other information, for genetic counselling for planning healthy families a loud awareness must be taken in consideration, because as statistic shows there are still parents who are not informed for availability of the types of genetic counselling.

Key words: genetic counselling, planning, healthy families, early medical information.

INTRODUCTION

When planning a family usually couples are fulfilled with great emotions, not even wondering what the family tree can hold, and how some families are more exposed to risk of genetic anomalies compared to others. Even with that some of the patients are not informed of the meaning and of the need for genetic counselling for planning future generations.

Advances in genomic technologies have enabled in families with well-known history of autosomal recessive diseases, such as beta thalassemia, a significantly reduced incidence in many countries achieved by prenatal genetic counselling.(1)

According to the American Pregnancy Association genetic counseling is the process of determining the risk of the baby to inherit a genetically transmitted disease. Genetic counseling is organized by a team consisted of specially trained health care professionals. These professionals identify the risk for families at the present, they interpreted the information about the disorder, analyze the inheritance patterns and risk of recurrence, and reviews available options with the family. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), approximately 3% of babies born in the United States will have a birth defect. (2)

When couples plan a family, or when an individual plans

a pregnancy they are given medical history chart, where some of the genetic diseases are stated. If a couple willing to have a child, or a mother willing to become a parent by herself wishes details in the prediction of the future of her offspring, a meticulous medical history must be provided. This includes genetic diseases in the family from first, second and third degree relatives. Then the history of having miscarriages of patients under the age of 25. And the ethnicity must be taken in consideration because certain diseases such as sickle cell anemia and thalassemia are related to certain ethnic groups. (3)

Development of the technology there are possibilities of detecting whether a parent is a carrier of a certain gene that will cause the future generation a certain type of genetically transmitted disease even if they are not affected by it. That is why some authors divide these tests before pregnancy into two groups. The first group is provided for the entire population and the second is for specific anticipated screening for carriers of anticipated risk for transmission of genetic disorders. Furthermore what is important is when the woman is pregnant she must be specifically tested for the known genetically transmitted diseases and later on, once she gives birth for the medical personnel to put them under the best known possible control. The later a genetic disorder is found the complex the treatment becomes. (4)

PURPOSE

The purpose of this article is to state the importance of genetic counselling for planning future healthy families.

MATERIAL AND METHODS

For the purpose of this study, the latest databases on internet were used from articles published on PubMed, Scopus, in journals with international board, on Publons, Index Copernicus, and many other bases that are relevant to the academic community. A total of 137 articles were reviewed as well as textbooks from the country and abroad. For the writing of this article the most accurate information have been considered, in correspondence with the theme elaborated and that is the genetic counselling.

RESULTS AND DISCUSSION

From the material and methods used many interesting information were provided for the completion of this article. Genetic counselling and genetics itself are very

popular topics since they have been discovered. Besides it being able to make understand ourselves and predict our future it enables us to understand the mechanisms of inheritance.(5)

Should a person test themselves- even if they do not have any medical history of genetically transmitted diseases is a question which must be actualized because of the improvement of the human genetics alleviating the life of the patients. There are even tests that include a kit that offer future parents to test themselves at home. The newly developed tests, including at-home kits, makes it easier for the patients to obtain information whether their baby will have a genetic disorder before pregnancy. Preimplantation genetic test (PGT) is a procedure used during in vitro fertilization to screen embryos. Different types are recommended including PGT-A - for aneuploidy, PGT-M - for single gene disorder and PGT-SR - for structural chromosomal rearrangements).

Medical doctors usually recommend genetic testing if the mother or father are at a higher risk of passing on certain diseases, like cystic fibrosis for example. With the help of these screening tests, certain genetic disorders, like Tay-Sachs disease, has been decreased. (5)

A question has been risen what if the patient is not at high risk, should they check their genes before pregnancy for which their doctor or a genetic counselor can help them make a decision. Because many genetic disorders happen when someone has two malformed copies of a gene, one from each parent. Patients can have one faulty copy, and would not have symptoms of the condition, but will be a "carrier" for it. When both parents are carriers of the disorder the baby will inherit it. A saliva or blood tests are performed before pregnancy with at home kits and taken to a laboratory or the entire procedure is performed in the laboratory. The results of the tests analyze the DNA for genes that are linked to certain diseases. The newer tests, called expanded genetic carrier screenings, can also find malformed genes for more than 400 other disorders, some of which are rare and have few treatments. Information from analysis of these test state that they are accurate but are not 100% true. (6)

Ethical questions have arisen whether the parents decide to conceive besides knowing the fact they are carries of certain types of changed genes especially if both of them carry the same copy of the gene. Thus the genetic disorder obtained from both parents even though is recessive, after the conception it is dominantly inherited by the

baby. In this category it is worth to mention Schimke immunoosseous dysplasia (SIOD), since it is one of those recessively transmitted genetic disorders. The offspring have typical characterization by spondyloepiphyseal dysplasia that makes them have short height which is also proven radiographically including ovoid and mildly flattened vertebral bodies, small ilia with shallow dysplastic acetabular fossae, and small deformed capital femoral epiphyses. Huang SJ et al. and Jónsson H et al. state that nearly all affected individuals from two parents carriers of the gene have progressive steroid-resistant nephropathy, usually developing within five years of the diagnosis of growth failure and terminating with end-stage renal disease. The parents realize that something is wrong with the child when its growth is affected. These children have proven T cell deficiency that makes them more susceptible to opportunistic infection, which is their common cause of death. The diagnosis of SIOD is established with the clinical, laboratory, and radiographic features and proven in genetically developed centers worldwide showing biallelic pathogenic variants in SMARCAL1 identified on molecular genetic testing. The SIOD involves a spectrum that ranges from an infantile or severe early-onset form with a greater risk of death during childhood to a juvenile or milder later-onset form with likely survival into adulthood if renal disease is appropriately treated. Genetic counseling must be taken in consideration for SIOD is inherited in an autosomal recessive manner. If both parents are known to be heterozygous for a SMARCAL1 pathogenic variant, each sib of an affected individual has at conception a 25% chance of inheriting biallelic SMARCAL1 pathogenic variants and being affected, a 50% chance of being an asymptomatic carrier, and a 25% chance of inheriting neither of the familial SMARCAL1 pathogenic variants. Carrier testing for at-risk relatives, prenatal testing for a pregnancy at increased risk, and preimplantation genetic testing are possible if the pathogenic variants in the family are known. Here an ethical question is asked how the future parents are supposed to be educated, advised by a genetic counselor, knowing the deadly outcome of the genetically inherited disorder. The treatment modalities are unfortunately limited to the symptomatology, even with a renal transplant. (7,8)

The chart of the patient's genetic mapping is something advisable to be taken in consideration. Today having wide knowledge in many areas a team of medical specialists should advice the patients even before becoming parents to test themselves even if they feel and look healthy, to

find out whether they carry a certain gene. It will raise many emotional, ethical questions but the decision if for the future parents in consultation with the medical team to know the possibility of having a child with autosomal recessive single gene disorder or autosomal dominant single-gene disorder. Today genetic testing or screening is offered to individuals who would like to know if they are carriers of recessive disorders – such as those who plan to get pregnant or have a family history of inherited disease. The pattern of inheritance of some diseases is pretty straightforward, but for others it's more complicated.

There are many known diseases autosomal recessive single-gene disorder when both parents contribute a change in the child to develop the genetic condition such as:

- Congenital deafness;
- Cystic fibrosis;
- Beta thalassemia;
- Spinal muscular atrophy (SMA);
- Sickle-cell anemia;
- Tay-sachs disease.

If a child is born to parents who both carry the same autosomal recessive gene, they have a 25% (1 in 4) chance of inheriting the variant gene from both parents and developing the disease. In other terms they have a 50% (1 in 2) chance of inheriting one variant gene. This would make them a carrier. In other words, for a child born to a couple who both carry the variant gene (but do not have signs of disease), the expected outcome for each pregnancy is: for the child to have a 25% chance born with two normal genes (healthy), a 50% chance that the child is born with one normal and one variant gene (carrier, without disease) and a 25% chance that the child is born with two variant genes (at risk for the disease). (9-13)

There are many autosomal dominant single-gene disorder that occur when a disease is inherited from the changing of the gene of one parent. These diseases include:

- Huntington disease;
- Marfan syndrome;
- Neurofibromatosis type 1.

If the parents themselves have one of the diseases above, there's a 50% chance their children will have the genetic disorder passed to them. There are inherited diseases that in some ways are more complicated than the genes

themselves. It has been foreseen that for most diseases that “run in the family,” it takes more than inheriting just one change in a gene. Diseases and disorders with complex inheritance patterns include:

Alzheimer’s disease;

Arthritis;

Cancer;

Dementia;

Diabetes;

Heart disease;

High blood pressure;

Hyperlipidemia;

Multiple sclerosis;

Parkinson’s disease;

Spina bifida;

Thyroid disorders;

Reproductive disorders.

Carter states that the above mentioned diseases are influenced by both genes and a number of other factors, such as the patients’ environment, lifestyle and diet.

Once the patients have these types of disorders and many other they will need to talk to their doctor to determine the possible risks of triggering these genes into becoming a real illness.

That is why general doctors should be trained to recognize the symptoms of a possible disease, then to ask if the patients’ close relatives of their family tree has or had, one of the mentioned diseases above or others.

So after having findings in the medical history the doctors should recommend for the patients to make changes to their environment, lifestyle and to recommend a diet that can reduce their risk, then earlier and more frequent disease screenings and furthermore genetic counseling.

Carter explains that the genetic counselor has a function to help patients determine whether their family history and genetics will increase their risk of developing an inherited disease – as well as the extent of their risk, and depending on that risk he may recommend genetic testing, discuss the need for preventive medications and surgeries or suggest earlier and more frequent screenings and surveillance. They can also help them understand the disease risk of their immediate family members, including

their children, and offer information and support as they inform them about their possible risk factors. Sometimes patients are not even aware of the possibility of having these diseases until something initiates them like stress, infections of changes.(14)

Starting from the first trimester of pregnancy, non-invasive prenatal testing’s- NIPT are available for genetic evaluation especially if fetal ultrasound indication is confirmed. Results define pregnancy favorable outcome, or the necessity for invasive prenatal diagnosis like chorion biopsy or amniocentesis for accurate diagnose if fetus resulted with high risk variety of genetic disease.

Sometimes genetics takes its turn, but other times mutations during intrauterine development has been documented. Hassett gives example that Variola Vera virus affects both vaccinated and unvaccinated women during pregnancy who contract variola virus, the causative agent of smallpox, suffer much higher mortality rates than nonpregnants. The authors explain that this can cause such mutations that acute maternal smallpox can lead to spontaneous abortion, premature termination of pregnancy and early postnatal infant mortality. The mechanisms that can initiate abortifacient activity of smallpox, as well as the enhanced susceptibility of gestating women to lethal disease, have remained largely unexamined. Experiments in nonpregnant small animal models with this virus revealed that T helper type 1 (TH1) cytokines promote efficient resolution of these infections whereas type 2 (TH2) cytokines enhance viral pathogenesis. (15,16,17)

Even today will all the media present and artificial intelligence available but unfortunately there are still families not informed, about the possibilities offered by genetic counselling for planning healthy future families.

How to raise a child with a genetic disorder is a challenge that many parents worldwide face. That is why loud awareness must be taken for having genetic counselling as a mandatory protocol in all three periods of planning parenthood, before becoming pregnant, during pregnancy and after the child is being born.

Since genetics is a complex medical branch and since young couples are aware of the need for genetic counselling for planning a family, this article is written with the purpose for every medical staff first to be educated, then for the future parents to be educated. Sometimes the decision of terminating a pregnancy may be a tough choice, but living with the consequences of genetically anomalies

may be an ethical question that in the end besides all the advices of the doctors, the decision if of the parents to make themselves. (18)

CONCLUSION

As there exist media for many other information, for genetic counselling for planning healthy families a loud awareness must be taken in consideration, because as statistic shows there are still parents who are not informed for the possibility of three types of genetic counselling. Appropriate pre natal genetic counselling is recommended, before women become pregnant and healthcare providers should include information that are balanced and accurate. Genetic counselors should be trained to give advice, to provide psychosocial support when the woman is pregnant so that couples consider the benefits being tested and thus can make informed decisions. The medical staff is always here to diagnose, treat, rehabilitate children with genetic disorders, but the parents will carry and live with the decision they choose or not to make.

REFERENCES

- Ioannides AS. Preconception and prenatal genetic counselling. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jul;42:2-10. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.04.003. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28533154
- <https://americanpregnancy.org/getting-pregnant/genetic-counseling/>
- Joe Leigh Simpson, Svetlana Rechitsky, Anver Kuliev, Before the beginning: the genetic risk of a couple aiming to conceive, *Fertility and Sterility*, Volume 112, Issue 4, 2019, Pages 622-630, ISSN 0015-0282
- <https://www.britannica.com/science/human-genetic-disease/Genetic-testing>
- National Institutes of Health (US); Biological Sciences Curriculum Study. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2007
- <https://www.webmd.com/baby/genetic-tests-before-pregnancy>
- Huang SJ, Amendola LM, Sternen DL. Variation among DNA banking consent forms: points for clinicians to bank on. *J Community Genet*. 2022;13:389-97. [PMC free article] [PubMed]
- Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdóttir S, Zink F, Hjartarson E, Hardarson MT, Hjorleifsson KE, Eggertsson HP, Gudjonsson SA, Ward LD, Arnadóttir GA, Helgason EA, Helgason H, Gylfason A, Jonasdóttir A, Jonasdóttir A, Rafnar T, Frigge M, Stacey SN, Th Magnusson O, Thorsteinsdóttir U, Masson G, Kong A, Halldorsson BV, Helgason A, Gudbjartsson DF, Stefansson K. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature*. 2017;549:519-22. [PubMed]
- Gregg AR, Kuller JA. Human genetics and patterns of inheritance. In: Lockwood CJ, Copel JA, Dugoff L, eds. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023:chap 1.
- Jones KL, Jones MC, Campo M. Genetics, genetic counseling, and prevention. In: Jones KL, Jones MC, Campo MD, eds. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 2.
- Korf BR, Limdi NA. Principles of genetics. In: Goldman L, Cooney KA, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 27th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024:chap 31.
- Scott DA, Lee B. Patterns of genetic transmission. In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2025:chap 97.
- Sondheimer N. Patterns of single-gene inheritance. In: Cohn RD, Scherer SW, Hamosh A, eds. *Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024:chap 7.
- <https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2019/dec/what-to-do-if-an-inherited-disease-runs-in-your-family/>
- Hassett DE. Smallpox infections during pregnancy, lessons on pathogenesis from nonpregnant animal models of infection. *J Reprod Immunol*. 2003 Oct;60(1):13-24. doi: 10.1016/s0165-0378(03)00038-x. PMID: 14568674.
- Eskild A, Bruu AL, Stray-Pedersen B, Jenum P. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. *BJOG*. 2005 Dec;112(12):1620-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00764.x. PMID: 16305564.
- Fleisher G, Bolognese R. Infectious mononucleosis during gestation: report of three women and their infants studied prospectively. *Pediatr Infect Dis*. 1984 Jul-Aug;3(4):308-11. doi: 10.1097/00006454-198407000-00006. PMID: 6473132.
- Metcalfe SA. Genetic counselling, patient education, and informed decision-making in the genomic era.

Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Apr;23(2):142-149.
doi: 10.1016/j.siny.2017.11.010. Epub 2017 Dec 8. PMID:
29233487.

“ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF INGUINAL HERNIAS IN CHILDREN”

Afrim Avdajl, Astrit Bytyqi¹

¹University “Hasan Prishtina” Prishtinë

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 296-303

ABSTRACT

Introduction:Inguinal hernia is a common pediatric surgical condition, especially in male and preterm infants, with an incidence significantly higher in low birth weight populations. Most pediatric hernias are indirect, resulting from the failure of the processus vaginalis to close during development. Early identification and timely repair are critical to prevent complications such as incarceration or strangulation. Despite well-established principles, several aspects of management—including timing of surgery in preterm infants, surgical approach, and need for contralateral evaluation—remain debated.

Materials and Methods:This review synthesizes current literature to provide a comprehensive overview of pediatric inguinal hernia management. Scientific databases including PubMed, MEDLINE, and Google Scholar were searched for studies published in the last two decades. Inclusion criteria focused on articles discussing embryology, timing of repair, laparoscopic versus open approaches, surgeon expertise, and postoperative outcomes.

Discussion:While early repair is standard in most infants, emerging data support delayed repair in select preterm neonates to reduce anesthesia-related risks. Outcomes are generally superior when managed by pediatric surgical and anesthesia specialists. Laparoscopic repair, though initially controversial, now shows similar complication rates to open repair, with the added benefit of contralateral evaluation and fewer metachronous hernias.

Conclusion:Personalized, evidence-based surgical planning is essential. Minimally invasive approaches and careful timing in high-risk infants can improve outcomes. Ongoing clinical trials are expected to further refine management strategies.

Keywords:Pediatric inguinal hernia, preterm infant, laparoscopic hernia repair, surgical timing.

INTRODUCTION

Inguinal hernias are a common condition requiring surgical repair in children. Pediatric inguinal hernias are generally indirect, characterized by protrusion of intraabdominal contents through a patent processus vaginalis (PPV). The incidence of inguinal hernias is approximately 8 to 50 per 1000 live births in term infants, increasing to nearly 20% in extremely low birth weight (<1000 g) infants[1,2]The risk of an incarcerated inguinal hernia in children is estimated to be 4%, with

the highest risk (8%) noted in infants; consequently, they are commonly repaired shortly after diagnosis.[3,4] This report reviews the embryology, pathophysiology, and natural history of PPV and the contemporary evaluation and treatment of pediatric hernias, with special attention to the risks of general anesthetic in very young children. Some controversies in management of inguinal hernias include optimal timing of repair in preterm infants, who should be performing these repairs, optimal approach, need for contralateral evaluation, approach to recurrent

hernias, and management of an asymptomatic PPV identified during a nonhernia-related exploration of the abdomen.



Figure 1. Inguinal hernia in children, Source (<https://chiron.care/en/list/view.html?tid=177>)

EMBRYOLOGY AND NATURAL HISTORY OF THE PATENT PROCESSUS VAGINALIS

Complete understanding of the issues related to surgical repair of an inguinal hernia requires an understanding of the embryology and subsequent development of the processus vaginalis. In males, testicular descent involves 2 phases: intraabdominal and extraabdominal[5]. The developing testis is initially attached to the diaphragm by the craniosuspensory ligament; regression of this ligament results in transabdominal migration of the testis. Simultaneously, as the male fetus grows and the abdomen elongates, the testis is essentially anchored by the thickened gubernaculum to the dependent scrotum.[6] In the female fetus, the craniosuspensory ligament is maintained; hence, the ovary retains its dorsal (retrocoelomic or retroperitoneal) intraabdominal location. In addition, the gubernaculum does not thicken but persists as the ovarian round ligament.

During the extraabdominal phase (25–35 weeks of gestation), the testis descends through the inguinal canal, drawing with it an extension of the peritoneal lining called the processus vaginalis[7].



Figure 2. Descent of the testis, Source (<https://ditki.com/course/embryology/glossary/developmental-process/descent-of-the-testes>)

Normally, the processus vaginalis obliterates and persists as the tunica vaginalis, enveloping the testis. Both human in vitro tissue culture and rodent model studies implicate genitofemoral nerve innervation as critical for regulation of gubernacular length, as well as obliteration of the processus vaginalis[8–10]. Incomplete involution results in a PPV, which, when fluid-filled, can present clinically as a hydrocele. If the communication is large or intraabdominal pressures are high, intraabdominal structures such as bowel may herniate, resulting in an indirect inguinal hernia. In this manuscript, PPV indicates a communication between the labia/scrotum and peritoneal cavity, “hydrocele” indicates a PPV containing fluid, and “inguinal hernia” indicates a PPV containing abdominal contents.

The relation of the processus vaginalis with testicular descent is believed to explain why more than 90% of pediatric inguinal hernias occur in boys[11]. Involution of the left processus vaginalis precedes that of right, which is consistent with the observation that 60% of indirect inguinal hernias occur on the right side[12]. The prevalence of PPV is highest during infancy (as high as 47% in newborn infants and 27% in children younger than 2 years) and declines with age[13]. Congenital hydroceles, which are essentially clinically apparent PPV, usually resolve spontaneously within 18 to 24 months[14–16]. These prevalence estimates, however, have been generally

extrapolated from findings at time of exploration of the contralateral internal ring during inguinal hernia repair and possibly overestimate the true prevalence of PPV in the general population. Rowe et al reported a 64% rate of contralateral PPV identified at the time of inguinal hernia repair in infants younger than 2 months. Reported rates of contralateral PPV decrease to between 33% and 50% in children younger than 1 year and are as low as 15% by 5 years[13,17-20] Centeno-Wolf et al and Weaver et al reported the rate of asymptomatic PPV in children undergoing nonhernia-related abdominal surgeries to be 9.1% and 20%, respectively[16-21] Most patients included in the former study were older than 8 years, potentially explaining the lower point prevalence estimate in that group[17] Not all patients with an asymptomatic PPV subsequently develop an inguinal hernia. In patients undergoing an intervention for inguinal pathology, Toki et al estimated the rate of spontaneous regression of PPV after 9 months of age to range from 67% to 91%[22] Rowe et al reported that contralateral PPV obliterates in approximately 40% of patients in the first few months of life and an additional 20% in the next 2 years, and only 40% remain patent after 2 years[17] Among those with a PPV after 2 years, approximately half will develop a clinical hernia[23-25] Among patients without a previously known inguinal pathology and an incidentally discovered PPV in the studies by Centeno-Wolf and Weaver et al, a clinically evident inguinal hernia developed at the rate of 10.5% and 13.5%, respectively, during a median follow-up period of 10.5 and 8.1 years, respectively[16-21] The incidence of PPV incidentally discovered in adults is similarly estimated to be 12%, and the presence of one confers a 12% risk of developing a subsequent indirect inguinal hernia[26]



Figure 3. Infant with an intermittent and unilateral inguinal bulge in the left side. (B) Girl with a bulge in the groin. Source (<https://www.intechopen.com/chapters/89745>)

OPTIMAL TIMING OF REPAIR IN PRETERM INFANTS

Among preterm infants, the incidence of inguinal hernias is reported to be as high as 20%[2] Despite being one of the most commonly performed operations in preterm neonates, the optimal timing of inguinal hernia repair remains controversial, as suggested by the significant variability in practice among pediatric surgical specialists. Sulkowski et al reported that, although children treated at the Pediatric Health Information System-participating hospitals were overall more likely (67.1%) to undergo repair before hospital discharge, there were notable variations in practice, with anywhere from 3% to 74% of repairs at individual sites being performed on an outpatient basis[27] In addition, slightly more than half (53%) of the pediatric surgical specialists, in a survey performed by the American Academy of Pediatrics, reported repairing inguinal hernias in preterm neonates when convenient[28] Possible motivations for delaying inguinal hernia repair in preterm neonates include technical challenges, higher rate of recurrence, comorbid conditions associated with prematurity, and anesthesia-related concerns including risk of postoperative apnea and prolonged postoperative ventilator dependence[29,30]

Lautz et al, using the 2003 and 2006 Kids' Inpatient Database, demonstrated that the rate of inguinal hernia incarceration in 49 000 preterm infants reviewed was 16%, with a proportional increase in the rate of incarceration with increasing corrected gestational age at the time of surgery[31] Given this possible higher incidence of incarceration in preterm infants, some pediatric surgeons argue that delayed repair can increase the frequency of inguinal hernia-related complications, such as bowel incarceration, strangulation, and testicular atrophy[32,33] Moreover, in the event of an incarceration, emergent repairs in this group of patients also pose an enhanced risk of perioperative complications. Others hypothesize that repeated hernia reductions attributable to intermittent incarceration can potentially lead to scarring of the hernia sac, thereby increasing the complexity of the subsequent repair[34] A recent meta-analysis including 7 retrospective studies with a total of 2024 patients attempted to identify optimal timing of repair[30] Included in this analysis were 1176 patients who underwent repair before and 848 patients who underwent repair after NICU discharge, with no observed differences in the rates of incarceration—18.1% versus 11.3%, respectively. The rates of recurrence (5.7% vs 1.8%), reoperation (5.7% vs 3.3%), respiratory complications

(odds ratio = 4.9), and the duration of surgery were significantly higher in those who underwent repair before NICU discharge. In addition, a retrospective study of 263 preterm infants revealed a considerably lower postrepair hospital length of stay in the cohort that underwent repair after discharge from the NICU (11.75 vs 1.02 days) [29]. The authors concluded that there was moderate-quality evidence supporting deferring inguinal hernia repair until after discharge from the NICU in preterm infants, because this may reduce the risk of respiratory difficulties without increasing the risk of incarceration and reoperation [30]. The Timing of Inguinal Hernia Repair in Premature Infants trial (#NCT01678638) recently finished enrolling patients. The results of this trial are awaited and expected to help determine whether an early or late-repair approach is optimal in preterm infants [35].

WHO SHOULD BE PERFORMING PEDIATRIC INGUINAL HERNIA REPAIRS?

Several previous studies have shown that pediatric general surgical specialist volume and subspecialty training can lead to improved surgical outcomes [36,37]. When fellowship-trained pediatric surgical specialists provide care for certain surgical conditions such as pyloromyotomy and acute appendicitis, improved outcomes have been previously demonstrated [38-40]. Using the Canadian Institute for Health Information to review 20,545 pediatric inguinal hernia repairs, Borenstein et al [41] demonstrated that, despite pediatric surgical specialists caring for a higher proportion of patients younger than 1 year, the overall risk of hernia recurrence was 2.4-fold higher among patients managed by general surgeons. Among pediatric surgical specialists, the estimated risk of recurrence was independent of surgical volumes. However, there was a significant inverse relationship between recurrence rates and general surgeon case volume: general surgeons performing fewer than 10 pediatric inguinal hernias per year had the highest incidence of recurrence, and the highest-volume general surgeons achieved recurrence rates similar to pediatric surgical specialists. Fellowship-trained pediatric surgical specialists have the lowest rate of hernia recurrences. However, if access to a pediatric surgical specialist is challenging because of geographic constraints, general surgeons who perform a reasonable number of pediatric hernia repairs can achieve similar outcomes. Similarly, pediatric urologists have been shown to achieve very low rates of inguinal hernia recurrences [42].

Another resource needed for the optimal care of an infant undergoing inguinal hernia repair is care provided under the direction of a pediatric specialist anesthesiologist [43]. Pediatric patients cared for by a pediatric anesthesiologist versus a general anesthesiologist have been shown to have a lower incidence of perioperative cardiac arrest and respiratory complications [44,45]. Similar to the volume outcome ratio discussed previously for surgical providers, anesthesiologists providing 200 or more pediatric anesthetics per year appear to have lower rates of perianesthetic complications [46]. If access to a pediatric anesthesiologist is limited because of geographic constraints, general anesthesiologists with yearly volume as described would be preferred. In addition, medically complex patients with higher risk of perioperative complications, such as those with uncorrected congenital heart disease, pulmonary hypertension, etc, likely would benefit from the additional expertise of a pediatric anesthesiologist.

OPEN VERSUS LAPAROSCOPIC APPROACH

The traditional gold standard approach to pediatric inguinal hernia repair has been via open high ligation of the hernia sac. However, laparoscopic approaches are increasingly more popular, as evidenced by a fivefold increase in the proportion of cases performed laparoscopically between 2009 and 2018 [47,48]. Initial comparisons of open versus laparoscopic repairs suggested potentially higher recurrence rates with the latter approach, which remains a frequent critique of this approach [30]. More recent data have not supported these initial findings. Outcomes between open and laparoscopic approaches have been compared directly in 8 randomized controlled trials to date. Meta-analysis of these trials comparing 375 patients in each arm demonstrated no differences in the complication and recurrence rates. Laparoscopic approach was found to be associated with a significantly shorter operation time in patients with bilateral inguinal hernias as compared with the open approach [30]. Chong et al [49] in a retrospective review of 1697 pediatric inguinal hernias, reported a significantly higher rate of development of metachronous contralateral inguinal hernia rate in the open (10.7 per 1000 person-years) as compared with the laparoscopic approach (3.4 per 1000 person-years). When compared with open surgery, the hazard ratio of needing a second surgery (metachronous contralateral hernia or recurrence) with a laparoscopic approach was 0.3, with

numbers needed to treat of 33. This difference is likely explained by the ability to visualize the contralateral internal inguinal ring with the laparoscopic approach, leading to a considerably higher (38% vs 17%) observed rate of bilateral repairs in the laparoscopic group as opposed to the open group. The International Pediatric Endosurgery Group's evidence-based guidelines on pediatric inguinal hernia repair also favor minimally invasive approaches to open surgery because of the reduced rate of postoperative complications, shorter operative time in patients needing bilateral repair, and similar rates of recurrence[50]



Figure 4. Open surgery of inguinal hernia, a) Clinical appearance of left-sided inguinal hernia, b) EHBA associated with right inguinal hernia and umbilical hernia, c) Female neonate with bilateral inguinal hernia, d) Post op duplicated bladder extrophy with recurrent metachronous inguinal hernia, e) Intra-op picture-isolated hernia sac. F) Proximal herniotomy sac without any contents, g) Hernial sac containing appendix. (EHBA- extrahepatic biliary atresia), Source(<https://afju.spingeropen.com/articles/10.1186/s12301-020-00037-6/figures/1>)

NEED FOR CONTRALATERAL EVALUATION

Among patients with unilateral inguinal hernia, contralateral exploration has been a subject of considerable debate. Proponents of exploration cite a 10% to 15% rate of development of a metachronous hernia. Therefore, routine exploration and, if identified, ligation of a PPV could potentially avoid a subsequent anesthetic[30] Opponents counter that not all PPVs evolve into a clinically significant inguinal hernia, and routine exploration exposes the patient to potentially unnecessary operative complications. Meta-analysis of

23 retrospective studies with 9603 patients reported that a contralateral processus vaginalis is identified in 63.5% of patients undergoing unilateral inguinal hernia repair with an approximately 1.9% rate of complications with routine contralateral exploration[30] In this analysis, only 8.4% of patients who underwent unilateral repair without contralateral exploration developed a metachronous hernia. Although these pooled data suggest a reduction in the rate of development of a metachronous inguinal hernia with routine contralateral exploration, given the low quality of data, no firm recommendations could be made.

MATERIALS AND METHODS

This review was conducted by systematically analyzing current literature relevant to the embryology, pathophysiology, and surgical management of pediatric inguinal hernias. A focused search was performed using databases such as PubMed, MEDLINE, and Google Scholar. Special attention was given to landmark studies that have shaped contemporary understanding, such as those by Rowe et al, Lautz et al, and Sulkowski et al.

Studies were selected based on relevance to the pediatric population (birth to 18 years), with emphasis on newborns and preterm infants. Data were extracted regarding incidence, surgical outcomes, recurrence rates, complications, and anesthetic considerations. The review also included clinical guidelines and consensus statements from pediatric surgery societies to provide a broader perspective on management controversies.

DISCUSSION

Pediatric inguinal hernias, predominantly indirect in nature, arise from failure of the processus vaginalis to obliterate. Understanding this embryological basis is key to informed surgical decision-making. The processus vaginalis normally obliterates postnatally; however, persistent patency leads to hydroceles or hernias. Notably, the prevalence of a patent processus vaginalis (PPV) is significantly higher in infants and decreases with age, supporting the rationale for early surgical intervention in symptomatic patients.

One of the most debated issues remains the optimal timing of repair in preterm infants. While early repair prevents complications like incarceration and testicular atrophy, concerns about anesthesia-related complications and technical difficulty often prompt delayed intervention.

Several retrospective studies and a recent meta-analysis suggest that deferring surgery until after neonatal intensive care unit (NICU) discharge may be associated with reduced perioperative respiratory complications and shorter hospital stays, without increasing the risk of incarceration. However, others caution that delaying repair may heighten the risk of emergency surgery and more complex operative fields due to repeated hernia reductions.

The role of surgical specialization is another significant factor. Evidence shows that fellowship-trained pediatric surgeons achieve lower recurrence rates compared to general surgeons, particularly those with low pediatric case volumes. Pediatric anesthesiology expertise also plays a crucial role in minimizing perioperative morbidity, especially in neonates and medically complex patients. When pediatric subspecialists are not available due to geographic limitations, experienced general surgeons and anesthesiologists with adequate pediatric caseloads can provide comparable outcomes.

Surgical approach is yet another area of evolution. Traditionally, open hernia repair has been the gold standard. However, laparoscopic techniques are increasingly adopted, driven by advancements in minimally invasive surgery and favorable outcomes reported in recent studies. Although early comparisons raised concerns about higher recurrence rates with laparoscopy, recent randomized controlled trials and meta-analyses have shown no significant difference in recurrence or complication rates. The laparoscopic approach offers advantages, including the ability to assess and repair contralateral PPV during the same procedure, thereby reducing the incidence of metachronous hernias and need for a second anesthetic.

The management of the contralateral groin remains a subject of contention. Advocates for routine contralateral exploration argue it prevents future surgeries, given the relatively high incidence of contralateral PPV. However, meta-analyses suggest that only a small proportion of these PPVs progress to clinical hernias. Furthermore, routine exploration carries a non-negligible risk of surgical complications. The laparoscopic approach may offer a balanced solution by allowing real-time evaluation of the contralateral ring and addressing only clearly patent structures.

Current controversies also extend to the management of incidentally discovered PPVs during unrelated

abdominal procedures. Studies have shown that not all asymptomatic PPVs progress to hernias, with many resolving spontaneously, especially in infants. This finding supports a selective, case-by-case approach rather than routine intervention.

CONCLUSION

Pediatric inguinal hernia remains a common yet complex surgical condition, with management decisions influenced by embryological factors, patient age, comorbidities, and surgical expertise. Understanding the natural history of the processus vaginalis informs timing and necessity of intervention, particularly in preterm infants. While earlier repair may reduce incarceration risk, delayed surgery after NICU discharge appears safe and may be advantageous in select patients.

Specialized surgical and anesthetic care is associated with improved outcomes, underscoring the importance of experience and training in pediatric populations. Laparoscopic hernia repair is increasingly favored, especially for bilateral cases, due to reduced postoperative complications and the ability to inspect the contralateral inguinal canal.

Given ongoing debates—such as contralateral exploration, timing in preterms, and incidental PPVs—there is a clear need for further high-quality prospective trials, including results from the Timing of Inguinal Hernia Repair in Premature Infants trial. Until then, individualized, evidence-based decision-making, guided by a multidisciplinary pediatric team, remains the optimal strategy for managing pediatric inguinal hernias.

REFERENCES

1. Rajput A, Gauderer MW, Hack M. Inguinal hernias in very low birth weight infants: incidence and timing of repair. *J Pediatr Surg*. 1992;27(10):1322-4.
2. Kumar VH, Clive J, Rosenkrantz TS, Bourque MD, Husain N. Inguinal hernia in preterm infants (≤ 32 -week gestation). *Pediatr Surg Int*. 2002;18(2-3):147-52.
3. Chang SJ, Chen JY, Hsu CK, Chuang FC, Yang SS. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nationwide longitudinal population-based study. *Hernia*. 2016;20(4):559-63.
4. Lee SL, Gleason JM, Sydorak RM. A critical review of premature infants with inguinal hernias: optimal tim-

- ing of repair, incarceration risk, and postoperative apnea. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):217–20.
5. Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(Suppl 1):S75–82.
 6. Beasley SW, Hutson JM. The role of the gubernaculum in testicular descent. *J Urol.* 1988;140(5 Pt 2):1191–3.
 7. Skandalakis JE, Colborn GL, Androulakis JA, Skandalakis LJ, Pemberton LB. Embryologic and anatomic basis of inguinal herniorrhaphy. *Surg Clin North Am.* 1993;73(4):799–836.
 8. Al Shareef Y, Sourial M, Hutson JM. Exogenous calcitonin gene-related peptide perturbs the direction and length of gubernaculum in capsaicin-treated rats. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(4):305–8.
 9. Ting AY, Huynh J, Farmer P, et al. The role of hepatocyte growth factor in the humoral regulation of inguinal hernia closure. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1865–8.
 10. Hutson JM, Temelcos C. Could inguinal hernia be treated medically? *Med Hypotheses.* 2005;64(1):37–40.
 11. Grosfeld JL. Current concepts in inguinal hernia in infants and children. *World J Surg.* 1989;13(5):506–15.
 12. Brandt ML. Pediatric hernias. *Surg Clin North Am.* 2008;88(1):27–43.
 13. Saad S, Mansson J, Saad A, Goldfarb MA. Ten-year review of groin laparoscopy in 1001 pediatric patients with clinical unilateral inguinal hernia: an improved technique with transhernia multiple-channel scope. *J Pediatr Surg.* 2011;46(5):1011–4.
 14. Osifo OD, Osaigbovo EO. Congenital hydrocele: prevalence and outcome among male children who underwent neonatal circumcision in Benin City, Nigeria. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):178–82.
 15. Acer-Demir T, Ekenci BY, Özer D, et al. Natural history and conservative treatment outcomes for hydroceles: a retrospective review of one center's experience. *Urology.* 2018;112:155–60.
 16. Centeno-Wolf N, Mircea L, Sanchez O, et al. Long-term outcome of children with patent processus vaginalis incidentally diagnosed by laparoscopy. *J Pediatr Surg.* 2015;50(11):1898–902.
 17. Rowe MI, Copelson LW, Clatworthy HW Jr. The patent processus vaginalis and the inguinal hernia. *J Pediatr Surg.* 1969;4(1):102–7.
 18. Holcomb GW III, Brock JW III, Morgan WM III. Laparoscopic evaluation for a contralateral patent processus vaginalis. *J Pediatr Surg.* 1994;29(8):970–3.
 19. Wolf SA, Hopkins JW. Laparoscopic incidence of contralateral patent processus vaginalis in boys with clinical unilateral inguinal hernias. *J Pediatr Surg.* 1994;29(8):1118–21.
 20. Geisler DP, Jegathesan S, Parmley MC, McGee JM, Nolen MG, Broughan TA. Laparoscopic exploration for the clinically undetected hernia in infancy and childhood. *Am J Surg.* 2001;182(6):693–6.
 21. Weaver KL, Poola AS, Gould JL, Sharp SW, St Peter SD, Holcomb GW III. The risk of developing a symptomatic inguinal hernia in children with an asymptomatic patent processus vaginalis. *J Pediatr Surg.* 2017;52(1):60–4.
 22. Toki A, Watanabe Y, Sasaki K, Tani M, Ogura K, Wang ZQ. Adopt a wait-and-see attitude for patent processus vaginalis in neonates. *J Pediatr Surg.* 2003;38(9):1371–3.
 23. Benson CD, Mustard WT, Ravitch MM, Snyder WH Jr, Welch KJ, editors. *Pediatric Surgery.* Chicago: Year Book Medical Publishers; 1962.
 24. McGregor DB, Halverson K, McVay CB. The unilateral pediatric inguinal hernia: Should the contralateral side be explored? *J Pediatr Surg.* 1980;15(3):313–7.
 25. Rowe MI, Clatworthy HW Jr. The other side of the pediatric inguinal hernia. *Surg Clin North Am.* 1971;51(6):1371–6.
 26. van Veen RN, van Wesseem KJ, Halm JA, et al. Patent processus vaginalis in the adult as a risk factor for the occurrence of indirect inguinal hernia. *Surg Endosc.* 2007;21(2):202–5.
 27. Sulkowski JP, Cooper JN, Duggan EM, et al. Does timing of neonatal inguinal hernia repair affect outcomes? *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):171–6.
 28. Antonoff MB, Kreykes NS, Saltzman DA, Acton RD. American Academy of Pediatrics Section on Surgery hernia survey revisited. *J Pediatr Surg.* 2005;40(6):1009–14.
 29. Khan FA, Zeidan N, Larson SD, Taylor JA, Islam S. Inguinal hernias in premature neonates: exploring optimal timing for repair. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(11):1157–61.
 30. Morini F, Dreuning KMA, Janssen Lok MJH, et al. Surgical management of pediatric inguinal hernia: a systematic review and guideline from the European Pediatric Surgeons' Association Evidence and Guideline Committee. *Eur J Pediatr Surg.* 2022;32(3):219–32.
 31. Lautz TB, Raval MV, Reynolds M. Does timing matter? A national perspective on the risk of incarceration in premature neonates with inguinal hernia. *J Pediatr.* 2011;158(4):573–7.

32. Rowe MI, Clatworthy HW. Incarcerated and strangulated hernias in children. A statistical study of high-risk factors. *Arch Surg*. 1970;101(2):136-9.
33. Puri P, Guiney EJ, O'Donnell B. Inguinal hernia in infants: the fate of the testis following incarceration. *J Pediatr Surg*. 1984;19(1):44-6.
34. Uemura S, Woodward AA, Amerena R, Drew J. Early repair of inguinal hernia in premature babies. *Pediatr Surg Int*. 1999;15(1):36-9.
35. ClinicalTrials.gov. Timing of inguinal hernia repair in premature infants [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678638>
36. Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(8):1008-13.
37. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg*. 2007;94(2):145-61.
38. Langer JC, To T. Does pediatric surgical specialty training affect outcome after Ramstedt pyloromyotomy? A population-based study. *Pediatrics*. 2004;113(5):1342-7.
39. Somme S, To T, Langer JC. Effect of subspecialty training on outcome after pediatric appendectomy. *J Pediatr Surg*. 2007;42(1):221-6.
40. McAteer JP, LaRiviere CA, Drugas GT, Abdullah F, Oldham KT, Goldin AB. Influence of surgeon experience, hospital volume, and specialty designation on outcomes in pediatric surgery: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2013;167(5):468-75.
41. Borenstein SH, To T, Wajja A, Langer JC. Effect of subspecialty training and volume on outcome after pediatric inguinal hernia repair. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):75-80.
42. Taylor K, Sonderman KA, Wolf LL, et al. Hernia recurrence following inguinal hernia repair in children. *J Pediatr Surg*. 2018;53(11):2214-8.
43. Goldin AB, Dasgupta R, Chen LE, et al. Optimizing resources for the surgical care of children: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee consensus statement. *J Pediatr Surg*. 2014;49(5):818-22.
44. Keenan RL, Shapiro JH, Dawson K. Frequency of anesthetic cardiac arrests in infants: effect of pediatric anesthesiologists. *J Clin Anesth*. 1991;3(6):433-7.
45. Mamie C, Habre W, Delhumeau C, Argiroffo CB, Morabia A. Incidence and risk factors of perioperative respiratory adverse events in children undergoing elective surgery. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(3):218-24.
46. Auroy Y, Ecoffey C, Messiah A, Rouvier B. Relationship between complications of pediatric anesthesia and volume of pediatric anesthetics. *Anesth Analg*. 1997;84(1):234-5.
47. Abd-Alrazek M, Alsherbiny H, Mahfouz M, et al. Laparoscopic pediatric inguinal hernia repair: a controlled randomized study. *J Pediatr Surg*. 2017;52(10):1539-44.
48. Shaughnessy MP, Maassel NL, Yung N, Solomon DG, Cowles RA. Laparoscopy is increasingly used for pediatric inguinal hernia repair. *J Pediatr Surg*. 2021;56(11):2016-21.
49. Chong AJ, Fevrier HB, Herrinton LJ. Long-term follow-up of pediatric open and laparoscopic inguinal hernia repair. *J Pediatr Surg*. 2019;54(10):2138-44.
50. Davies DA, Rideout DA, Clarke SA. The international pediatric endosurgery group evidence-based guideline on minimal access approaches to the operative management of inguinal hernia in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(2):221-7.

ASSOCIATION OF SHORT BOWEL SYNDROME WITH METABOLIC ALKALOSIS AND PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION: A CASE REPORT

Gordica Bežoska Simonoska¹, Viktorija Sarafimova-Koceva¹, Ilinka Meglenova²

¹University Children's Clinic, Skopje

²Public Health Institution, Health Center, Sv. Nikole

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 304-306

ABSTRACT

Introduction: Protein-energy malnutrition (PEM) is a deficiency of energy due to inadequate intake of protein and calories. In developing countries, it mostly affects children who do not consume enough calories and proteins. PEM may be primary or secondary. Primary: Caused by inadequate intake of nutrients. Secondary: Resulting from malabsorptive and metabolic disorders or medications that impair nutrient absorption.

The aim of this paper is to present a case of a child with short bowel syndrome (SBS) and metabolic alkalosis, outlining the risks and treatment approach, particularly where metabolic alkalosis is not caused by renal disease.

Keywords: Protein-energy malnutrition, metabolic alkalosis, gastrostomy, short bowel syndrome.

INTRODUCTION

Protein-energy malnutrition (PEM) is a condition of inadequate food intake (as a source of protein, calories, and other essential nutrients) occurring in the absence of inflammation, injury, or any condition causing a systemic inflammatory response. PEM may manifest as underweight (low body weight compared to healthy peers), stunting (poor linear growth), wasting (acute weight loss), energy malnutrition (marasmus), or edematous protein malnutrition (kwashiorkor).

Mortality rates among children hospitalized with severe weight loss or edema (also known as severe acute malnutrition) range from 5% to 30%. All forms of PEM are associated with increased risk of infections and cognitive deficits. Children with PEM and accompanying acute illnesses should be treated in hospital settings following WHO guidelines.

PEM ranges from complete food deprivation (starvation)

to more common states of partial deprivation where protein and energy intake are suboptimal, classically termed marasmus. Common clinical conditions leading to PEM include anorexia nervosa, severe malabsorption syndromes, gastrointestinal dysmotility, and upper GI obstructions (e.g., esophageal strictures).

PEM is classified as mild, moderate, or severe based on weight as a percentage of expected weight for height using international standards:

Normal: 90–110%

Mild: 85–90%

Moderate: 75–85%

Severe: <75%

Function of most organ systems is impaired. Diagnosis is typically clinical, supported by laboratory tests. Treatment involves correcting fluid and electrolyte deficiencies via IV solutions, followed by gradual nutrient

replenishment.

Short bowel syndrome is a malabsorptive condition resulting from congenital malformations (e.g., congenital SBS, intestinal atresia, gastroschisis) or acquired after surgical resection (e.g., NEC, volvulus, long-segment Hirschsprung's disease, meconium peritonitis, Crohn's disease, trauma). Incidence is higher in premature and low birth weight infants (<1500g).

Loss of >50% of the small intestine (with or without part of the colon) causes generalized malabsorption or specific nutritional deficiencies depending on the resected part.

Initial treatment after bowel resection includes fluid and electrolyte replacement while the intestine adapts. Proton pump inhibitors are administered to reduce gastric secretion and improve fluid balance.

Nutrition is initially provided parenterally. Early initiation of enteral feeding is essential, as it promotes intestinal adaptation, increases pancreatobiliary flow, and reduces hepatotoxicity from parenteral nutrition.

This is followed by intestinal rehabilitation, gradually increasing feeding volumes with small, frequent meals. Breast milk is preferred over formula due to stimulation of gut hormones and mucosal growth. If formula is used, an extensively or partially hydrolyzed protein formula enriched with medium-chain triglycerides is preferred, especially if the colon is preserved.

Metabolic alkalosis (MA) is a common acid-base disorder encountered in hospitals, present in 51% of patients with abnormal acid-base status. Severe MA (pH > 7.55) is a serious medical emergency requiring prompt correction. Successful treatment depends on rapid recognition and correction of the underlying disorder.

CASE PRESENTATION

A 4-month-old infant was admitted for vomiting and poor weight gain. The child was born prematurely at 33 weeks' gestation, birth weight 1750g, length 44cm, Apgar score 8/8. Immediately after birth, transferred to the Pediatric Surgery Clinic and underwent three surgical procedures with multiple stomas placed:

Diagnoses:

Esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula

Anal atresia with rectovesical fistula

Surgeries:

Posterolateral right thoracotomy; ligation of tracheoesophageal fistula; mediastinal drainage; gastrostomy; dilation of rectovestibular fistula (25.01.2023)

Temporary bipolar sigmoidostomy; cervical esophagostomy (02.02.2023)

Exploratory re-thoracotomy; ligation of aberrant esophagus; right lung repair; thoracic drainage (08.02.2023)

First hospitalization: Due to vomiting and poor weight gain; watery green stools from the stoma; moderate dehydration. Started on IV rehydration and feeding via gastrostomy with extensively hydrolyzed formula (EHF). Weight gain noted; discharged at 2800g.

Follow-up at 5 months: Returned with cough, feeding difficulties, and 200g weight loss; still watery green stools. Treated with antibiotics for respiratory infection. Metabolic alkalosis noted:

pH: 7.53

K: 3.9 mmol/l

Cl: 82 mmol/l

Na: 137 mmol/l

Normal proteinogram

Discharged at 3030g with continued EHF.

Second hospitalization at 6 months: Admitted with fever for 4 days and cough. Exam: premature, undernourished, pale, dehydrated, febrile, tachycardic. Labs:

Hyponatremia (Na 129 mmol/l)

Hypokalemia (K 2.6 mmol/l)

Hypochloremia (Cl 78 mmol/l)

Metabolic alkalosis: pH 7.55, pCO₂ 45.8, pO₂ 52.2, HCO₃ 39.5, BE 17.7
Pediatric nephrology consulted to rule out tubulopathy. Renal ultrasound normal. Urine electrolytes showed low Na and Cl, normal calciuria—tubulopathy excluded. Electrolyte abnormalities corrected during stay. Discharged at 3000g with good intake and EHF continued. CF screening normal.

Third hospitalization at 7 months: Readmitted for vomiting and 500g weight loss. Labs again showed metabolic alkalosis:

pH 7.53

pCO₂ 44.1

pO₂ 45.2

HCO₃ 36.4

BE 12.3

Na 132 mmol/l

Cl 77 mmol/l

K 4.0 mmol/l

Rehydration, antibiotics, and gastroprotective therapy administered. Gradual increase in EHF volume led to weight gain—discharged at 3000g. EHF with hydrolyzed rice proteins recommended (free of cow's milk proteins and lactose).

2-week follow-up: Weight gain observed, stools normal in color and consistency.

DISCUSSION

This is a case of an infant with protein malnutrition, short bowel syndrome, metabolic alkalosis, frequent infections, and the therapeutic use of EHF. PEM diagnosis can be based on history when dietary intake is clearly inadequate.

In short bowel syndrome, the pathophysiology includes increased loss of fluids and electrolytes (H⁺, Cl⁻, K⁺, Na⁺). Low chloride levels and volume activate the renin-angiotensin-aldosterone system, leading to increased urinary loss of H⁺ and K⁺, increased HCO₃⁻ in blood, and worsening metabolic alkalosis.

Symptoms of metabolic alkalosis—drowsiness, apathy, poor appetite, vomiting—further contribute to poor weight gain.

Additional lab tests may reveal abnormalities requiring treatment. Serum electrolytes, BUN, glucose, calcium, magnesium, and phosphate levels should be measured. Blood levels of glucose, potassium, sodium (occasionally), phosphate, calcium, and magnesium are typically low.

Treating PEM is complex due to multiple causes and comorbidities. Metabolic alkalosis also requires a multidisciplinary approach. Prompt diagnosis and correction in these patients can be life-saving.

CONCLUSION

Proper choice of extensively hydrolyzed formula, adequate intake, parenteral rehydration, electrolyte

replacement, and rapid identification of the cause of metabolic alkalosis are critical in treating children with short bowel syndrome and PEM.

REFERENCES

1. <https://doktormore.rs/sta-je-hidrolizat-pharmoceanalab/>
2. John E. Morley, MB, BCh- hemed.hr
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18727562/>
4. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 1980;8:725–728. [PubMed] [Google Scholar]
5. Mylène Potier, Daniel Tomé
6. Extreme Metabolic Alkalosis Caused by Gastrostomy Tube Malposition Treated Using Conventional Hemodialysis
7. Eun Hui Bae, Seong Kwon Ma, Soo Wan Kim
8. *Chonnam Med J.* 2016 Sep; 52(3): 217–218. Published online 2016 Sep 23, doi: 10.4068/cmj.2016.52.3.217
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10221592/>
10. https://naspgghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/common-outpatient/Thompson_ManagementSBS_CurrProbSurg_2012_CongenitalSB-SEPA_Guideline.pdf
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640374/>
12. <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/21/6/e370/92196/Short-Bowel-Syndrome-in-an-Infant?redirectedFrom=fulltext>
13. <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ncp.10565>
14. Kleinman, R. E., Sanderson, I. R., Goulet, O., Mieli-Vergani, G., Sherman, P. M., & Shneider, B. L. (Eds.). (2018).
15. Walker's pediatric gastrointestinal disease: Physiology, diagnosis, management (6th ed.). PMPH USA.
16. Wyllie, R., Hyams, J. S., & Kay, M. (Eds.). (2021).
17. Pediatric gastrointestinal and liver disease (6th ed.). Elsevier. [APA citation for GI and liver disease textbook.]
18. Mehta, N. M., Corkins, M. R., Lyman, B., Malone, A., Goday, P. S., Carney, L., Monczka, J., Plogsted, S., & Corkins, J. (2019). ASPEN clinical guidelines: Nutrition support of the critically ill child. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(5), 706–731. <https://doi.org/10.1002/jpen.1323>

QUALITY OF LIFE AND BODY IMAGE BEFORE AND AFTER BODY CONTOURING SURGERY- A CASE STUDY

Roza Krsteska^{1,2}, Mare Stevkovska^{1,3}

¹Faculty of Medical Sciences, Goce Delchev University, Shtip, North Macedonia

²PHO Center for family health, Psychiatric office HelioMedika 2, Skopje, North Macedonia

³The University Clinic for Surgery "St. Naum Ohridski", the Department of Plastic Surgery; Skopje, North Macedonia

Corresponding author:

Roza Krsteska,

e-mail: roza.krsteska@ugd.edu.mk

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 307-309

ABSTRACT

Excessive skin in the lower body following massive weight loss is very common, negatively impacting physical and psychosocial health. Very few studies exist that investigate the quality of life and psychological outcome after body lift surgery. We present a 20 year old male patient with complaint of excessive skin in the lower body after massive weight loss, during the 6 months. We undertook low body -lift in patient with flabby skin over the lower abdomen. We evaluate the quality of life and body image to understand the physical-psychological implications before and undertake body contouring surgery. The patient took part in examinations on voluntary basis and completed the prospective pre-post study about the quality of life and body image, for which were applied: the Body Shape Questionnaire (BSQ) and the WHOQOL-BREF tool. Comparing BSQ before and after one month postoperatively, this score decrease of 50%, which talking about a 50% improvement on his opinion about body shape, and on WHOQOL-BREF tool we found an improvement in all domains: Physical health by 10.8 points, Mental health by 20 points, Social relations by 16.25 points and Environment: by 3.1 points. In our young patient circumferential abdominoplasty produces was useful surgical option, producing aesthetically good results and improving quality of life and body image, giving importance to interdisciplinary treatment.

Key words: Massive weight loss, circumferential body contouring, quality of life, body image

INTRODUCTION

Excessive skin in the lower body following massive weight loss is very common, negatively impacting physical and psychosocial health and detracting from activities of daily living. Body contouring surgery is the effective treatment for the excess skin left by massive weight loss. These surgeries positively impact the quality of life and body image of such patients, reducing depression and improving weight maintenance and plays a fundamental

role in the multidisciplinary approach of patients with weight loss 1,2, but very few studies exist that investigate the quality of life and psychological outcome after surgery.

CASE REPORT

A 20 year old male patient was admitted at the Department of Plastic Surgery with complaint of excessive skin in the lower body. After a rapid and massive weight loss, during

the 6 months, from 160 kg to 103 kg, height 196 cm, there is a sudden change in BMI which leads to skin and soft tissue excess and poor skin tone. We undertook low body lift in patient with flabby skin over the lower abdomen. Patient was discharged after 4 days.

We evaluate the quality of life and body image to understand the physical-psychological implications before (Figure 1) and undertake circumferential low truncal body contouring surgery (Figure 2).

The patient took part in examinations on voluntary basis and completed the prospective pre-post study about the quality of life and body image, for which were applied: the Body Shape Questionnaire (BSQ) and the WHOQOL-BREF tool^{3,4} at twice time points: during the pre-operative period, as well as one month postoperatively.

The BSQ is a self-report questionnaire that was developed to measure concerns about body shape⁵. Each item is answered using a 6-point Likert scale, and it can be completed in around 10 min. The overall score is the total across the 34 items with score range from 34 to 204, and a higher score indicates more dissatisfaction and discomfort with the body experience. The BSQ demonstrated good test-retest reliability, concurrent validity with other measures of body image, and criterion validity for clinical status. In our study the following results were obtained: the total BSQ score in the pre-operative stage was 131 indicates stage of dissatisfaction and discomfort with his body. After one month postoperatively, this score was 57, representing a decrease of 50%, which talking about a 50% improvement on his opinion about body shape.

The WHOQOL-BREF instrument, standardized by the Mental Health Program of the World Health Organization contains 26 questions distributed in four domains: physical health, psychological health, social relationships, and environmental health; it also contains QOL and general health items. Each individual item of the WHOQOL-BREF is scored from 1 to 5 on a response scale. The scores are then transformed linearly to a 0-100-scale^{6,7}. Zero points represent the worst possible health status, while 100 points represent the best possible health status in relation to the respective domain.

Comparing the pre and post-operative stages, we found an improvement in all domains: Physical health by 10.8 points (92.8 vs 82), Mental health by 20 points (90 vs 70), Social relations by 16.25 points (66.25 vs 50), and Environment by 3.1 points (65.6 vs 62.5) (Table 1).

DISCUSSION

In the perspective of mental health, abdominoplasty is understood as a way to modify the actual image of the individual through the restoration of the body-structure, generating as a consequence, an improvement in psychosocial function. There are few published cases that reflect the improvement of personal image and satisfaction in the postoperative period^{8,9}.

Carlioni et al, 2016¹⁰ in 42 selected articles found only one prospective study assessed quality of life (QOL) and patient satisfaction after circumferential body lift of the lower trunk using a validated questionnaire WHOQOL-BREF survey for QOL. Operated patients showed a highly significant increase in global QOL, physical and psychological health, social relationships, and environment¹¹. These authors appointed that plastic surgery after massive weight loss remains a fast growing subspecialty. However, very few studies exist that investigate the QOL and psychological outcome after body lift surgery. They found that post-weight loss surgery improves the quality of life and body image, so it is therefore an important part in the interdisciplinary treatment of the massive weight loss patient.

Our results are consistent with previous research, showing an important improvement in self-image and quality of life after one month postoperatively. The research should be extended to a larger number of respondents in our country, as well as to raise awareness among professionals about the issues of quality of life and concerns about body image of patients who undergo such operations.

In conclusion: In our young patient with excessive skin after rapid massive weight loss, circumferential abdominoplasty produces was useful surgical option, producing aesthetically good results and improving quality of life and body image, giving importance to interdisciplinary treatment.

Conclusion: In our young patient who experienced excessive skin after rapid and massive weight loss, circumferential abdominoplasty proved to be a beneficial surgical option. This procedure resulted in aesthetically pleasing outcomes, improved quality of life, and enhanced body image. Emphasizing the significance of interdisciplinary treatment, our approach focuses on holistic care and comprehensive support for the patient.

REFERENCES

1. Coriddi MR, Koltz PF, Chen R, Gusenoff JA. Changes in quality of life and functional status following abdominal contouring in the massive weight loss population. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):520-26. doi: 10.1097/PRS.0b013e31821b62f0.
2. Shermak MA, Chang D, Magnuson TH, Schweitzer MA. An outcomes analysis of patients undergoing body contouring surgery after massive weight loss. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:1026-31.
3. WHOQOL - Measuring Quality of Life | The World Health Organization. PROGRAMME ON MENTAL HEALTH. WHOQOL User Manual. WHO/MNH/MHP/98.4.Rev.1.
4. WHO REFERENCE NUMBER:WHOQOL-BREF, Macedonian_WHOQOL-BREF, May 3, 2020.
5. Cooper PJ, Taylor MJ, Cooper Z, Fairburn CG. Body Shape Questionnaire (BSQ). *APA PsycTests*; 1987. doi.org/10.1037/t06040-000.
6. Skevington SM, Tucker C. Designing response scales for cross-cultural use in health care: Data from the development of the UK WHOQOL. *Br J Med Psychol.* 1999;72: 51-61.
7. Harper A, Power M. WHOQOL User manual; Edinburgh; 1999.
8. Bolton MA, Pruzinsky T, Cash TF, Persing JA. Measuring outcomes in plastic surgery: body image and quality of life in abdominoplasty patients. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 112(2):619-27. doi: 10.1097/01.PRS.0000070972.57000.08.
9. de Brito MJ, Nahas FX, Barbosa MV, Dini GM, Kimura AK, Farah AB, et al. Abdominoplasty and its effect on body image, self-esteem, and mental health. *Ann Plast Surg.* 2010; 65(1):5-10. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181bc30f7.
10. Carloni R, de Runz A, Chaput B, Herlin C, Girard P, Watter E, et al. Circumferential Contouring of the Lower Trunk: Indications, Operative Techniques, and Outcomes-A Systematic Review. *Aesthetic Plastic Surgery.* 2016; 40 (5): 652-68. doi: 10.1007 /s00266-016-0660-7.
11. Koller M, Schubhart S, Hintringer T. Quality of life and body image after circumferential body lifting of the lower trunk a prospective clinical trial. *Obes Surg.* 2013; 23(4):561-66. doi: 10.1007/s11695-012-0849-z.

Figure 1 A. Appearance of the patient before undertaking circumferential low truncal body contouring surgery



Figure 1B. Appearance of the patient after undertaking circumferential low truncal body contouring surgery



Table 1. Comparing the pre and postoperative stages on WHOQOL-BREF

WHOQOL-BREF 1-100 point	Before surgery	After Surgery	Difference
Physical health condition	82	92.8	10.8
Mental health	70	90	20
Social relations	50	66.25	16.25
Environment	62.5	65.6	3.1

БИЛИЈАРНА АТРЕЗИЈА КАЈ ТРИМЕСЕЧНО ДОЕНЧЕ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Соња Бојациева¹, Авди Муртезани¹, Елена Симоновска¹, Оливера Јорданова¹, Атип Рамадани²

¹ЗУ Универзитетска клиника за детски болести - Скопје

²ЗУ Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија - Скопје

Медицински факултет, Универзитет "Св.Кирил и Методиј" - Скопје

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 310-314

АПСТРАКТ

Вовед: Билијарната атреззија е прогресивна холестатска болест, која води до воспаление, фиброза и опструкција на билијарниот тракт. Претставува водечка причина за хепатална трансплантација во педијатриската популација.

Приказ на случај: Презентираме случај на 2 и пол месечно женско доенче (втор близнак), хоспитализирано на нашиот оддел поради пролонгирана жолтица и појава на ахолични столици. Првичните лабораториски анализи резултираа со наод на конјугирана хипербилирубинемија и покачени хепатални ензими, што беше причина за дополнително иследување. Направивме HIDA скен и МР холангиографија (МРЦП), со што се потврди атреззија на билијарното стебло, тип II според Касаи класификација. Поради невозможност за изведба на оперативен третман во нашата држава, на тримесечна возраст пациентот беше упатен во странски хируршки центар за хепатална трансплантација.

Заклучок: Случајот ја потврдува комплексноста на дијагностиката на пролонгирана жолтица. Навременото препознавање на симптомите и спроведување на соодветни дијагностички алгоритми се клучни за подобрување на прогнозата. Во случаи со неуспешна Касаи процедура или напредната фаза на заболување, трансплантацијата е единствената терапевтска опција.

Клучни зборови: билијарна атреззија, касаи портоентеростомија, холестаза

ВОВЕД

Билијарна атреззија е опструктивна холангиопатија, со непозната етиологија која ги вклучува и интрахепатичните и екстрахепатичните жолчни канали. [1] Во 1817 година за првпат е опишана билијарната атреззија од страна на д-р Џон Барнс, како неизлечива состојба на билијарниот тракт. Првиот хируршки успешен зафат е изведен од страна на д-р Вилијам Ладс во 1920 година. Во 1950-тите д-р Морио Касаи за првпат ја опшал Касаи порто-ентеростомијата. Сега

се смета за стандардна процедура. Со напредокот на хирургијата, трансплантацијата на црн дроб е најдобра опција за децата кои или не успеале да го вратат протокот на жолчката по почетната Касаи операција или развиле цироза на црниот дроб.[1] Инциденцата изнесува околу 1 на 8000-18000 живородени деца. [4] Почесто се јавува кај женскиот пол, прематурните новороденчиња и азијската популација. [10] Билијарната атреззија врз основа на клиничките карактеристики и појавата на симптомите се

класифицира во две форми, ембрионска или вродена и перинатална или стекната. Ембрионската (вродена) билијарна атрезија се јавува во 10%-15% од случаите и се карактеризира најчесто со отсуство на екстрахепатални жолчни канали. Симптомите како жолтица се присутни при раѓањето. Таа е поврзана со генетски мутации и малформации на слезенката (8%-12%). Перинаталната (стекната) билијарна атрезија претставува 70%-80% од случаите. Оваа форма обично се јавува кај доенчиња кои изгледаат здрави при раѓање, но развиваат холестатски симптоми како што е жолтица во првите недели од животот. Тој е поврзан со одговор на цитокин од тип I и повремено може да се манифестира со кардиоваскуларни и интестинални малформации. Други форми вклучуваат цистична билијарна атрезија (5%-10%) и билијарна атрезија поврзана со цитомегаловирус (CMV) (10%). [2] Врз основа на анатомската структура, Јапонското здружение за детска хирургија ја категоризира во три типа : тип I (холедохална атрезија), тип II (атрезија на заеднички хепатален канал) и тип III (хепатално-портална атрезија). Типот III билијарна атрезија претходно беше класифициран како „неизлечив“ тип, со негативни резултати кои влијаат на 80%-95% од пациентите. [3] Билијарната атрезија клинички се манифестира со жолтица која се јавува по раѓањето до 8 недели, поретко покасно. Доенчињата може да имаат ахолични столици, темна урина и хепатомегалија. [1] Тоа е фатална состојба ако не се лекува, со преживување помало од 10% на 3-годишна возраст. [1]

ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ

Презентираме случај на билијарна атрезија кај женско доенче старо 2 и пол месеци, првично хоспитализирано на нашиот оддел Гастроентерохепатологија при ЈЗУ УК за детски болести-Скопје, поради пролонгирана жолтица и појава на ахолични столици. Станува збор за втор близнак од прва по ред уредно и редовно контролирана близначка бременост. Родено во 36 г.н со sectio caesarea, со РТ=2360 гр; РД=44 см, АПГАР 9/9 со уреден перинатален тек. На прием со иктерична пребоеност на кожата и склери, абдомен лесно над ниво на граден кош, со зголемен палпаторен хепар, 1 цм под десен ребрен лак. Со телесна тежина на прием = 4500 гр. Иницијалните лабораториски анализи, резултираа со наод на покачени хепатални ензими (AST=367

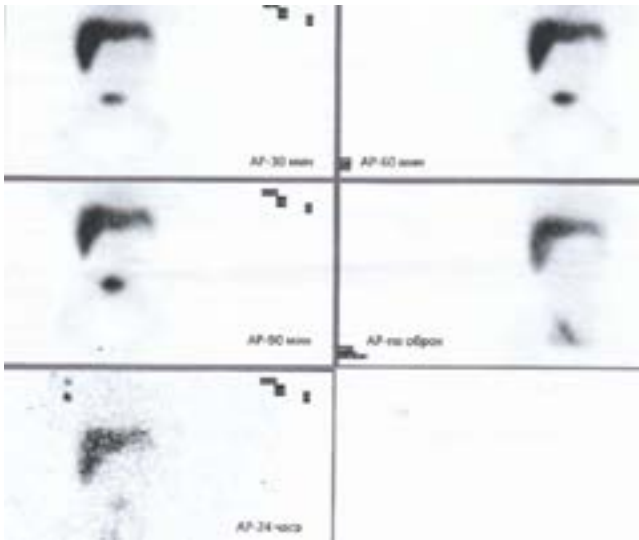
U/L; ALT=366 U/L; GGT=1238 U/L), директна хипербилирубинемија (140,2 umol/L), анемија, покачено ниво на алфа фетопротеин (>3000ng/mL) и метаболна ацидоза од ацидобазниот статус. Направивме дополнителни иследувања во насока за хепатална болест (амонијак =60,26 umol/L; церулоплазмин =38.10 mg/dL, бакар = 77 ug/dL, алфа 1 антитрипсин= 1.802 g/L), метаболен скрининг (Arginin 50,98; Free carnitine 68.96), земени вирусни маркери за хепатит (негативни), TORCH со наод на CMV IgG-equivokal и EBV - IgG positive. Следени коагулациони времиња, истите без отстапки. Се постави на парентерална хидрација, перорална хепатопротективна (урсодеоксихолна киселина), ферозамастителна терапија и суплементација со липосолубилни витамини, по потреба вршена е корекција на внатрешна средина. Микробиолошките анализи од фецес и хемокултура резултираа со негативен наод. Дополнително се направи ехо на абдомен и ехо на срце, истото со уреден наод. Поради сомнение за билијарна атрезија реализиран беше HIDA скен (слика 1,2,3). На скенот после 24 часа не се забележа транзит на активноста низ билијарниот систем, односно се следи приказ на хепарот без појава на цревна активност. Во консултација со детски хирург дополнително се назначи и МР холангиографија.



Слика 1. Васкуларна фаза на црн дроб со 99m TC-HIDA



Слика 2. Скен на црн дроб со 99m TC-HIDA



Слика 3. Статика на црн дроб со 99m TC-HIDA

На реализираната МРИ холангиографија (слика 4.) се докажа дека во T2 пулс секвенца во коронарна рамнина не се следи билијарно стебло, ниту екстрахепатични патишта, присутна е мала цистична промена со AP промер до 5 мм, дистендиран желудник, комплетниот наод оди во прилог за атрезија на билијарно стебло, тип 2 по Касаи класификација.



Слика 4. МРЦП

По добиениот наод од МР холангиографија, направен е повторен конзилијарен преглед од детски хирург, со препорака за трансплантација на црн дроб која не се изведува во нашата држава. Од последните направени лабораториски анализи се нотираше конјугирана хипербилирубинемија, покачени хепатални ензими (тотален билирубин = 143.5 $\mu\text{mol/L}$; директен билирубин = 112.7 $\mu\text{mol/L}$; AST= 273 U/l; ALT= 259 U/l; LDH= 338 U/l; GGT=880 U/L), со уредна хемостаза. Дополнително земавме крв за генетски анализи за PFIC и Allagile sy, истите во тек. Доенчето на тримесечна возраст со родител (татко) – потенцијален донор на хепар беше испратено во Република Турција за хепатална трансплантација.

ДИСКУСИЈА

Билијарната атрезија е ретка но сериозна состојба која може да прогредира до цироза на црниот дроб и смрт доколку не се третира. Претставува најчеста причина за холестатска жолтица кај новороденчиња и најчеста индикација за хепатална трансплантација во детската возраст. Точната причина не е целосно разјаснета но се смета дека се работи за комбинација од генетски, инфективни и автоимуни фактори кои доведуваат до воспаление и уништување на жолчните канали. Кај симптоматски доенчиња, како во нашиот случај, лабораториските анализи покажуваат директна хипербилирубинемија, пораст на црnodробните аминотрансферази и значително зголемување на гама-глутамил транспептидаза (GGT). [3] Гама-глутамил транспептидаза (GGT) претставува важен параметар во диференцијалната дијагноза на неонатална холестаза. Децата со билијарна атрезија имале повисоки нивоа

на GGT од оние без билијарна атрезија. [4] Соодносот на GGT/ALT повеќе од 2 укажува на голема можност за билијарна атрезија и треба да поттикне дополнителни испитувања за да се потврди дијагнозата. [5] Дополнителен биомаркер значаен во дијагностика е матрикс-металопротеиназа 7 (ММР-7). Високите вредности на овој биомаркер во серумот учествува во диференцијалната дијагноза на билијарната атрезија од другите форми на неонатална холестаза. [11] Дијагнозата за билијарна атрезија може да биде тешка поради физиолошката жолтица (незрелоста на црниот дроб) или жолтица од мајчино млеко. Физиолошката жолтица вообичаено трае 2-3 дена кај термински доенчиња, додека жолтицата од мајчиното млеко може да трае до 4 недели. Овие физиолошки состојби може да се разликуваат од заболување на црниот дроб, бидејќи и кај физиолошката жолтица и кај жолтицата на мајчиното млеко, билирубинот во крвта е главно неконјугиран (индиректен). Неопходно е да се исклучи заболувањето на црниот дроб доколку жолтицата е продолжена над 14 дена кај доносно новороденче или 3 недели кај недоносно новороденче. [6] Во нашиот случај станува збор за недоносно доенче (втор близнак), со пролонгирана жолтица и појава на ахолична столица што претставува знак за потполна опструкција на жолчните патишта. Секое доенче со пролонгирана жолтица повеќе од 2 недели, треба да биде иследувано за холестаза според препораките на European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN) и North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGHAN) [8] Ултрасонографијана абдомен, по 4 часа гладување може да покаже зголемен хепар со отсутно или хипоплазија на жолчното кесе. [6] Специфичен знак при ехо на абдомен е triangular cord sign, ехогена структура над порталната вена. Хепатобилијарната сцинтиграфија или HIDA скен е корисен во дијагностика на билијарната атрезија. Пет дена пред HIDA скен, се дава фенобарбитон (5mg/kg) и ursodeoxycholic acid. [7] За разлика од HIDA скен, МР холангиопанкреатографија (МРЦП) има поголема точност во диференцирањето на билијарната атрезија од другите причини за инфантилна холестаза. Навремената дијагноза е важна за воспоставување на проток на жолчка со Касаи (хепато-портоентеростомија) процедурата. Доколку Касаи хепатална портоентеростомија се изврши во првите 60 дена, 70% од пациентите ќе воспостават проток на жолчката, кај оние доенчиња кои нема да воспостават проток на жолчка 3 месеци по Касаи

процедурата, треба да бидат иследувани за хепатална трансплантација. [9] Во 2019 година е објавена кохортна студија од д-р ЛиВан и соработници, кадешто користејќи го методот на Каплан-Мајер за стапката на преживување помеѓу доенчињата кои биле третирани со билијарно-ентерична дренажа и оние со примарна хепатална трансплантација. Студијата покажала дека стапката на преживување е поголема кај доенчињата примарно третирани со хепатална трансплантација. [11] Во нашиот случај пациентот е со атрезија на билијарно стебло тип 2 по Касаи класификација, докажана на 3 месечна возраст поради што е индицирана хепатална трансплантација.

ЗАКЛУЧОК

Билијарната атрезија претставува ретка но животозагрозувачка состојба, која бара навремена дијагностика и третман. Раното препознавање и раната изведба на Касаи процедура значително ја подобруваат прогнозата. Во случаи на неуспех или доцна дијагноза, трансплантацијата на црн дроб останува единствената опција. Случајот кој го презентиравме ја нагласува важноста на мултидисциплинарниот пристап и раната интервенција.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siddiqui AI, Ahmad T. Biliary Atresia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 26, 2023.
2. Muzaffer M., Masarath A., Mohammed F., Biliary Atresia: A Case Report Cureus. 2024 Dec 4;16(12)
3. Du M, Wang J, Tang Y, et al. Evaluation of perioperative complications in the management of biliary atresia Front Pediatr. 2020;8:460.
4. Govindarajan KK; Biliary atresia: Where do we stand now?, World J Hepatol. 2016 Dec 28;8(36)
5. Tang KS, Huang LT, Huang YH, Lai CY, Wu CH, Wang SM, Hwang KP, Huang FC, Tiao MM. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia. Acta Paediatr Taiwan. 2007;48:196-200.
6. Kelly A.D, Davenport M. Current management of biliary atresia Arch Dis Child. 2007 Dec;92(12)
7. Shah I, Bhatnagar S, Rangarajan V, et al. Utility of Tc99m-Mebrofenin hepato-biliary scintigraphy (HIDA scan) for the diagnosis of biliary atresia Trop Gastroenterol 2012 Jan-Mar;33(1):62-4

8. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al., Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):
9. Sundaram S.S, Mack L.C, Feldman A.G, et al., Biliary Atresia: Indications and Timing of Liver Transplantation and Optimization of Pre-Transplant Care *Liver Transpl.* 2017 Jan;23(1):96-109
10. Antala S., Taylor A.S, Biliary Atresia in Children: Update on disease mechanism, therapies, and patient outcomes *Clin Liver Dis.* 2022 Jun 25;26(3):341-354
11. Pandurangi S., Mourya R., Nalluri S., Diagnostic accuracy of serum matrix metalloproteinase-7 as a biomarker of biliary atresia in a large North American cohort *Hepatology* 2024 Jul 1;80(1):152-162.
12. LeeVan E, Matsuoka L, Cao S, Groshen S, Alexopoulos S. Biliary-Enteric Drainage vs Primary Liver Transplant as Initial Treatment for Children With Biliary Atresia. *JAMA Surg.* 2019;154(1):26-32

АДЕНОКАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИК КАЈ ДЕТЕ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Елена Симоновска¹, Соња Бојаџиева¹, Авди Муртезани¹, Теодора Трајковска¹, Атип Рамадани²

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести - Скопје

²ЈЗУ Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија – Скопје

Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” - Скопје

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 315-318

АПСТРАКТ

Аденокарциномот на желудник е исклучително ретка малигна болест кај педијатриската популација, со инциденција од само 0,05% од сите детски канцери. Презентираме случај на 11-годишно девојче хоспитализирано на одделот за гастроентерохепатологија поради абдоминална болка која траела две недели, засилена во последните четири дена, придружена со повраќање и загуба на тежина од 7 кг во последниот месец. Дијагностичките испитувања вклучувајќи ултразвук, КТ на абдомен со контраст, гастроезофагодуоденографија и МРИ покажаа зголемен црн дроб со бројни метастатски промени, со примарен тумор локализиран во дисталниот дел на езофагусот и кардијата на желудникот. Езофагогастродуоденоскопијата со биопсија го потврди дијагностицирањето на аденокарцином (Г3). ПЕТ скенот потврди дисеминирана метаболички активна болест со секундарни депозити во црниот дроб, панкреасот, мултипни реактивни лимфни јазли и десната скапула. Туморот беше оценет како неоперабилен и беше предложена палијативна терапија. Овој случај ја нагласува важноста на клиничкото сомнение и раната дијагноза кај педијатриските пациенти со перзистентни гастроинтестинални симптоми, особено кај оние со генетска предиспозиција или релевантна семејна историја.

Клучни зборови: аденокарцином на желудник, деца, метастатски промени, абдоминална болка, рана дијагноза

ВОВЕД

Аденокарциномот е малиген тумор на желудникот кој потекнува од жлездените епителни клетки на желудечната слузница [2]. Овој тип на карцином е исклучително редок кај педијатриската популација, претставувајќи приближно 0,05% од вкупниот број на канцери кај децата. Според светската литература, инциденцијата на гастричен канцер не е повеќе од 0,05% од сите случаи на малигни неоплазми на гастроинтестиналниот тракт кај децата. Во националната и странската литература опишани се само изолирани случаи на рак на желудникот кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 18 години [1]. Клиничките манифестации на болеста, како и

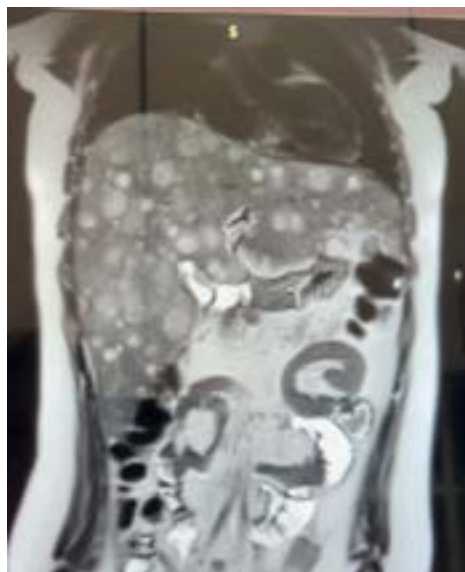
кај пациенти над 18 години, се неспецифични – епигастрична болка, губење на апетит, губење на тежина, асцитес, анемија, мелена и други [3]. Поради тоа, дијагнозата се поставува во доцните фази на болеста и следствено се карактеризира со неповолна прогноза [2]. Аденокарциномот на желудникот од типот на клетки со прстен печат (СРЦЦ) е невообичаен хистолошки поттип на аденокарцином и обично се јавува кај луѓе на возраст од 20 до 40 години [1], додека кај деца е исклучително редок.

ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛУЧАЈ

Презентираме случај на 11-годишно девојче хоспитализирано на одделот за

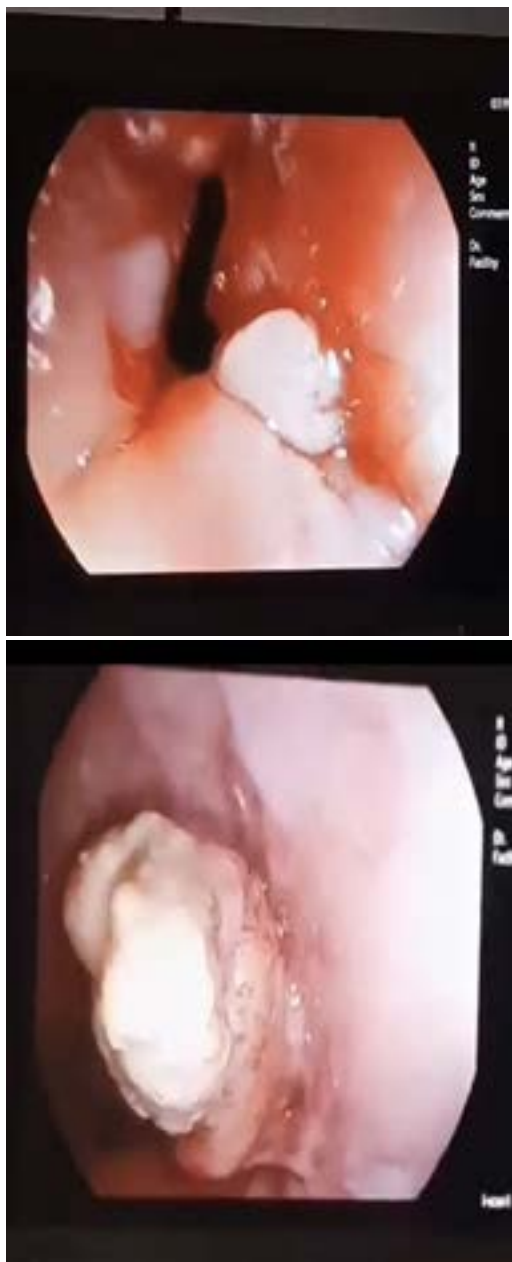
гастроентерохепатологија на Универзитетската клиника за детски болести - Скопје. Пациентката се јави со абдоминална болка која траела две недели, засилена во последните четири дена, придружена со повраќање и загуба на тежина од 7 кг во последниот месец. Прво дете од прва бременост, родено спонтано со уреден перинатален и постнатален тек. Релативно здраво дете со една хоспитализација поради салмонела ентеритис. Семејна историја - баба почината од карцином на панкреас. При прием, пациентката оставаше впечаток на благо болно дете, со бледа кожа. При палпација имаше болка во абдоменот во епигастриумот и десниот хипохондриум. Беше присутна хепатомегалија (2 см под десниот ребрен лак). Од лабораториски наоди сите резултати беа во нормални граници, освен значително покачени туморски маркери (АФП: 68,58 нг/мл, НСЕ: 65,8 нг/мл). Беше извршен детален дијагностички протокол за да се идентификува причината за симптомите кај пациентката. Дијагностичките процедури вклучуваа:

Имицинг методи
 Ултразвук: Наод на бројни изо- и хиперехогени фокални хепатални промени
 КТ на абдомен со контраст: Дифузно зголемен црн дроб со бројни хиподензни промени со различна големина, зголемени лимфни јазли покрај левата надбубрежна жлезда, параколични лимфни јазли и дискретна слободна течност на ниво на Даглас
 Гастроезофагодуоденографија: Нерегуларно стеснување на луменот со престриктурална дилатација и задржување на контрастно средство, со егзофитична маса која скоро целосно го зафаќа дисталниот езофагус, кардија и проксималниот дел на фундусот на желудникот
 МРИ на абдомен: Покажа зголемен црн дроб со бројни метастатски промени, што покрена сомнеж за малигна неоплазма, примарно локализирана во дисталниот дел на езофагусот и гастричната кардија



Слика 1 и 2: Имицинг иследувања

Инвазивни дијагностички метод
 Езофагогастродуоденоскопија со биопсија: Патохистолошки наод на аденокарцином на езофагусот и желудникот (Г3)



Слика 3 и 4: Ендоскопски наод

ПЕТ скен: Потврди дисеминирана метаболички активна болест со секундарни депозити во црниот дроб, панкреасот, мултипни реактивни лимфни јазли, десна скапула

Пациентката беше дијагностицирана со напреднат аденокарцином на желудникот (Г3) со дисеминирани метастази во црниот дроб, панкреасот, лимфните јазли и коските (десна скапула). Третманот вклучуваше: Поставување на парентерална хидратација, По детална евалуација туморот беше оценет како неоперабилен од страна на хирурзите, Детскиот хемато-онколог предложи палијативна терапија, За време на хоспитализацијата, состојбата беше стабилна, без

болка и повраќање, На иницијатива на семејството, третманот продолжи во странски центар.

ДИСКУСИЈА

Аденокарциномот на желудникот е малиген тумор кој потекнува од жлездените епителни клетки на желудечната слузница [2]. Овој тип на малигнитет е исклучително редок кај педијатриската популација, претставувајќи само 0,05% од вкупниот број на канцери кај децата [1]. Според истражувањата, малигните неоплазми на гастроинтестиналниот тракт кај децата се исклучително ретки и претставуваат 1,2% од сите малигни неоплазми [4]. Етиологијата на аденокарциномот на желудникот кај децата може да вклучи: Појава де ново [5], Како дел од некои генетски синдроми [6], По инфекција со *Helicobacter pylori* [7]. Истражувањата покажуваат дека ерадикацијата на *H. pylori* значително го намалува ризикот од некардијален гастричен аденокарцином, особено по 8 или повеќе години по третманот [8]. Во една голема студија базирана на популација, стандардизираниите стапки на инциденција (СИР) на некардијален гастричен аденокарцином постепено се намалувале по третманот за *H. pylori*: 2,00 ≥ 1 година, 1,01 ≥ 4 години, 0,68 ≥ 7 години и 0,51 ≥ 10 години [9]. Дијагностицирањето на аденокарцином на желудникот кај децата е предизвик поради неспецифичната клиничка презентација. Симптомите вклучуваат епигастрична болка, губење на апетит, губење на тежина, асцитес, анемија, мелена и други [3]. Поради неспецифичноста на овие симптоми, дијагнозата често се поставува во доцните стадиуми на болеста, што резултира со неповолна прогноза [10]. Во нашиот случај, пациентката презентираше со типични симптоми - абдоминална болка, повраќање и значителна загуба на тежина. Третманот на аденокарциномот на желудникот кај децата е комплексен и вклучува мултидисциплинарен пристап. Терапевтските опции може да вклучат: Хируршки третман (тотална или парцијална гастректомија), Хемотерапија, Радиотерапија, Таргетна терапија (трастузумаб), Имунотерапија (ниволумаб), Палијативна нега. Во нашиот случај, поради напреднатата фаза на болеста со екстензивна метастатска болест, туморот беше оценет како неоперабилен и беше предложена палијативна терапија. Ова е во согласност со

податоците од литературата кои укажуваат на лоша прогноза кај педијатриските пациенти со аденокарцином на желудникот, особено кога се дијагностицирани во напреднат стадиум (III или IV). Според податоците од Националната база на податоци за рак, педијатрскиот гастричен аденокарцином е екстремно редок и често се детектира во доцните стадиуми, што резултира со лош исход. Меѓутоа, раното откривање и соодветен третман може да ја подобрат прогнозата на болеста.

ЗАКЛУЧОК

Иако редок, аденокарциномот на желудникот кај педијатриската популација бара висока претпазливост, особено кај оние со генетски предиспозиции или хронични гастрични состојби. Неспецифичната клиничка презентација често доведува до доцна дијагноза и неповолна прогноза. Неопходен е висок индекс на сомнение кај децата со перзистентни гастроинтестинални симптоми, особено со семејна историја на малигнитети. Раната дијагноза и третман се од клучно значење за подобар исход на болеста. Презентираниот случај ја нагласува потребата од развивање на специфични протоколи за дијагностицирање и третман на аденокарцином на желудникот кај педијатриската популација. Препорачуваме континуирана едукација на здравствените работници за подобро препознавање на раните знаци и симптоми на овој редок малигнитет кај педијатриската популација, како и развој на индивидуализирани пристапи во третманот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lozovaya V.V., Gusarova O.A., Malikhova O.A., Besova N.S., Suleymanova A.M., Sinyagina Yu.V., Tumanyan A.O. A clinical case of signet ring cell carcinoma of stomach in a child. Endoscopic diagnostics. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):99-106.
2. Faure C. Endoscopic features in esophageal atresia: from birth to adulthood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52 Suppl 1:S20-S22.
3. Subbiah V, Varadhachary G, Herzog CE, Huh WW. Gastric adenocarcinoma in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(3):524-527.
4. Al-Hussaini A, Alghamdi S, Alsaaran R, Al-Kasim F, Habib Z, Ourfali N. Gastric adenocarcinoma presenting with gastric outlet obstruction in a child. Case Rep Gastrointest Med. 2014;2014:527471.
5. Witt L, Pillay Y, Sabaratnam RM, Bigsby RJ. De novo adolescent gastric carcinoma: a first case report in Saskatchewan, Canada. J Surg Case Rep. 2020;2020(8):rjaa249.
6. Abele M, Grabner L, Blessing T, et al. Epidemiology and Characteristics of Gastric Carcinoma in Childhood-An Analysis of Data from Population-Based and Clinical Cancer Registries. Cancers (Basel). 2023;15(1):317.
7. Korotkaya Y, Shores D. Helicobacter pylori in Pediatric Patients. Pediatr Rev. 2020;41(11):585-592.
8. Cam S. Risk of gastric cancer in children with Helicobacter pylori infection. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(22):9905-9908.
9. Li D, Jiang SF, Lei NY, Shah SC, Corley DA. Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Incidence of Noncardia Gastric Adenocarcinoma in a Large Diverse Population in the United States. Gastroenterology. 2023;165(2):391-401.e2.
10. Bustamante RH, Romero W. Gastric adenocarcinoma in childhood: a case report and a literature review. Adenocarcinoma gástrico en la infancia. Reporte de caso y revisión de la literatura. Cir Pediatr. 2021;34(3):151-155.

PRENATAL DIAGNOSIS OF TAUSSIG BING ANOMALY WITH COARCTATION OF THE AORTA - CASE REPORT

Ana Pejkovska¹, Maja Pejkovska Ilieva², Mirjana Kjaeva Pejkovska³, Pavle Dimcev⁴, Igor Samardziski⁵

¹University Clinic for ear, nose and throat, Skopje, Faculty of Medicine, R. N. Macedonia

^{2,5}University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Skopje, Faculty of Medicine, R. N. Macedonia

³University Professor, d-r sci. med. Primarius, Specialist of Pediatrics with medical Genetics

⁴Hospital Acibadem Sistina, R. N. Macedonia

Автор за кореспонденција: Ana Pejkovska (070/270-930, apejkovska@yahoo.com)

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 319-323

ABSTRACT

Taussig Bing anomaly is a rare congenital heart malformation. Congenital heart defects (CHDs) represent a formidable global health challenge, frequently necessitating intricate surgical interventions, particularly in the vulnerable populations of neonates and infants. Among these, anomalies involving the great arteries and ventricular septal defects (VSDs) pose unique difficulties due to their complex anatomy and profound physiological impact on the developing cardiovascular system.

We present a case of a fetal cardiac anomaly initially diagnosed as transposition of the great arteries (TGA) with subsequent identification of coarctation of the thoracic aorta (CoA). Post-termination autopsy confirmed Taussig Bing anomaly (TBA), a rare conotruncal malformation characterized by a double-outlet right ventricle (DORV) with subpulmonary ventricular septal defect (VSD) and malposition of the great arteries. This case highlights the diagnostic challenges in prenatal imaging and the importance of multidisciplinary evaluation in complex congenital heart disease (CHD).

INTRODUCTION

Taussig Bing anomaly is a rare congenital cardiac defect accounting for <1% of CHD cases. It involves a DORV with a subpulmonary VSD and side-by-side great arteries, often associated with aortic arch anomalies (e.g., coarctation or interruption)(1). Prenatal diagnosis is challenging due to similarities with TGA and other conotruncal defects. We discuss a case initially suspected as TGA accompanied with CoA, later confirmed as TBA.

Taussig Bing anomaly carries a high mortality rate if left untreated, with most infants developing severe cyanosis and heart failure shortly after birth. Without intervention

the mortality in the first year of life rises up to >80% due to hypoxia, pulmonary hypertension, or circulatory collapse. Neonatal survival depends on the degree of pulmonary stenosis which protects against pulmonary overcirculation, aortic arch obstruction (coarctation) which worsens systemic perfusion and other associated defects (VSD size, coronary anomalies)(2).

The primary goal of the surgical management strategies is anatomic correction to establish normal circulation(3). Approaches depend on anatomy and clinical status of the fetus and the possibilities whether or not the anomaly is compatible with life(4).

The etiology of congenital heart defects can be multifactorial, genetical, environmental, viral but also, sometimes not detected, therefore is a field of interest for many decades(1).

The association with other subsequent abnormalities such as pulmonary valve stenosis or coarctation of the aorta contribute for greater challenges prior to diagnose and the evaluation of the further management needs multidisciplinary approach with not rarely unfavorable outcome. Observations on anatomical associations and early surgical outcomes laid foundational groundwork for subsequent advancements in the field, cementing its status as a valuable historical benchmark in pediatric cardiology and cardiothoracic surgery.

A complete medical team consisted of obstetrician - fetal echocardiographer, pediatrician, cardiac children surgeons, cardiologists, radiologist should focus on early diagnosis during pregnancy evaluation of the degree of damage and the rate of postpartal survival and also the quality of life. If prognosis is poor and worsens in utero, the pregnancy according to the doctors team should be terminated. If the prognosis is satisfactory, employing the correct surgical technique and determining the optimal timing for each case of this heart anomaly improves the patients' outcome(2).

PURPOSE

The purpose of this article is to emphasize the importance of prenatal diagnosis in patients who have fetuses with congenital anomalies and the significance of ultrasound screening for diagnosing complex cardiomyopathies. In this case the prenatal diagnosis of Taussig Bing anomaly with coarctation of the aorta is represented.

MATERIAL AND METHOD

A 30-year-old patient with first pregnancy came at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics in Skopje, Republic of North Macedonia. She had her regular examinations until 21 gestational weeks. The patient was given questionnaire for history of diseases, for previous pregnancies and for other comorbidities. She was examined in detail. No previous comorbidities nor operations were detected. Screening for fetal anomalies was performed in Sistina Hospital. Fetal heart was observed in details and the great heart vessels suspected parallel due to transposition of great arteries. Fetal cardiologist confirmed the diagnose. For determining

the outcome of the pregnancy, the patient was sent in Sofia, Bulgaria in referent cardiognostic pediatric center. With multidisciplinary approach, by obstetrician, pediatrician and cardiac surgeon, the fetus was evaluated and complex cardiopathy was concluded on ultrasound with parallel great vessels and discordance in their lumen, mild VSD in the membranous part and coarctation of the aorta in its thoracic part. Their suspicion was the Taussig Bing anomaly. After detailed research they came to a conclusion that the outcome of the fetus is incompatible for life. With prolonging the pregnancy with the coarctation of the aorta there persisted a risk of dilatational ventriculomegaly which cannot be treatable with the operative techniques. Also, if the child would have been born the quality of life was evaluated poor with operational plan on every three months with a risk of low survival rate. Therefore, they suggested termination of pregnancy. Amniotic fluid was collected and send for karyotype analysis. After signed consent for terminating the pregnancy, induction was performed. The fetus and the placenta were send to the Institute of Pathology and histology for autopsy. Material for genetic analyses was collected from the fetus and both of the parents and sent in MANU for confirming the gene corresponding to cardiomyopathy syndrome. Blood sample for TORCH analyses were also collected.

RESULTS AND DISCUSSION

From the used materials and methods, important information were obtained from the situation of the patient. It had been discovered that there was no consanguinity among both partners. Genetic panel testing which included 150 hereditary cardiomyopathy resulted normal. In the pregnancy, the patient underwent an ultrasound examination at 21.4 weeks of gestation (screening in the second trimester). In the ultrasound examination complex cardiopathy was diagnosed with initial findings of suspected TGA due to parallel great vessels on fetal echocardiography (figure 1). Further evaluation revealed narrowing of the aortic arch (CoA).



Figure 1. Ultrasound examination of complex cardiopathy

Because of these findings that indicate poor prognostic outcome, the pregnancy needed to be terminated. Natrium chloride-induced termination of the pregnancy was indicated for the pregnant patient, who gave birth to her malformed baby.



Figure 2. Examination of the fetus with Taussig - Bing anomaly

The autopsy findings confirmed Taussig Bing associated with double outlet right ventricle, subpulmonary VSD, malposed great arteries (aorta anterior and right of pulmonary artery 3 mm wide) and coarctation of the thoracic aorta (to 1 mm).

The results of the viral panel confirmed for rubella viral infection with high avidity confirmed in the first trimester. The severity of heart defects can vary depending on the timing, earlier infections generally lead to more severe outcome. Therefore, congenital cardiomyopathy due to acquired viral infection had the highest probability for

this rare occurrence.

There persist diagnostic challenges between TGA vs. TBA. The diagnose of transposition of the great arteries is made according to the finding that aorta arises from the right ventricle (RV), pulmonary artery (PA) from the left ventricle (LV) whereas at Taussig Bing anomaly both great arteries arise from RV, but PA overrides the VSD. Misdiagnosis occurs due to similar vessel orientation. That is why the role of advanced imaging as fetal echocardiography may miss subtle anatomical differences. Postnatal and postmortem MRI/CT improves diagnostic accuracy. Associated anomalies like coarctation of the aorta (present in ~50% of TBA cases) worsens prognosis. Early detection is crucial for surgical planning(5,6).

According to literature review, TBA has a high mortality without surgical correction (neonatal palliation and eventual arterial switch or Rastelli procedure). Few procedures for neonatal stabilization (palliation before repair) include - usage of prostaglandin E1 (PGE1) which maintains ductal patency if systemic circulation depends on the PDA (critical in cases with coarctation). Also, balloon atrial septostomy (BAS) is recommended, if restrictive atrial septation worsens cyanosis, and pulmonary artery banding (PAB) bit it is rarely used, reserved for severe pulmonary overcirculation. Cyanosis is a consequence of poor mixing (due to restrictive atrial septum/VSD), dynamic LVOT obstruction, or pulmonary hypertension(4).

Definitive surgical repair that are proceeded are: arterial switch operation (ASO) and VSD closure is preferred when feasible (adequate LV pressure, favorable coronary anatomy). Survival at 5 years is 85-90%, but risks include coronary insufficiency and neo-aortic regurgitation. Rastelli procedure is chosen for significant LVOT obstruction; it involves baffling the VSD to the aorta and placing an RV-PA conduit. Ten-year survival is ~75%, but conduit replacements are often needed. Double Root Translocation (DRT) is an emerging alternative for complex coronary anatomy, with promising mid-term outcomes. Coarctation management of simultaneous repair during ASO (end-to-end anastomosis or patch augmentation) is preferred, but a staged approach (initial coarctation repair via thoracotomy, followed by ASO) may be used if needed. The survival rate is approximately 80% at 10 years as long-term outcome but is probably associated with late complications that involve neo-aortic regurgitation (post-ASO), RVOT obstruction (post-Rastelli), and arrhythmias.

Reinterventions are necessary and are not rare, about 30–40% require reoperations (conduit replacement, residual VSD closure) or catheter-based interventions (stenting for recoarctation, PA dilation). Evaluation of the prognosis of the neonate is crucial for continuing or terminating the pregnancy. Prenatal diagnosis improves the outcome (allowing planned delivery at a tertiary center) but accompanied poor prognostic factors such as coarctation of the aorta and small VSD (restricts systemic flow) and coronary anomalies (increases ASO complexity)(3,7).

A study by Konstantinov summarized surgical experiences, procedures, and patient outcomes. Four critically ill patients with Taussig Bing heart and coarctation underwent initial coarctation repair and pulmonary artery banding at a very young age (2 to 7 days of age). This highlights the acute need for palliation in these severely affected neonates. Two other patients with Taussig Bing did not require immediate intervention for coarctation as it was not hemodynamically significant, indicating a spectrum of severity. Five of the six patients with Taussig Bing and coarctation later underwent a Senning procedure, an atrial switch operation for transposition of the great arteries, between the ages of 7 weeks and 3.5 years. Surgeons recognized that aggressive, single-stage complete repairs, especially those involving significant myocardial incision (like right ventriculotomy) in fragile neonates, carried unacceptable risks. It highlights the importance of minimizing iatrogenic myocardial injury in the developing heart and adapting surgical strategy to the physiological resilience of the patient, a principle that continues to guide complex pediatric cardiac interventions today(8).

Parr et al. definitively showed a 53% coarctation rate in Taussig Bing versus 6% in TGA with VSD, a robust and statistically significant finding. Today, clinicians have access to high-resolution imaging modalities. While advanced imaging can confirm the diagnosis, the knowledge of this strong association from foundational papers like Parr et al. allows clinicians to form a high index of suspicion. If a complex transposition-like anomaly is suspected, the presence or absence of coarctation immediately narrows the differential diagnosis, even before definitive imaging results are fully interpreted. Continued vigilance for coarctation is needed in any neonate or infant presenting with a suspected transposition complex, particularly with features suggestive of double-outlet right ventricle or right ventricular outflow tract obstruction, a thorough

and meticulous evaluation for coarctation of the aorta or other aortic arch anomalies is crucial. The high prevalence noted by Parr et al. makes this an essential diagnostic consideration that can significantly influence subsequent management(9,10).

While modern series often report excellent outcomes for one-stage repair, comparative studies on the long-term neurodevelopmental and cardiac functional outcomes of staged approaches (as initially advocated by Parr et al.) versus primary one-stage repairs in specific subsets of Taussig Bing patients (e.g., very low birth weight, extreme prematurity, or those with additional severe comorbidities) could provide valuable insights into optimal management strategies for the most challenging cases(11).

Continued research into how advanced imaging modalities (e.g., 3D printing of patient-specific cardiac models from imaging data, virtual reality surgical planning) can further mitigate the anatomical challenges highlighted by Parr et al. (e.g., difficult VSD closure) and improve surgical precision, potentially enabling safer definitive repairs in younger, more fragile infants.

Further research into the genetic and developmental pathways that lead to the strong association between Taussig-Bing malformation and coarctation could offer deeper insights into the pathogenesis of these complex CHDs. This could potentially lead to earlier diagnostic markers, non-invasive screening methods, or even novel preventative strategies based on developmental biology(11).

CONCLUSION

This case underscores the complexity of diagnosing TBA prenatally. A high index of suspicion for conotruncal anomalies is essential when TGA is suspected, particularly with coexisting aortic arch obstruction. Multidisciplinary collaboration (fetal cardiology, perinatology, pathology) is critical for accurate diagnosis and counseling.

TBA requires early surgical correction, ideally with ASO when feasible. Coarctation complicates management, often requiring ductal stabilization and arch repair. Cyanosis is managed with BAS and PGE1, while long-term survival depends on monitoring for late complications. A multidisciplinary approach (cardiology, cardiac surgery, ICU) is essential for optimal outcomes.

REFERENCES

1. Taussig HB, Bing RJ. (1949). Complete transposition of the aorta and a levoposition of the pulmonary artery. *Am Heart J.* Taussig HB, Bing RJ. (1949). Complete transposition of the aorta and a levoposition of the pulmonary artery. *Am Heart J.* doi: 10.1016/0002-8703(49)91133-3
2. Lyne Barakat, Salam Alabdullah, Adnan Alezzo, Yousef Alsaffaf, Saleh Takkem, Successful surgical repair of Taussig Bing anomaly with pulmonary artery and pulmonary valve stenosis in a neonate patient.(2024): A case report, *International Journal of Surgery Case Reports*, Volume 125,110462,ISSN 2210-2612,https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110462
3. Schwarz F, Blaschczok HC, Sinzobahamvya N, Sata S, Korn F, Weber A, Asfour B, Hraska V. The Taussig-Bing anomaly: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Nov;44(5):821-7. doi: 10.1093/ejcts/ezt148. Epub 2013 May 3. PMID: 23644700.
4. Sun HY. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: echocardiography. *Transl Pediatr.* 2021 Aug;10(8):2210-2224. doi: 10.21037/tp-20-164. PMID: 34584892; PMCID: PMC8429868.
5. Jacobs et al. (2017). Surgical outcomes in Taussig-Bing anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg.* doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.072
6. Furuta A, Yamagishi M, Matsumura G, Shinkawa T, Niinami H. Long-term surgical results of transposition of the great arteries with left ventricular outflow tract obstruction. *J Cardiothorac Surg.* 2022 May 11;17(1):111. doi: 10.1186/s13019-022-01869-9. PMID: 35546242; PMCID: PMC9092694..
7. Konstantinov IE. Taussig-Bing anomaly: from original description to the current era. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(6):580-5. PMID: 20069085; PMCID: PMC2801930
8. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Outcomes in patients with interrupted aortic arch and associated anomalies: a 20-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 May;29(5):666-73; discussion 673-4. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.060. Epub 2006 Apr 12. PMID: 16626964
9. Parr GV, Waldhausen JA, Bharati S, Lev M, Fripp R, Whitman V. Coarctation in Taussig-Bing malformation of the heart. Surgical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Aug;86(2):280-7. PMID: 6876864.
10. Rajasinghe HA, McElhinney DB, Reddy VM, Mora BN, Hanley FL. Long-term follow-up of truncus arteriosus repaired in infancy: a twenty-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 May;113(5):869-78; discussion 878-9. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70259-9. PMID: 9159620.
11. Choi KH, Sung SC, Kim H, Lee HD, Ban GH, Kim G, Kim HY. Transposition Complex with Aortic Arch Obstruction: Outcomes of One-Stage Repair Over 10 Years. *Pediatr Cardiol.* 2016 Jan;37(1):160-6. doi: 10.1007/s00246-015-1258-6. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358472

LIPOLEIOMYOMA UTERI IN POSTMENOPAUSAL WOMAN

Tofloska Valentina¹, Nikoloska Katerina¹, Aleksioska Papastiev Irena¹, Dabeski Drage¹, Megi Micevska¹

¹University Clinic of gynecology and obstetrics Skopje, North Macedonia

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 324-325

ABSTRACT

Lipoleiomyomas are uncommon benign neoplasms of uterus and are considered to be a variant of uterine myomas. Their reported incidence varies from 0.03 to 0.2%. Lipoleiomyoma consists of variable proportion of mature lipocytes and smooth muscle cells. These tumors generally occur in asymptomatic obese perimenopausal or menopausal women. We report this case of uterine lipoleiomyoma because of its rarity. USMT (uterine smooth muscle tumors) are divided into 5 groups according to WHO tumor classification system 2020. The most commonly used detection methods is ultrasound examination.

Keywords: myomas, fibroids, lipoleiomyoma, menopausal woman

INTRODUCTION

Lipoleiomyomas are unusual benign neoplasms. [1,2] and it is a very rare lesion of the uterus occurring primarily in obese perimenopausal and post menopausal patients. The tumor consists of long intersecting bundles of bland, smooth muscle cells admixed with nests of mature fat cells and fibrous tissue.[2,3,4]

CASE REPORT

A 69-year-old female patient was examined to the Clinic of Gynecology and Obstetrics Skopje with symptoms of pelvic pain. The patient was examined and then hospitalized at our Clinic. Laboratory- Blood analysis showed no signs of anemia, leukocytes 5.9 (4.00 - 10.00 x 10⁹/L), erythrocytes 4.58 (4.00 - 6.00 x 10¹²/L), hemoglobin 139 (120.0 - 180.0 g/L), 4.00 - 180.0 g/L 0.350 - 0.550 L/L, platelets 275 (150.0 - 450.0 x 10⁹/L). Urinalysis without abnormal findings. Tumor markers within normal limits, PAP smear without cytological abnormalities. Hemostasis factors and D dimers were within normal ranges. First ultrasound finding: ultrasonographic

evaluation showed the presence of a tumor formation that was located in the anterior part of the uterus with dimensions 60x62 mm. There were also smaller miomas inside the whole uterus. Anteroposterior diameter (APd) of the uterus 60 mm endometrium 3.9 mm, Right ovary with normal morphology and dimensions 29.6x15.1 mm, left ovary with morphology with dimensions 23.9 x 15.1 mm. An indication for surgical treatment was given and it was planned that the patient would be operated on as soon as possible. Intraoperative hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was made. The postoperative period was without any complications. She was discharged for home treatment on the 5th day and was scheduled for a control examination after one month. The histopathological finding was lipoleiomyoma uteri. We suggested postoperative first control after 1 month.

DISCUSSION

Lipoleiomyoma is a rare, benign tumor composed of mature fat cells (adipocytes) and smooth muscle cells,

typically found in the uterus. It's a variant of leiomyoma, also known as a fibroid. While often asymptomatic, it can cause symptoms similar to regular fibroids, such as pelvic pain, abnormal bleeding, or a palpable mass. Lipoleiomyoma is an unusual fatty tumor. Myolipoma of soft tissue was firstly described 1991 by Meis and Enzinger. Similar tumors in the uterus are known as lipoleiomyomas.[5] Lipoleiomyomas occur in different locations including cervix and ovaries.[2] It is suggested that lipoleiomyomas result from fatty metamorphosis of uterine smooth muscle cells which can proceed to form localized or diffuse mature adipocyte tissue in leiomyoma or in the myometrium rather than fatty degeneration. Association of lipomatous uterine tumors and endometrial carcinomas with lipoleiomyosarcoma arising in uterine lipoleiomyomas has been reported. [6] Immunocytochemical studies confirm the complex histogenesis of these tumors, which may arise from mesenchymal immature cells or from direct transformation of smooth muscle cells into adipocytes. [1,4,7,8] A number of various lipid metabolic disorders or other associated conditions, which are associated with estrogen deficiency as occurs in peri or post menopausal period, possibly promote abnormal intracellular storage of lipids. Lipoleiomyomas when asymptomatic require no treatment and are clinically similar to leiomyomas. So, it is important to differentiate these tumors from ovarian teratoma, which requires surgical excision. Lipoleiomyomas are benign tumors of the uterus that do not affect mortality so, the final pathological examination is that confirms the diagnosis.

REFERENCES

1. Lin KC, Sheu BC, Huang SC. Lipoleiomyoma of the uterus. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;67:47–9. doi: 10.1016/s0020-7292(99)00094-6. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Rollason TP, Wilkinson N. Non neoplastic conditions of myometrium and pure mesenchymal tumours of the uterus. In: Fox H, Wells M, editors. *Haines and Taylor Obstetrical and gynaecological pathology.* 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. P. 531. [Google Scholar]
3. Scurry JP, Carey MP, Targett CS, Dowling JP. Soft tissue lipoleiomyoma. *Pathology.* 1991;23:360–2. doi: 10.3109/00313029109063606. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Gentile R, Zarri M, De Lucchi F, Bellone F, Lapertosa G. Lipoleiomyoma of the uterus. *Pathologica.* 1996;88:132–4. [PubMed] [Google Scholar]
5. Oh MH, Cho IC, Kang YI, Kim CY, Kim DS, Cho HD, et al. A case of retroperitoneal lipoleiomyoma. *J Korean Med Sci.* 2001;16:250–2. doi: 10.3346/jkms.2001.16.2.250. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Lin M, Hanai J. Atypical lipoleiomyoma of the uterus. *Acta Pathol Jpn.* 1991;41:164–9. doi: 10.1111/j.1440-1827.1991.tb02512.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Resta L, Maiorano E, Piscitelli D, Botticella MA. Lipomatous tumors of the uterus. Clinico-pathological features of 10 cases with immunocytochemical study of histogenesis. *Pathol Res Pract.* 1994;190:378–83. doi: 10.1016/S0344-0338(11)80410-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Bindra R, Sharma N. Uterine lipoleiomyoma. *Int J Gynaecol Obstetr.* 2010;12:2. [Google Scholar]

РЕДОК СЛУЧАЈ НА ДЕРМОИДНА ЦИСТА (МАТУРЕН ЦИСТИЧЕН ТЕРАТОМ НА ОВАРИУМ) КАЈ ПАЦИЕНТКА ВО ПОСТМЕНОПАУЗА

Беким Дика¹, Ана Коцевска¹

¹Специјализирана болница за гинекологија и акушерство “Мајка Тереза” – Скопје

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 326-328

АПСТРАКТ

Оваријалните тератоми се најчестите тумори со потекло од герминативните клетки на овариумите (95% од сите тумори на герминативните клетки и 20% од сите тумори на јајниците). Тие ретко се детектираат во постменопаузална возраст и понекогаш се поврзани со прекумерно производство на андрогени [3]. Овие тумори содржат зрели ткива кои потекнуваат од ектодерм, мезодерм и/или ендодерм. Прикажуваме случај на 60-годишна пациентка, која беше примена во нашата болница со абдоминална болка, зголемен абдомен и опиплива карлична маса. На компјутеризирана томографија се прикажа голема туморска формација во малата карлица со локализација над матката, со дијаметар од 10x15 см, со тенок сид, делумни прегради и со притисок врз околните структури. Се направи лапаротомија и тотална абдоминална хистеректомија со билатерална аднексектомија. На пресек, цистата беше исполнета со лој и влакна, сидот беше дебел 2-3 мм, со мазна луминална површина, во еден дел со видлив цврст нодуларен дел со дијаметар од 4,5 см, кој имаше структура од масно ткиво и потврдо ‘рсквично ткиво (Teratoma maturum cysticum ovarii). Микроскопската анализа ја потврди дијагнозата. Постоперативниот тек беше уреден, без компликации.

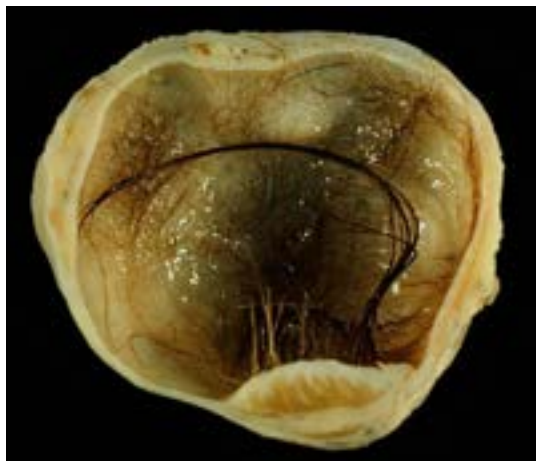
Клучни зборови: тератом, дермоидна циста, овариум, постменопауза

ВОВЕД

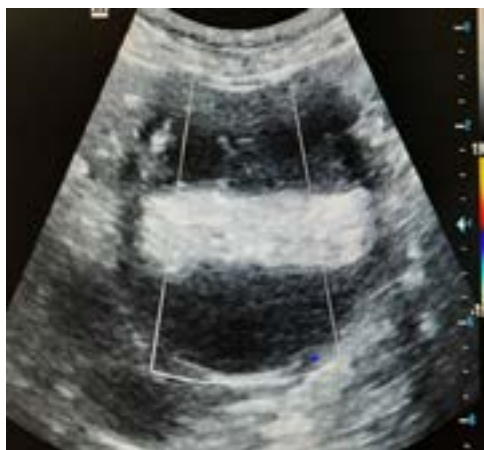
Оваријалните тератоми се најчестите тумори со потекло од герминативните клетки на овариумите (95% од сите тумори на герминативните клетки и 20% од сите тумори на овариумите). Билатералната појава се забележува во 10-12% од случаите [1]. Иако тератомите на јајниците можат да се видат од детството до репродуктивната возраст, просечна возраст за нивна појава е 30 години, пониска од таа за епителните

оваријални неоплазми. Дермоидните цисти растат бавно со брзина од 1,6-1,8 mm годишно [2]. Тие ретко се детектираат во постменопаузална возраст и понекогаш се поврзани со прекумерно производство на андрогени [3]. Овие тумори содржат зрели ткива кои потекнуваат од ектодерм, мезодерм и/или ендодерм. Најчесто се среќаваат ткива со ектодермално потекло како што се кожа, коса, потни и лојни жлезди [4,5].

Слика 1. Макроскопски изглед на дермоидна циста [5]



Слика 2. Ултрасонографски приказ на дермоидна циста [6]



Иако масната компонента на дермоидната циста има хиперехоген приказ на ултразвук, понекогаш претставува дијагностички предизвик да се разликува од комплексна циста или хеморагична оваријална циста. Хетерогената презентација на дермоидните цисти на ултразвук се должи на различните пропорции на компоненти кои припаѓаат на сите три слоја на герминативните клетки, како што се епител, коса, коска, заби и чрскавица [6].

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Прикажуваме случај на 60-годишна пациентка, која беше примена во нашата болница со абдоминална болка, зголемен абдомен и опиплива карлична маса. Пациентката беше 9 години во постменопауза, со медицинска историја без особености. Ултразвучниот преглед покажа присуство на туморска формација од 10 см, со мешана ехогеност и отсутна васкуларизација. На компјутеризирана томографија се прикажа голема

Ту формација во малата карлица со локализација над матката, со дијаметар од 10x15 см, со тенок ѕид, делумни прегради и со притисок врз околните структури. Не беше детектирана слободна течност ниту сигнификантно зголемени лимфни јазли. Серумските туморски маркери и биохемиските параметри беа во референтни рамки. Диференцијално дијагностички можеше да се работи за хеморагична циста, ендометриом, примарна оваријална неоплазма или метастатски тумор. Направивме лапаротомија и тотална абдоминална хистеректомија со билатерална аднексектомија, а хистопатолошкиот извештај беше: Лева аднекса со тежина од 1023 грама, која се состоеше од јајцевод со димензии 3,5x0,5 см и цистично променет јајник со димензии 11x13x12 см. На пресек, цистата беше исполнета со лој и влакна, ѕидот беше дебел 2-3 мм, со мазна луминална површина, во еден дел со видлив цврст нодуларен дел со дијаметар од 4,5 см, кој имаше структура од масно ткиво и потврдо чрскавично ткиво (*Teratoma maturum cysticum ovarii*). Микроскопската анализа ја потврди дијагнозата. Постоперативниот тек беше уреден, без компликации, пациентката беше отпуштена на седмиот постоперативен ден.

ДИСКУСИЈА

Оваријалните тератоми се класифицираат во поткатегории: зрели цистични тератоми (дермоидни цисти), незрели тератоми и монодермални или високо специјализирани тератоми (*struma ovarii*). Дермоидна циста е бенигна и е најчеста меѓу тератомите со оваријално потекло. За хистопатолошка дијагноза се потребни најмалку два добро диференцирани слоја на зрели герминативни клетки (ектодерм, мезодерм, ендодерм). Најчесто се присутни коса и кожа (кои потекнуваат од ектодермот) и мускули и масно ткиво (кои потекнуваат од мезодермот) [7].

Малигна трансформација на дермоидната циста е ретка компликација, со инциденца помала од 2%. Најчесто се забележува во постменопаузалниот период и претставува малигна трансформација на една од компонентите на дермоидната циста од негерминално потекло, на пример епидермоиден карцином, аденокарцином или поретко сарком или меланом. Присуството на внатрешна васкуларност може да укажува на малигна трансформација [8,10].

Во нашиот случај се работеше за пациентка во постменопауза, која подолго време имала туморска маса во абдоменот и поради нејзината возраст

и можност да се работи за тумор од епително потекло, се направи хистеректомија со билатерална аднексектомија.

Компликациите поврзани со овој тумор се торзија, инфекција, вирилизација и многу ретко малигна трансформација. Ретко, голема дермоидна циста може да предизвика компликации како што се хидронефроза, опструкција на тенкото црево или формирање на ентеро-оваријална фистула. Руптура на дермоидната циста со резултирачки хемиски перитонитис е акутна компликација која бара итна хируршка интервенција. Постојат и виризирачки дермоидни цисти на јајниците, кои се исклучително ретки и почесто се наоѓаат кај жени во постменопауза. Овој тумор може да предизвика и оваријална торзија [9,10].

Нивоата на СА 125, СА 19.9 и СЕА може да бидат покачени. Во нашиот случај беа во референтни рамки. Дермоидните цисти се третираат со хируршко отстранување. Лапароскопијата е пожелна поради помала загуба на крв и побрзо закрепнување, но со себе носи поголем ризик од рецидив. Третманот се прилагодува според возраста на пациентката и големината на цистата. Конзервативната хирургија е резервирана за млади жени, особено нулипари кои сакаат да ја зачуваат плодноста [10].

ЗАКЛУЧОК

Дермоидните цисти на јајниците се ретки кај жени во постменопауза, но диференцијално дијагностички треба да се размислува и на нив. Ултрасонографијата е широко прифатена за нивна дијагностика, но не е секогаш убедлива. Занемарена дермоидна циста на овариум може прилично да порасне.

Малигната трансформација е невообичаена, но сепак почесто се јавува кога дермоидните цисти се присутни во постменопаузална возраст. Затоа хируршката агресивност треба да се прилагоди според возраста на пациентката. Хистеректомија и билатерална салпинго-оофоректомија се препорачуваат кај пациенти во постменопауза, како што и ние постапивме во нашиот случај.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: Tumor types and imaging characteristics. *Radio Graphics*. 2001; 21: 475-90.

2. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, Zalel Y, Tulandi T, et al. The growth pattern of ovarian dermoid cysts: A prospective study in premenopausal and postmenopausal women. *FertilSteril*. 1997; 68: 501-5.
3. Subbaiah M, Dorairajan G, Gochhait D, Vijayalakshmi G. Virilization in a postmenopausal female due to androgen secreting ovarian dermoid cyst. *Midlife Health*. 2017;8:98-100. doi: 10.4103/jmh.JMH_98_16.
4. Josephain K, Shankaralingappa A, Vijayan S, Yoga Purini P. Bilateral Ovarian Mature Teratoma in a Middle-Aged Female: A Rare Entity. *J Clin Med Surgery*. 2023; 3(2): 1113.
5. By Photograph by Ed Uthman, MD. - <http://web2.airmail.net/uthman/specimens/index.html>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=840023>
6. Ravikanth Reddy. Ovarian Dermoid (Mature Cystic Teratoma) in a Postmenopausal Woman: Incidence of Sonographic Signs. *Cureus*. 2021 Aug 30;13(8):e17581. doi: 10.7759/cureus.17581
7. Sahin H, Abdullazade S, Sanci M. Mature cystic teratoma of the ovary: a cutting edge overview on imaging features. *Insights Imaging*. 2017;8:227-241. doi: 10.1007/s13244-016-0539-9.
8. Yamanaka Y, Tateiwa Y, Miyamoto H, Umamoto Y, Takeuchi Y, Katayama K., and Hashimoto K. Preoperative diagnosis of malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary, *European Journal of Gynaecological Oncology*. (2005) 26, no. 4, 391-392, 16122185
9. Esterson YB, Gaballah M, Grimaldi GM, Raj MH, Pellerito JS. Ovarian dermoid cyst complicated by small bowel obstruction, entero-ovarian fistula formation, and malignant degeneration. *Clin Imaging*. 2019;56:47-51. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.03.005
10. Sunanda N et al. A rare case of a giant ovarian dermoid cyst in a 65-year-old woman: a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2025Jan;14(1):252-254

CASE REPORT: SUPRASPHINCTERIC PERIANAL FISTULA - OPERATIVE TREATMENT WITH BIOGLUE SURGICAL ADHESIVE

Stanko Trpeski¹, Vladimir Joksimovik², Ndrichim Murati³, Kristijan Ivanoski², Marija Joksimovik⁴

¹General hospital Kichevo

²University Clinic for Digestive surgery Skopje

³General hospital Struga

⁴University Clinic of Gynecology & Obstetrics Skopje

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 329-331

ABSTRACT

A perianal fistula is a small pus-like channel that can occur between the end of the large intestine and the skin near the anus. It might be:

Blind - which has only one open end, Complete - which has both an internal and an external opening and Incomplete - an external opening that does not communicate with an internal organ. They usually occur as a result of a previous history of a perianal abscess and when it is not completely healed. These fistulas arise from the anal glands that are localized between the internal and external anal sphincter and drain into the anal canal. In the following text, a case with a perianal suprasphincteric fistula will be described. A 43-year-old patient comes to Clinic For digestive surgery in Skopje due to pain in the anal region and flow of purulent smelly contents. Physical examination shows a fistulous opening at seven o'clock. A rectal examination was performed with a probe and digital rectal examination - there is communication with the rectum - suprasphincteric. The patient was sent for further investigation - magnetic resonance of the small pelvis. The patient is advised for surgical treatment of the fistula.

CASE DISCRETION

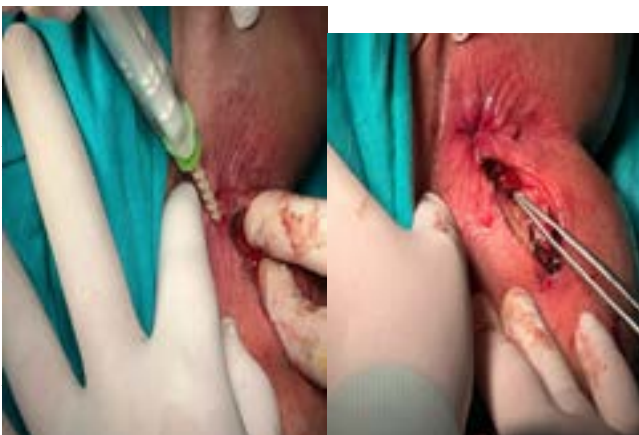
A 43-year-old patient with no previous medical history.

Received at Clinic For digestive surgery for elective operative treatment of a perianal suprasphincteric fistula that has been verified and proven by a physical - rectal examination - a fistulous opening at seven o'clock, a rectal examination with a probe and RT - there is

communication with the rectum - suprasphincteric and by magnetic resonance of the small pelvis with a finding : right gluteal superficial irregular heterosignal change, osplatial and from it to the rectum continues a fistula channel in length of about 8 cm. which communicates with the rectum, with a strong signal.



MR fistulographic image of a typical fistula, an inflammatory conglomerate and a large fistula channel to the rectum.



Operative and postoperative course orderly.

The patient was transferred to a department for digestive surgery, the next part was discharged to home treatment with prescribed therapy: antibiotic, probiotic, analgesic and advice to take baths with KMnO₄ and advice on a hygienic-dietary regimen.

DISCUSSION AND CONCLUSION

A perianal fistula is a small pus channel that can occur between the end of the large intestine and the skin near the anus. They usually occur as a result of a previous history of a perianal abscess and when it is not completely healed. These fistulas arise from the anal glands that are localized between the internal and external anal sphincter and drain into the anal canal.

Currently, there are several types of treatment for perianal fistulas: LIFT, fistula clip closure, Seton, fistulotomy.. Complications that can occur are: bleeding, pain, infections, incontinence..

In this case, the choice of treatment was the classical one with fistulotomy and curettage, but for the first time, bioglue (Bioglue) was also used through the suprasphincteric opening. This bio glue is composed of two components: albumin from bovine serum and glutaraldehyde, with hemostatic characteristics and has an effect for faster tissue closure/gluing. This bio glue is four times stronger than fibrin glue, it works immediately after 20 to 30 seconds of application, and the maximum effect is obtained already after the second minute of application. It is a protein-based gel that uses the proteins from the tissue itself for faster regeneration and adhesion.

REFERENCES

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250164/>
2. https://www.researchgate.net/publication/332055101_A_Case_of_Perianal_Fistula_Presented_with_Deep_Soft_Tissue_Infection_on_the_Lateral_Side_of_the_Thigh
3. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557517/#:~:text=Suprasphincteric%20\(20%25\)%20-%20The%20fistula,This%20fistula%20is%20very%20rare.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557517/#:~:text=Suprasphincteric%20(20%25)%20-%20The%20fistula,This%20fistula%20is%20very%20rare.)
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17164962/>
5. https://www.researchgate.net/publication/268422725_The_Use_of_Bioglue_R_In_the_Treatment_of_High_Perianal_Fistula_A_Pro prospective_study

CASE OF FOREIGN BODY ASPIRATION(HAZELNUT) IN 2 YEAR OLD GIRL

Stojanovski Proeska Ljubica¹, Lulijeta Mustafa¹,Ivan Arsovski¹

¹University Clinic for Respiratory Diseases in Children “Kozle”-Skopje

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 332-334

ABSTRACT

Aspiration of foreign body is common concern ,with the highest risk in children from 6 months to 3 years. Inhaled foreign bodies can lead to coughing,choking and breathing difficulties. Children with behavioral problems,PICA(eating substances like paper,wood,soil),development issues,with psychiatric problems have increased risk. Inhalation of foreign body (FB) into the larynx or trahea is a life threateaning event.Many of the occasions are unwitnessed,but there should always be a high suspicion in infants and young children with problems of the respiratory system. The degree of the emergency depends on the signs and symptoms of the inhalation, the site of the impaction,structure of the object,degree of the stasis. Apple and watermelon seeds,popcorn,balloons,toys,nec klace and earrings,pens,pins,batteries,teeth,different types of nuts are very common.

Keywords:Foreign body,Children,Infant,Aspiration.

INTRODUCTION

Children under age of 6 have increased risk of foreign body aspiration,male children dominantly.The young age(due to immature swallowing reflexes,development stage,exploring the environment,lack of supervision or development disorders.Airway obstruction are potentially fatal and unfortunately delayed diagnosis can be common.

More then 70% of the foreign bodies are organic,nuts/ seeds and 30 % are inorganic.The clinical presentation varies from choking,gagging,wheezing,coughing,dyspnea,irritability or cyanosis or respiratory distress in severe cases.The right main bronchus is the most common place for the objects,because of the diameter,more vertical alignment,shorter length mainly 60-70% and about 30-40% are in the left main bronchus.

CASE PRESENTATION

A 2 year old girl,was brought to our emergency department in our clinic with a 4 days of mild serous nasal secretion and spastic cough for 3 days,occasional stridor. The child was previously healthy,with no history of bronchitis and pneumonia.

They went to their family doctor, but all they told was about the blocked nose. The family doctor referred them to our clinic due to differences in the auscultation findings. After a more in-depth examination, the mother reported vomiting after eating chocolate with hazelnuts. According to the mother she developed only one episode of intermitent coughing and vomiting.

On our physical examination the patient had auscultatory slightly weakened vesicular breathing on the left, accompanied by a finding of scraping and wheezing rales

bilaterally. The child felt comfortable.

Systemic examination with heart rate of 120/min, respiratory rate 25/min, 99% saturation.

Immediately we did chest x-ray (Fig.1.-Easy displacement of the mediastinal structures to the right side due to an increased volume of the left lung, where the posterior ribs appear more horizontalized with slightly increased parenchymal transparency-a finding consistent with hyperinflation of the left lung. The right lung shows a well defined lung pattern. No areas of parenchymal consolidation are seen bilaterally. The costophrenic sinuses are clear. The heart is not enlarged.



Figure 1

Due to the relative clinical picture, findings of the x-ray we did immediate Fiberoptic transnasal endoscopy with passable nasal cavities, epipharynx free, larynx with normal findings, trachea free. At the level of the right principal bronchus, mucopurulent secretion is visualized, without a foreign body. At the level of the left principal bronchus, a hazelnut-shaped foreign body is visualized in its entirety from the lower part of the left principal bronchus. Rigid bronchoscopy performed - extraction of a hazelnut-sized foreign body in its entirety from the lower part of the left main bronchus was performed.

The foreign body was finally successfully extracted.(Fig.2)



Figure 2

The child was put under observation for 48 hours and was discharged in good condition. Reevaluated 2 weeks later, and was asymptomatic.

DISCUSSION

The case demonstrates the diagnostic challenges while the history and good physical exam are typical, main and most important in obtaining adequate guidance towards diagnosis.

While the rate is significantly high 20,4 visits per 100.000 population.

External factors such as residence, types of foreign bodies and prehospital time can be mentioned as an additional complication. Cultural contexts and eating habits in specific geographic areas play a significant role.

Other than that, sensitivity and specificity of thorax radiology is from 68,73%-45(67%), respectively.

Therefore normal x-ray does not rule out the presence of a foreign body.

CONCLUSION

This case highlights the successful bronchoscopic extraction of a hazelnut, from the left main bronchus. Prompt diagnosis and timely intervention prevented respiratory complications. Post procedure recovery was uneventful. Also rigid bronchoscopy involves fewer complications and is more successful in removing foreign body in children. This case underscores the importance of considering foreign body aspiration in patients presenting

persistent cough or unilateral decreased breath sounds, particularly in pediatric high risk populations.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interests

REFERENCE

1. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Foreign_bodies_inhaled/
2. [2.https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1189722/full](https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1189722/full)
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10302152/>
4. Engin M.M.N., Erdogan F., Kucuk Ö., Kaya M. Foreign body aspiration in an 11-month-old child; the importance of anamnesis and respiratory examination. *J. Pediatr. Neonatal Care.* 2020;10:156-157. doi: 10.15406/jpnc.2020.10.00429. [DOI] [Google Scholar]
5. Gatto A., Capossela L., Ferretti S., Orlandi M., Pansini V., Curatola A., Chiaretti A. Foreign Body Ingestion in Children: Epidemiological, Clinical Features and Outcome in a Third Level Emergency Department. *Children.* 2021;8:1182. doi: 10.3390/children8121182. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Xu Y., Feng R.L., Jiang L., Ren H.B., Li Q. Correlative factors for the location of tracheobronchial foreign bodies in infants and children. *J. Thorac. Dis.* 2018;10:1037-1042. doi: 10.21037/jtd.2018.01.121. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261221005368#bb0030>

CASE REPORT: ЕКСТРАМАМАРНА PAGET-ОВА БОЛЕСТ НА ВУЛВА

Ангела Величковска Спасовска, Валентина Тофилоска, Николоска Катерина, Георгиевска Јадранка, Дабески Драге

Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство Скопје.

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 335-336

АБСТРАКТ

Paget-овата болест на вулва е ретка малигна епителна неоплазма која најчесто се јавува кај жени во постменопауза (1). Карактеристична е со клиничка слика која често личи на бенигни дерматолошки заболувања, што резултира со одложена дијагноза и третман. Во овој труд е прикажан случај на 66-годишна пациентка со рекурентна екстрамамарна Paget-ова болест на вулвата, со прецизна хронолошка евиденција на дијагностичките и терапевтските постапки, вклучително биопсија, МР дијагностика, радиографија и ултрасонографија. Исто така, опфатен е и онколошкиот мултидисциплинарен пристап во терапијата, кој ја истакнува важноста на хируршката ексцизија и хистопатолошката анализа во потврдувањето и следењето на болеста. Целта на трудот е да се нагласи значењето на раното препознавање, навремената дијагностика и соодветниот третман.

Клучни зборови: Paget-ова болест, вулва, рекуренца, хистопатологија, онколошки третман.

ВОВЕД

Paget-овата болест на вулвата претставува ретка интраепителна малигна неоплазма и се јавува кај помалку од 1% од сите нон-инвазивни неоплазии на женските гениталии. Болеста се карактеризира со присуство на Paget клетки – големи клетки со бледа цитоплазма и атипични јадра кои инфилтрираат епител и дермис. Таа може да се јави како примарна екстрамамарна болест или секундарно поврзана со аденокарциноми. Клинички, честопати имитира егзема. Златен стандард за потврда е биопсија и хистопатолошка анализа. Инциденцата е ниска, а клиничкото препознавање од клучна важност.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка на возраст од 66 години, во менопауза, со претходна историја на ексцизија на лезија од вулва пред неколку години, доаѓа на клиника поради егзофитна промена на голема лабија лево, придружена со чувство на чешање и слабо печење.

Од лабораториски иследувања во прилог тумор маркери: CEA=2.18 ng/mL, CA 125=11.33 U/mL, CA 19-9=14.30 U/mL, CA 15-3=11.1 U/mL, CA 72-4=1.6 IU/mL, HE 4.0 = 74.65 pmol/L.

Биохемиски лабораториски анализи: во референтни вредности. На ден 31.01.2025 г се направи биопсија на промената на кожата. Хистопатолошкиот наод

потврди morbus paget vulvae, со присуство на Paget клетки, позитивни на PAS, CK7 и негативни на S100, што потврдува дијагноза на екстрамамарна форма. Се направи МР на мала карлица: се прикажува задебелување на кожата на вулвата лево, со димензии 30x18мм, без лимфаденопатија и без агресивна инфилтрација во околно ткиво. Утерус со цервикс со уреден приказ. Присутни неботијеви цисти на цервикс. Се визуелизира водена циста во лева оваријална жога до 30мм, јасно ограничена, без други патолошки состојби.

Од дополнителни иследувања се направени иследување на Фактори на хемостаза и д-димери: во референтни вредности.

РТГ наод на белите дробови: уреден наод, без знаци за активна плеврална или пулмонална патолошка состојба.

ТВУЗ на мала карлица: уреден приказ на матка и ендометриум, присутна цистична формација на лева аднексална регија, со течна содржина од 34 mm, без слободна течност во с.Douglasi По припрема и презентирање на пациентката на Онколошки конзилиум при Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје се одлучи пациентката да се третира за оперативен третман: vulvectomy simplex, поради докажан рекурентен Morbus Paget (тип 1).

На ден 26.03.2025 година кај пациентката со клиничка дијагноза: Morbus Paget genitalis (recurens) tip 1 , St post excision vulvae aa VIII се направи следниот оперативен зафат: Vulvectomy simplex.

Добиените материјали се испратија за ХПА. Од испратениот материјал за хистопатолошка анализ се доби следната дијагноза: VULVAR EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE, Со микроскопски потврда на Paget клетки во епителот и горниот дермис, без инвазија во длабоки структури. Ресекионите маргини се негативни.

pT1b, pNx, pMx, R0 – FIGO Stage IB.

Пациентката беше испратена на Клиникат за онкологија за натамошна терапија о третман.

ДИСКУСИЈА

Paget-овата болест на вулвата е ретка и лесно се меша со бенигни дерматолошки состојби како егземи,

псоријаза или хронични дерматити (2). Клиничката презентација најчесто вклучува црвенило, печење и чешање што доведува до одложување на дијагнозата, особено поради ниската клиничка суспектност за оваа ретка состојба. Хистопатолошката потврда преку биопсија е неопходна за да се исклучат другите диференцијални дијагнози.

Рекурентната форма на болеста бара внимателен мониторинг и пристап кој вклучува мултидисциплинарен онколошки тим (3).

ЗАКЛУЧОК

Morbus Paget vulvae треба да се земе предвид кај постменопаузални пациентки со перзистентни егзофитни или еритематозни промени на вулвата. Биопсијата и хистопатолошката анализа остануваат златен стандард за точна дијагноза и соодветна терапевтска стратегија.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(2):281-284.
2. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol. 2004;51(5):767-773.
3. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. J Clin Pathol. 2000;53(10):742-749.

A COMPLEX CASE OF MORBID OBESITY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN A YOUNG GIRL

Adrijana Ugrinoska Pandeva^{1*}, Katerina Boshkovska^{1,2}, Vesna Dzambazovska¹, Sandra Petlichkovska¹

¹Public Health Institution University Clinic for Respiratory Diseases in Children Kozle, Skopje, Republic of North Macedonia

²Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University Skopje, Republic of North Macedonia

*Corresponding author:

Ugrinoska Pandeva Adrijana, MD

University Clinic for Respiratory Diseases in Children “Kozle”

Kozle str, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia

Tel: +389 77 813 573

Email: adrijanapandeva@gmail.com

Medicus 2025, Vol. 30 (2): 337-339

ABSTRACT

Introduction: Pediatric obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common and serious condition often underrecognized in children, particularly when accompanied by obesity.

Objective: To describe a complex case of morbid obesity and OSAS in a pediatric patient, emphasizing the need for multidisciplinary evaluation and long-term management.

Case Presentation: A 7-year-old girl with morbid obesity (BMI = 30.1 kg/m², weight 54 kg, >97th percentile) presented with sleep-disordered breathing and persistent enuresis. She had a history of frequent lower respiratory infections in early childhood, but no bronchitis in the past two years. ENT assessment confirmed 80% adenoid obstruction and enlarged tonsils. Cardiorespiratory polygraphy showed moderate OSAS. Adapted pediatric sleep questionnaires supported the clinical suspicion. Surgical treatment was performed, but long-term follow-up was incomplete.

Conclusion: OSAS in children with obesity presents diagnostic and treatment challenges requiring structured multidisciplinary care. Follow-up, behavioral support, and early risk identification tools are essential.

Keywords: Pediatric obesity, Obstructive sleep apnea, Enuresis, Cardiorespiratory polygraphy

INTRODUCTION

Pediatric obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a prevalent condition characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep, leading to sleep fragmentation, intermittent hypoxemia, and daytime dysfunction [1]. While OSAS can affect children of all body types, obesity is a well-established risk factor, significantly increasing both the prevalence and severity of the disorder [6,7].

Diagnosis of OSAS in children traditionally relies on overnight polysomnography (PSG), which remains the gold standard for assessing apnea-hypopnea index and sleep architecture [2,3,4]. However, in many real-world or resource-limited settings, simplified diagnostic approaches such as cardiorespiratory polygraphy are used effectively to guide clinical management [1,8]. Validated screening tools, including the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) and Pediatric Epworth

Sleepiness Scale, have shown strong correlation with sleep-disordered breathing and associated behavioral disturbances in pediatric populations [9,10].

Adenotonsillar hypertrophy remains the most common anatomical cause of pediatric OSAS. Surgical removal of enlarged tonsils and adenoids is typically the first-line treatment, particularly in otherwise healthy children [5]. However, children with comorbid obesity often exhibit residual OSAS even after adenotonsillectomy, necessitating long-term follow-up and multidisciplinary care [4,6].

This case report describes a complex scenario of pediatric OSAS in a girl with morbid obesity, emphasizing diagnostic and therapeutic challenges, the importance of early risk stratification using adapted tools, and the real-world obstacles to sustained care.

CASE PRESENTATION

A 7-year-old girl was admitted for diagnostic cardiorespiratory polygraphy due to loud snoring, witnessed apneas, excessive daytime sleepiness, and persistent enuresis. Her BMI was 30.1 kg/m², placing her in the morbidly obese range (>97th percentile for age). Medical history included recurrent upper respiratory infections since age 3, hospitalization for COVID-19, and pneumonia with adenoiditis. Frequent bronchitic episodes were treated with bronchodilators and antibiotics. ENT assessment revealed adenoid vegetation obstructing 80% of the nasopharyngeal space and hypertrophic, asymmetric tonsils. Thyroid function was euthyroid. There was a family history of hypothyroidism. Symptoms included mouth breathing, side sleeping with a high pillow, loud snoring, daytime sleepiness, morning dizziness, and both nocturnal and occasional daytime enuresis.

Adapted versions of the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) and the Pediatric Epworth Sleepiness Scale were administered. The patient scored 17 positive responses on the PSQ and 17 points on the Epworth scale, both of which suggest a high likelihood of moderate to severe obstructive sleep apnea and significant daytime sleepiness. Cardiorespiratory polygraphy was performed, demonstrating moderate obstructive sleep apnea. The recorded an apnea index of 4.8/hr and a hypopnea index of 5.8/hr (AHI: 10.6/hr). Mean oxygen saturation was 91–94% with occasional drops to 87–90%. There were 43 episodes of snoring averaging 6.8 seconds. The total duration of

the recording was 6 hours and 25 minutes.

FOLLOW-UP AND OUTCOME

Following the diagnostic PSG and ENT consultation, the patient underwent tonsillectomy and adenoidectomy. The procedure was complicated by postoperative hemorrhage and dehydration, requiring re-hospitalization. Despite recommendations for follow-up after the diagnostic polygraphy and adenotonsillectomy, the patient did not return for scheduled evaluations at our clinic. No post-surgical oxygen saturation data, repeat sleep studies, or clinical reassessments were available.

Despite temporary improvements, the patient continued to experience persistent symptoms of enuresis, behavioral dysregulation, and weight gain.

Repeated endocrinological evaluations confirmed obesity without thyroid dysfunction. Metabolic concerns such as insulin resistance were flagged. Weight continued to increase over the next two years, rising from 54 kg to 76 kg by age 9, with BMI increasing from 30.1 to 35.7 kg/m².

A multidisciplinary team initiated behavioral therapy, antidepressant treatment (Fluoxetine), and dietary modifications. However, long-term adherence was poor. The child showed regressive behaviors, academic difficulties, and social challenges.

Follow-up highlights the complex interplay of physical, psychological, and social factors requiring sustained, family-centered, and institutional support.

DISCUSSION

This case illustrates the interplay between obesity and OSAS in children. Obesity increases the severity of OSAS and contributes to respiratory comorbidities through systemic inflammation and mechanical airway restriction. The presence of significant adenotonsillar hypertrophy exacerbates airway obstruction.

Although full polysomnography is the diagnostic gold standard, cardiorespiratory polygraphy (CRP) is an acceptable alternative when EEG and sleep staging are unavailable. In this case, CRP provided sufficient evidence to confirm moderate OSAS, guiding clinical decision-making.

Although standardized questionnaires were adapted in this setting, the high scores on the Pediatric Sleep Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale supported

the clinical suspicion of OSAS. These tools, even when adapted, remain useful in guiding pre-polysomnographic risk assessment in resource-constrained or culturally specific contexts.

The child also showed features of developmental and learning delays, which may have been influenced by chronic sleep disruption and psychosocial stressors. This case emphasizes the need for long-term psychosocial support in pediatric obesity and OSAS. Surgical intervention (adenotonsillectomy) addressed the mechanical obstruction but did not resolve enuresis or behavioral symptoms. Multidisciplinary intervention including endocrinology, psychiatry, dietetics, and family counseling is crucial but challenging in the context of low adherence and psychosocial stressors. Importantly, the case reflects how OSAS in children extends beyond the airway, intersecting with neurodevelopment, social behavior, and family dynamics.

Limitations

This case report is limited by the absence of full polysomnography, objective sleep staging data and lack of long-term follow-up after surgery and CRP and missing objective post-treatment oxygenation data. Spirometry, allergy testing, and formal neurodevelopmental assessments were not performed. Adapted, rather than validated, versions of sleep screening tools were used. Despite early multidisciplinary involvement, long-term engagement was poor and these limitations reflect real-world challenges in managing complex pediatric patients with obesity and OSAS in resource-constrained settings.

CONCLUSION

Children with combined morbid obesity and OSAS present complex diagnostic and therapeutic challenges. Early recognition and comprehensive multidisciplinary intervention are essential to improve respiratory function, sleep quality, and overall health.

REFERENCES

1. Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, et al. American Academy of Sleep Medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(10):1199–1203.
2. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011;34(3):379–388.
3. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):866–878.
4. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for severe obstructive sleep apnea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(11):1375–1379.
5. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):576–584.
6. Kang K-T, Chou C-H, Weng W-C, et al. Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2013;8(10):e78666. doi:10.1371/journal.pone.0078666
7. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1142–1149.
8. Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, et al. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea syndrome in settings with limited resources. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(11):990–996.
9. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1(1):21–32.
10. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;113(4):e612–e615.

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 përshtatshëm 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 arsytet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

2. Metodatat & Materialet: Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar 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 dot 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 mentori ose koautori më i afërt me punimin. Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.

Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

4. Discussion: This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

5. Referencing: The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

One article can have one author and 4 co-author. Last co-author is the mentor of the article or closest co-author of the paper. The authors' names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.

References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination 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. *Pediatria sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. *Pediatria*, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; "të dhëna të papublikuara" dhe "komunikime personale". Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë "në shtyp".

6. Mirënjohjet: Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

7. Format i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren 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).

