

АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol.12 No.2 2020



Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија
Institute for Public Health of the Republic of North Macedonia

Архиви на јавно здравје (Arch J Здравје) е медицинско научно списание кое го издава Институтот за јавно здравје на Република Македонија

Archives of public health (Arch P Health) is a medical scientific journal published by Institute of public health of Republic of Macedonia

Уредник (Editor)

Гордана (Gordana) Гордана (Ristovska)

Заменик уредник (Deputy editor)

Вјоса (Vjosa) Речица (Rechica)

Уредувачки одбор (Editorial board)

Шабан (Shaban) Мемети (Memeti) - Македонија (Macedonia)

Тед (Ted) Тулчински (Tulchinsky) – Израел (Israel)

Михаил (Mihail) Кочубовски (Kocubovski) – Македонија (Macedonia)

Владимир (Vladimir) Кендровски (Kendrovski) – Германија (Germany)

Лили (Lili) Стојановска (Stojanovska) - Австралија (Australia)

Горан (Goran) Белојевич (Belojevic) - Србија (Serbia)

Фимка (Fimka) Тозија (Tozija) - Македонија (Macedonia)

Елисавета (Elisaveta) Сتيкова (Stikova)- Македонија (Macedonia)

Елена (Elena) Косевска (Kosevska) – Македонија (Macedonia)

Азиз (Aziz) Положани (Polozhani) - Македонија (Macedonia)

Констандина (Konstandina) Кузевска Манева (Kuzevska Maneva) – Македонија (Macedonia)

Маријан (Marijan) Бошевски (Bosevski) – Македонија (Macedonia)

Љубица (Ljubica) Аргаласова (Argalášová) Соботова (Sobotová) – Словачка

Илија (Ilija) Брчевски (Brcevski) - Србија (Serbia)

Сергеј (Sergej) Пријич (Prijić) – Србија (Serbia)

Мариана (Mariana) Голумбеану (Golumbeanu) – Романија (Romania)

Каролина (Karolina) Љубомирова (Ljubomirova)– Бугарија (Bulgaria)

Насер (Naser) Рамадани (Ramadani)- Косово (Kosovo)

Лектор за македонски и англиски јазик

Ленче Даневска

Техничка подготовка

Владимир Хаџи Пулевски

СОДРЖИНА

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА - CLINICAL SCIENCE

**ПРЕДИКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА АТРИЈАЛНА ФИБРИЛАЦИЈА ПО АОРТО
- КОРОНАРНА БАЈ-ПАС ОПЕРАЦИЈА****PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING CORONARY ARTERY BY-PASS
SURGERY**

Марија Ѓеракароска Радовиќ, Елизабета Србиновска Костовска, Цветанка
Ѓеракароска Савевска, Сашко Јовев
Marija Gjerakaroska Radovikj, Elizabeta Srbinovska Kostovska, Cvetanka
Gjerakaroska Savevska, Sasko Jovev 5

**ЕПИДУРАЛНА АНАЛГЕЗИЈА ПРИ НЕСНОСНА КАНЦЕРСКА БОЛКА - СТАРА
ПРИКАЗНА СО УПОТРЕБА ДО ДЕНЕС****EPIDURAL ANALGESIA FOR INTRACTABLE CANCER PAIN - AN OLD STORY USED
UNTIL NOW**

Марија Шољакова, Биљана Кузмановска, Весна Дурнев, Андријан Карталов,
Розалинда Исјановска
Marija Sholjakova, Biljana Kuzmanovska, Vesna Durnev, Andrijan Kartalov,
Rozalinda Isjanovska 15

**ВРЕДНОСТА НА МАГНЕТНАТА РЕЗОНАНЦА ВО МУЛТИМОДАЛНИОТ ТРЕТМАН НА
ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ****VALUE OF MRI IN MULTIMODAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL
CARCINOMA**

Ана Лазарова, Андреј Николовски, Виолета Василевска-Никодиновска
Ana lazarova, Andrej Nikolovski, Violeta Vasilevska Nikodinovska 25

**ДИРЕКТНИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ-БАЛАНС ПОМЕЃУ ТРОМБОЗА И КРВА-
ВЕЊЕ- НАРАТИВЕН ПРЕГЛЕД****DOACS- BALANCE BETWEEN THROMBOSIS AND BLEEDING – A NARRATIVE REVIEW**

Емилија Лазарова Трајковска
Emilija Lazarova Trajkovska 32

**КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМСКОТО НИВО НА ВИТАМИН Д СО ВКУПНИОТ СЕРУМСКИ
ИгЕ КАЈ ДЕЦА СО АСТМА****CORRELATION BETWEEN VITAMIN D SERUM LEVEL AND TOTAL IgE IN ASTHMATIC
CHILDREN**

Весна Мицевска, Татјана Јаковска Марети, Илија Кировски, Оливера Јорданова
Vesna Micevska, Tatjana Jakjovska Maretti, Ilija Kirovski, Olivera Jordanova 37

ОРАЛНО ЗДРАВЈЕ – ORAL HEALTH

ЛОКАЛНИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА КАРИЕС ВО РАНАТА ДЕТСКА ВОЗРАСТ

LOCAL ETIOLOGICAL FACTORS FOR THE APPEARANCE OF EARLY CHILDHOOD CARIES

Олга Кокочева-Ивановска
Olga Kokoceva Ivanovska 46

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ – PUBLIC HEALTH

ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА МИКРОФЛОРАТА ОД УСНАТА ПРАЗНИНА НА ЕГЗОТИЧНИ ЗМИИ ЧУВАНИ КАКО ДОМАШНИ МИЛЕНИЦИ

IDENTIFICATION OF THE MICROFLORA FROM THE ORAL CAVITY OF EXOTIC SNAKES KEPT AS PETS

Марко Наумовски, Ивaмaрия Јовановска, Каќа Поповска, Весна Велиќ Стефановска, Гордана Мирчевска
Marko Naumovski, Ivamaria Jovanovska, Katja Popovska, Vesna Velikj Stefanovska, Gordana Mirchevska 56

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ - CASE STUDY

ОКУЛАРНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЈ ГОЛДЕНХАР СИНДРОМ
OCULAR MANIFESTATION OF GOLDENHAR SYNDROM

Бисера Велковска, Наташа Трпевска Шекеринов, Емилија Ѓошевска Даштевска, Маја Иванов
Bisera Velkovska, Natasha Trpevska Shekerinov, Emilija Gjoshevska Dashtevska, Maja Ivanova 64

СПОНТАН ХЕМАТОМ ВО ОБВИВКАТА НА ПРАВИОТ АБДОМИНАЛЕН МУСКУЛ – СЕ ПОЧЕСТА ПРИЧИНА ЗА АКУТЕН АБДОМЕН КАЈ ПАЦИЕНТИ НА АНТИКОАГУЛАНТА ТЕРАПИЈА: ПРИКАЗ НА ДВА СЛУЧАИ

SPONTANEOUS RECTUS SHEATH HEMATOMA- CAUSE OF ACUTE ABDOMEN IN PATIENTS ON ANTICOAGULANT THERAPY: TWO CASE REPORTS

Димитар Петревски, Наталија Цоклеска, Лазар Тодоровиќ, Марјан Камилоск, Шабан Мемети, Љупчо Донеv, Љубица Миќуновиќ
Dimitar Petrevski, Natalija Cokleska, Lazar Todorovic, Marjan Kamiloski, Shaban Memeti, Ljupco Donev, Ljubica Mikjunovikj 71

УСПЕШНО ОДЛОЖУВАЊЕ НА ПОРОДУВАЊЕТО НА ВТОРИОТ БЛИЗНАК ПО РАНА РУПТУРА НА ПЛОДОВИТЕ ОБВИВКИ КАЈ ПРВИОТ БЛИЗНАК: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

SUCCESSFULLY DELAYED DELIVERY OF SECOND TWIN AFTER EARLY SECOND TRIMESTER RUPTURE OF MEMBRANES OF THE FIRST TWIN: A CASE REPORT

Јадранка Георгиевска, Игор Самарџиски, Ана Данева, Горан Кочоски
Jadranka Georgievska, Igor Samardziski, Ana Daneva, Goran Kocoski 81

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ПРЕДИКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА АТРИЈАЛНА ФИБРИЛАЦИЈА ПО АОРТО-КОРОНАРНА БАЈПАС ОПЕРАЦИЈА

Марија Ѓеракароска-Радовик¹, Елизабета Србиновска-Костовска², Цветанка Ѓеракароска-Савевска², Сашко Јовев²

¹ Универзитетска клиника за државна кардиохирургија, Скопје, Република Северна Македонија

² Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Ѓеракароска-Радовик М, Србиновска-Костовска Е, Ѓеракароска-Савевска Ц, Јовев С. Предиктори за појава на атријална фибрилација по аорто-коронарна байпас операција. *Арх Ј.Здравје* 2020;12(2):5-14. DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5219>

Клучни зборови: постоперативна атријална фибрилација, кардиохирургија, предиктори, прогноза

***Кореспонденција:** Марија Ѓеракароска-Радовик, ЈЗУ УК за државна кардиохирургија, Скопје, Република Северна Македонија, e-mail: marijagerakarska@yahoo.com

Примено: 15-јан-2019; **Ревидирано:** 25-апр-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Марија Ѓеракароска-Радовик. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Атријалната фибрилација (АФ) претставува најчестиот тип на аритмија по хирургија на отворено срце и истата придонесува за пролонгиран болнички престој, зголемена инциденција на тромбоемболски компликации и општо зголемен постоперативен морбидитет и mortalitet. Целта на оваа проспективна, опсервациона студија на следење беше да се утврди инциденцијата на постоперативната атријална фибрилација (ПОАФ) кај пациентите кои подлегнуваат на аорто-коронарна байпас операција, да се откријат predisposing фактори за појава на атријална фибрилација во непосредниот предоперативен период, како и да се евалуира нејзиниот ефект врз постоперативниот исход на кардиохируршките пациенти на ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиохирургија Република Северна Македонија. Материјал и методи: Во оваа проспективна отворена студија на следење беа вклучени пациенти хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиохирургија- Скопје за изведување на аорто-коронарна байпас операција. Во испитуваната група беа вклучени оние пациенти, кои во постоперативниот период развија ПОАФ, додека во контролната група беа вклучени пациентите кои не развија ПОАФ. Постоперативно пациентите беа следени во период од 30 дена од кардиохируршката интервенција. Резултати: ПОАФ беше регистрирана кај 38% од испитаниците и тоа почесто кај повозрасната група испитаници. Пациентите со ПОАФ имаа значително повисока вредност на индексираниот волумен на левата преткомора, како и значително повисока вредност на CHADS2-VASC2, HATCH и Euroscore скоровите, во однос на групата без ПОАФ. Просечното време на појава на ПОАФ беше 48-72 часа од хируршката интервенција. Во групата пациенти со ПОАФ без забележани смртни случаи, како и тромбоемболски компликации, од типот на исхемичен мозочен удар и овие пациенти имаа подолг болнички престој и потреба од антиаритмична терапија и орална антикоагулантна терапија (ОАК). Заклучок: ПОАФ значително го влошува морбидитетот и mortalitetот кај кардиохируршките пациенти. Возраста, високата вредност на CHADS2-VASC2, HATCH и Euroscore, како и волуменот на левата преткомора претставуваат предиктивни фактори за атријална фибрилација во постоперативниот период по аорто-коронарна байпас операција.

CLINICAL SCIENCE

PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Marija Gjerakaroska Radovik¹, Elizabeta Srbinovska Kostovska², Cvetanka Gjerakaroska Savevska², Sasko Jovev²

¹ University Clinic for State Cardiac Surgery, Skopje, Republic of North Macedonia

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

Abstract

Citation: Gjerakaroska Radovik M, Srbinovska Kostovska E, Gjerakaroska Savevska C, Jovev S. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 5-14 (Macedonian) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5219>

Key words: postoperative atrial fibrillation, cardiac surgery, predictors, prognosis

***Correspondence:** Marija Gjerakaroska Radovik, University Clinic for State Cardiac Surgery, Skopje, Republic of North Macedonia, e-mail: marijagerakaroska@yahoo.com

Received: 15-Jan-2019; **Revised:** 25-Apr-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020. Marija Gjerakaroska Radovik. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia following open heart surgery and it contributes to prolonged hospital stay, increased prevalence of thromboembolic complications and overall increased postoperative morbidity and mortality. The aim of this prospective observational follow-up study was to determine the incidence of postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients undergoing coronary artery bypass surgery, to identify predisposing risk factors for its occurrence in the immediate preoperative period and to assess its effect on the postoperative outcome in patients at the University Clinic for Cardiac Surgery in Skopje, North Macedonia. Material and methods: The study included patients at the University Clinic for Cardiac Surgery in Skopje, North Macedonia undergoing coronary artery bypass surgery. The experimental group included patients developing POAF, whereas the control group those who did not develop the primary outcome. All patients were followed up for a period of 30 days postoperatively. Results: POAF was registered in 38% of the patient population and more frequently in the elderly. Patients developing POAF had significantly higher left atrial volume index, as well as higher CHADS2-VASC2, HATCH and Euroscore I values. Average time to POAF occurrence was 48-72 hours postoperatively. There were death outcomes, thromboembolic events, longer hospital stay, need for antiarrhythmic and oral anticoagulant therapy in the POAF group. Conclusion: POAF significantly increases postoperative morbidity and mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Age, higher CHADS2-VASC2, HATCH and Euroscore I values and left atrial volume were found to be significant predictors of POAF after coronary artery bypass surgery.

Вовед

Постоперативната атријална фибрилација (ПОАФ) заради нејзината честота и клиничко значење претставува предмет на бројни научни студии и истражувања во последните неколку децении. И покрај значајниот напредок во поглед на кардиохируршката оперативна техника, сè уште не е постигнато значајно намалување на стапката на ПОАФ. Според поновите студии на големи серии пациенти, таа изнесува од 10-60%¹, и оваа голема дискрепанца во различните студии пред сè, се должи на различните типови на операција, при што стапката на ПОАФ за валвуларна хирургија е повисока во однос на онаа при коронарен артериски бајпас графт (КАБГ)². Бројни ризик-фактори во предоперативниот, непосредниот интра- и постоперативен тек се поврзуваат со појавата на ПОАФ, но и покрај екстензивните истражувања, сè уште не е утврдена нејзината конкретна етиологија³. Студиите за утврдување на предиктори на ПОАФ најчесто ги посочуваат: возраста, машкиот пол, ниската ејекциона фракција, големината на левата преткомора, постоењето на срцева слабост, коморбидитети [пред се дијабетес мелитус тип 2 (ДМ2) и хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ)], инфламација, неадекватна атријална заштита од кардиоплегија, електролитните нарушувања во раниот постоперативен период, како и валвуларната хирургија³⁻⁵.

ПОАФ придонесува за пролонгиран болнички престој со значаен пораст на трошоците на лекување, зголемена инциденција на тромбоемболиски компликации, вклучувајќи го високиот ризик од мозочен удар и општо зголемен постоперативен

морбидитет и морталитет. Од друга страна, употребата на антиаритмична и антикоагулантна терапија во третманот на АФ е поврзана со бројни сериозни несакани ефекти. Оттука се наметнува потребата за препознавање на високоризичната група пациенти со цел преземање соодветни превентивни мерки во однос на појавата на ПОАФ.

Целта на оваа студија беше да се утврди инциденцијата на појавата на ПОАФ кај пациентите со аорто-коронарна бајпас операција на ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиохирургија-Скопје и да се проучат селектирани ризик-фактори за појава на атријална фибрилација во непосредниот постоперативен период, како и да се процени нејзиниот ефект врз раниот постоперативен исход кај кардиохируршките пациенти.

Материјал и методи

Ова истражување претставува проспективна моноцентрична клиничка студија на следење, која беше изведена на ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиохирургија-Скопје. Во студијата беа вклучени 30 пациенти хоспитализирани на оваа Клиника за изведување на КАБГ. Во испитуваната група беа вклучени пациентите кои во постоперативниот период развија ПОАФ, додека во контролната група беа вклучени пациентите кои не развија ПОАФ. Постоперативно сите испитаници беа следени во период од 30 дена од кардиохируршката интервенција.

За оваа студија беше побарана согласност од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет во Скопје. Информациите од учесниците во студијата се сметаа за доверливи. Секој од вклучените испитаници

имаше потпишана информирана согласност за доброволно учество во студијата и можност за нејзино напуштање по лична желба без никакви реперкусии по однос на натамошното лекување на основното заболување. Беше предвидена застапеност на обата пола, без ограничување според место на живеење, националност и социоекономски статус на испитаниците. Во студијата беа евалуирани демографските карактеристики на испитаниците, анамнестички и податоци од физикалниот преглед, како и податоци од електрокардиографскиот запис. Беше следена појавата на можни компликации од АФ – тромбоемболиски настани, хоспитализации, употреба на антиаритмици, смртни случаи.

Вклучувачки критериуми во студијата беа: возраст над 18 год., предоперативен синус ритам, пациенти со поставена индикација за аорто-коронарен бајпас, потпишана информа пред почеток на третманот. Исклучувачки критериуми беа: возраст под 18год.,пациенти со историја на пароксизмална или со перзистентна атријална фибрилација во момент на прием на Клиниката и пациенти контраиндицирани за операцијана отворено срце.

За анализа беа селектирани одредени предоперативни варијабли од медицинската и фармаколошка анамнеза, беше одредувана вредноста на CHADS2-VASC2 и HATCH скорот и телесна површина за индексирање на ехокардиографските параметри. Беше следена појавата на ПОАФ како примарен исход во оваа студија. Во тек на целокупната хоспитализација беше вршен 12-канален електрокардиограмски мониторинг. ПОАФ во оваа студија беше дефинирана како новопројавена

пароксизмална или перзистентна атријална фибрилација во непосредниот постоперативен период и покрај корекцијата на електролитните нарушувања и за која беше потребна медикаментозна конверзија. Ехокардиографските и доплер мерења беа вршени со ултразвучен апарат Philips CX50 (Philips Ultrasound-USA) и податоците беа складирани во дигитален облик за натамошни анализи. Димензиите на левата преткомора и комора беа мерени согласно препораките на Европското здружение за ехокардиографијаб. Волуменот на левата преткомора беше проценуван со примена на бипланарниот „area length“метод од апикален четири и двошуплински пресек и индексран според телесната површина. Левокоморната ејекциона фракција (ЕФ) беше одредувана според Симпсоновиот метод.

Податоците добиени од истражувањето беа обработени во соодветни статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS верзија 14), и прикажани се табеларно. Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии севршеше преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со употреба на мерките на централна тенденција и мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка). Chi square, Kolmogorov - Smirnov тест за еден или два примерока и Fischer exact тест се користеа за компарирање на одредени белези помеѓу двете групи испитаници како и за утврдување на асоцијацијата помеѓу одредени белези во групата испитаници. Кај нумеричките серии со нормална дистрибуција, сигнификантноста на разликата беше тестирана со Student-ov t-тест, додека за споредба на про-

сечните вредности на нумеричките серии со нормална т.е. неправилна дистрибуција се примени T-test односно MannWhitney U тест. Бинарна и мултипналогистичка регресиона анализа беа употребени за одредување и квантифицирање на независните значајни предиктори. За утврдување на статистичка значајност беше користено ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

Резултати

Од 31 испитаник вклучени во студијата, 23 (74,2%) беа испитаници од машки, додека 8 (25,8%) беа од женски пол. Статистичката обработка на податоците не покажа сигнификантна разлика помеѓу испитуваните групи со и без ПОАФ во однос на полот ($p=0,12$). ПОАФ беше регистриран кај 38% од испитаниците.

Табела 1. Предоперативни карактеристики на испитаниците во групата со и без ПОАФ

Варијабли	Група со ПОАФ n= 12	Група без ПОАФ n= 19	p
Пол-машки	8 (66,6%)	16 (84,2%)	0,255
Пол - женски	4 (33,4%)	3 (15,8%)	0,255
Возраст	70,5± 6,5	63,1± 10,8	0,026
Хипертензија	12 (100%)	16 (84,2%)	0,120
Ејекциона фракција	53,16 ± 11,3	55,66 ± 7,5	0,460
ЛКДД	53,2 ± 7,0	52,8 ± 8,1	0,882
ИВЛП	37,4 ± 4,7	30,15 ± 7,6	0,003

Беше најденасигнификантна разлика во однос на возраста помеѓу двете групи испитаници, односно во групата со ПОАФ испитаниците беа значително повозрасни (просечна возраст 70 vs. 63 год; $p=0,026$). Просечно време на појава на ПОАФ беше 48-72 часа од хируршката интервенција и таа доведе до значително хемодинамско влошување со пад на мешаната венска сатурација од централен венски катетер (SCVO2) од 10-15%. Групата со ПОАФ имаше значително повисока вредност на индексираниот волумен на левата преткомора ($p=0,023$). Во истата група вредностите на CHADS2-VASC2и HATSH скорбеа сигнификантно повисоки во однос на групата без ПОАФ ($p=0,024$; $p=0,023$ соодветно). Исто така, пациентите кои развија ПОАФ имаа повисока

вредност на Euroscore (1,95vs.1,52), иако тој не се покажа сигнификантен за вака мал статистички примерок ($p=0,224$). Во групата пациенти со ПОАФ, во тек на 30-дневниот постоперативен период на следење беа забележани 2 смртни случаи (0,06%), како последица од масивен мозочен удар и периоперативен миокарден инфаркт. Во истата група пациенти беа забележани тромбоемболски компликации, од типот на исхемичен мозочен удар кај 2 испитаника (0,06%). Воедно пациентите во групата со ПОАФ имаа подолг болнички престој во единицата за интензивна нега (4,8vs.3,6 дена во групата без ПОАФ) и потреба од антиаритмична терапија и орална антикоагулантна терапија (ОАК).

Табела 2 . Бинарна логистичка регресиона анализа на предиктивната улога на одредени параметри во однос на појава на ПОАФ

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Пол - референтна категорија/ машки								
Женски	1,338	,859	2,422	1	,120	3,810	,707	20,533
Возраст (години)								
Возраст	,090	,047	3,657	1	,056	1,094	,998	1,199
Големина на лева преткомора								
Лева преткомора	,2304	,1156	4,321	1	,046*	1,2591	1,004	1,5793
Индексиран волумен на лева преткомора (мл/м²)								
Лева преткомора	,181	,080	5,180	1	,023*	1,199	1,025	1,401
Euroscore скор								
Euroscore	,522	,429	1,481	1	,224	1,686	,727	3,912
CHADS2VASC2 скор								
CHADS2VASC2	1,200	,531	5,100	1	,024*	3,321	1,172	9,412
HATCH скор								
HATCH	1,417	,624	5,162	1	,023*	4,126	1,215	14,016
Ејекциона фракција (ЕФ)								
ЕФ	,026	,0378	3,468	1	,4892	1,0263	,953	1,105
Левокоморна дијастолна димензија (ЛКДД)								
ЛКДД	,0073	,0494	2,876	1	,8825	1,0073	,9144	1,109

Зависна варијабла – ПОАФ

* сигнификантно за $p < 0,05$

Бинарната логистичка регресиона анализа, за $p < 0,05$, како сигнификантни предиктори за појава на ПОАФ ги посочи:

Големината на левата преткомора - со секоја единица зголемување на левата преткомора сигнификантно се зголемуваше веројатноста за ПОАФ за 1,2591 [$p=0,046$, 95% CI=1,004-1,5793] пати.

Индексиран волумен на левата преткомора - со секоја единица зголемување на левата преткомора сигнификантно се зголемуваше веројатноста за ПОАФ за 1,199 [$p=0,023$, 95% CI=1,025-1,401] пати.

CHADS2VASC2 скор – со секоја единица зголемување на скорот сигни-

фикантно се зголемуваше веројатноста за ПОАФ за 3,321 [$p=0,024$, 95% CI=1,172-9,412] пати.

HATCH скор – со секоја единица зголемување на скорот сигнификантно се зголемуваше веројатноста за ПОАФ за 4,126 [$p=0,024$, 95% CI=1,215-14,016] пати.

За $p > 0,05$, како несигнификантни предиктори за појава на ПОАФ бинарната логистичка регресиона анализа ги посочи: полот, возраста, вредноста на Euroscore, ејекционата фракција и дијастолната димензија на левата комора.

Параметрите кои со бинарна логистичка регресиона анализа се потврдија како сигнификантни

предиктори за појава на ПОАФ беа ставени во методот на мултипна логистичка регресиона анализа (табела 3). Согласно резултатите, за $p < 0,05$, како сигнификантен предиктор беше потврден единствено

индексираниот волумен на левата преткомора, при што со единица негово зголемување сигнификантно се зголемуваше веројатноста за ПОАФ за 1,241 [$p = 0,023$, 95% CI=1,031-1,494] пати.

Табела 3. Мултипна логистичка регресиона анализа на предиктивната улога на одредени параметри во однос на појава на ПОАФ

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Големина на лева преткомора (мл/м²)								
лева преткомора	,216	,095	5,201	1	,023*	1,241	1,031	1,494
CHADS2VASC2 скор								
CHADS2VASC2	1,282	,786	2,659	1	,103	3,603	,772	16,813
HATCH скор								
HATCH	1,204	,932	1,670	1	,196	3,333	,537	20,704

Зависна варијабла – ПОАФ

* сигнификантно за $p < 0,05$

Дискусија

Целта на оваа студија беше да се утврди инциденцијата на ПОАФ кај пациенти од Р. Македонија кај кои беше изведена аорто-коронарна бајпас операција и да се утврди значењето на неколку селектирани варијабли од предоперативниот период во однос на примарниот исход.

Иако ова е студија изведена на мал примерок испитаници, според нашите сознанија ова е прва студија која се однесува на појавата на ПОАФ на наша популација на пациенти. Атријалната фибрилација претставува најчест тип на аритмија во кардиохирургија и има значаен негативен ефект врз хемодинамскиот статус, инциденцијата на тромбоемболски настани, времетраењето на хоспитализација и трошоците на лекување⁴. Инциденцијата од 38% во испитуваната серија пациенти се совпаѓа со ре-

зултатите од литературата. Имено, во повеќето серии испитаници објавени во последната деценија се пријавува инциденција од 10-60%^{1,5-7}.

Возраста е еден од најзначајните демографски параметри, кои тесно корелираат со појавата на ПОАФ. Возраста претставува независен предиктор за појава на атријална фибрилација во општата популација. Освен тоа, бројни студии потврдуваат дека возраста е ризик-фактор за појава на ПОАФ по КАБГ. Инциденцијата на ПОАФ расте со пораст на возраста, што може да се припише на растечката инциденција на коморбидитети кај постарата популација пациенти⁸. Стареењето предизвикува низа дегенеративни и патофизиолошки промени на ниво на преткоморите⁹⁻¹¹. Според една од најголемите моноцентрични студии на Лејч и соработниците⁹, изведена на 5807

испитаници, преваленцијата во возрасната група до 40год. изнесувала 3,7%, додека пак во групата над 70 год. изнесувала 27,7%. Со други зборови, со пораст на возраста од 10 години, ризикот за развој на ПОАФ расте за 70%. Според студијата на Амар и соработниците од 2002 год., овие промени се манифестираат во облик на пократок период на рефрактерност, продолжено време на спроводливост на ниво на сино-атријален и атрио-вентрикуларен јазол, зголемена крутост заради миокардна атрофија и фиброзни промени на преткоморите⁷. Освен тоа, се смета дека возраста е главната причина за лезијата на симпато-вагалните влакна на срцевиот плексус во тек на хируршката интервенција¹². Во спроведеното истражување возраста се покажа како гранично сигнификантен предиктор за ПОАФ ($p=0,056$), што претпоставуваме дека се должи на малиот статистички примерок и хомогеноста на испитуваната група.

Нашата студија го потврди заклучокот од неколку претходно објавени студии, според кои зголемувањето на левата преткомора претставува независен предиктор за ПОАФ. Неколку студии го демонстрираат влијанието на зголемената лева преткомора врз појавата на ПОАФ по КАБГ¹³. Ваквиот резултат се претпоставува дека се должи на преткоморното ремоделирање, зголемената количина на колаген во преткоморите во тек на стареењето и нивното истегнување, односно динамичните промени во волуменскиот статус во непосредниот периперативен период.

Во однос на ејекционата фракција како предиктор за ПОАФ, во ли-

тературата постојат конфликтни податоци. Заради поедноставна статистичка обработка, повеќето студии ги делат испитаниците во група со ниска и нормална ЕФ. Објавени се повеќе големи студии кои сугерираат дека намалената ЕФ не е предоперативен ризик-фактор за ПОАФ. Една од најголемите студии кои оди во прилог на оваа хипотеза е моноцентричната студија на Фулер и соработниците спроведена на 1666 испитаници.⁽¹⁴⁾ Студијата на Хашимото од клиниката Мејо-САД, спроведена на 800 пациенти на кои им била направена предоперативна коронарографија не нашла сигнификантна разлика во ЕФ помеѓу групите со и без ПОАФ¹⁵. Неколку помали студии исто така не нашле асоцијација помеѓу ниската ЕФ и појавата на ПОАФ^{16,17}. Од друга страна, пак, униваријантната анализа во една голема студија од Кресвел и соработниците изведена на 3983 пациенти покажала значително пониска вредност на ЕФ во групата со ПОАФ, иако во мултиваријантниот модел пониската ЕФ не се покажала како сигнификантен предиктор за ПОАФ¹⁸. Факт што оди во прилог на тезата дека пониската ЕФ и конгестивната срцева слабост се независни предиктори за ПОАФ¹⁸⁻²⁰, е хроничната задршка на крв и дилатација на преткоморите, создавајќи супстрат за развој на ПОАФ во присуство на интраоперативна исхемија. Во нашето истражување ЕФ не се потврди како сигнификантен предиктор за ПОАФ, но голема е веројатноста дека ова се должи на малиот статистички примерок во испитуваната група и потребно е податокот да се потврди на поголема серија испитаници.

Како и студијата на Чу и соработ-

ниците, и нашата студија не покажа сигнификантна разлика во дијастолната димензија на левата комора помеѓу испитуваните групи ($p=0,88$)²¹.

Друг параметар евалуиран во истражувањето беше вредноста на НАТСН скорот. НАТСН скорот за прв пат е опишан од страна на Де Вос и соработниците (22), кои испитувајќи ги независните варијабли за преод на пароксизмалната во перзистентна АФ, дошле до заклучок дека НАТСН скорот претставува најсилен независен предиктор. Тој претставува корисна и едноставна за употреба клиничка алатка за проценка на ризик од ПАОФ по КАБГ. НАТСН скорот се пресметува врз основа на постоење на следните параметри: хипертензија (1поен), возраст над 75 години (1поен), транзиторна исхемична атака/мозочен удар (2поени), ХОББ (1поен), срцева слабост со ЕФ<40% (2поени). Во спроведеното истражување, вредноста на овој скор се покажа како значаен предиктор за појава на ПАОФ ($p=0,023$), при што со секоја единица зголемување на скорот, веројатноста за ПАОФ се зголемуваше за 4,126 пати.

CHA2DS2-VASc скорот претставува традиционален скоринг систем за одредување на ризикот од исхемичен мозочен удар кај пациентите со АФ. Тој ги вреднува следните клинички параметри со следните поени: конгестивна срцева слабост (1 поен), хипертензија (1поен), возраст над 75год. (2поена), дијабетес мелитус (1поен), транзиторна исхемична атака/мозочен удар (2поена), васкуларно заболување (1поен), возраст 65-74 (1поен) и пол (женски) (1поен). CHA2DS2-VASc скорот беше испиту-

ван во однос на појавата на ПАОФ во мал број претходни студии, но во неколку од нив тој бил докажан предиктор за ПАОФ²¹. Резултатите од ова истражување покажаа дека со секоја единица зголемување на CHA2DS2-VASc скорот, сигнификантно се зголемуваше веројатноста за ПАОФ за 3,321 пати.

И покрај вреднувањето на неколку исти варијабли во обата скоринг система, во бинарната логистичка регресиона анализа вредноста на НАТСН скорот се покажа како посигнификантен предиктор, што најверојатно се должи на фактот што НАТСН скорот вклучува постара популација, каде се и почести настани од типот на транзиторни исхемични атаки и мозочни инсулти, а освен тоа повисоко се вреднува и конгестивната срцева слабост, односно поинаква е скалата на скорирање. Секој параметар во НАТСН скорот е важен во однос на развојот на ПАОФ и е можен причинител за дилатација на левата преткомора, хронично структурно ремоделирање и фиброза на преткоморите, заради што при зголемен адренергичен стрес и волуменско оптоварување се зголемува ризикот од развој на ПАОФ.

Вредноста на Euroscore I, како една од водечките методи за одредување на оперативниот ризик во кардиохирургија, се покажала како значаен предиктор за ПАОФ во студијата на Лу и соработниците²³⁻²⁵. И покрај постоењето на разлики во однос на вредноста на Euroscore помеѓу двете испитувани групи (1,61 vs. 2,57), бинарната логистичка регресиона анализа, за $p<0,05$, не го утврди како сигнификантен предиктор за ПАОФ. Ова сепак,

претпоставуваме дека, пред сè, се должи на малиот статистички примерок во оваа студија, заради што сметаме дека е потребна поголема серија испитаници за да се потврди значењето на овој параметар.

Главен недостаток на ова истражување е малиот примерок испитаници, како и релативната хомогеност на групата. Потребна е поголема и похетерогена серија испитаници за да се утврди дали и останатите испитувани параметри од типот на пол, постоење на хипертензија и вредност на Euroscore во поголем статистички примерок ќе се покажат како сигнификантни предиктори за појава на ПОАФ. Друго ограничување на истражувањето е релативно краткиот период на следење на испитаниците од само 30 дена, во кој беа забележани краткорочните негативни кардиоваскуларни настани и смртни исходи во групата со ПОАФ. Потребно е да се спроведе проспективна студија со подолг период на следење на испитаниците за да се утврди колкаво е значењето на појавата на ПОАФ врз долгорочниот исход на пациентите по КАБГ.

Заклучок

Резултатите од оваа студија упатуваат на заклучок дека индексираниот волумен на левата преткома-ра претставува најмоќен независен предиктор за појавата на ПОАФ по КАБГ. HATCH и CHADS2VASC2 скоровите се едноставни и брзи клинички предиктивни скорови, кои лесно се имплементираат во секојдневната пракса, заради што е неопходно да се спроведе мултип-на логистичка регресиона студија на поголема серија испитаници за

да се утврди дали тие во еден таков модел ќе се покажат како сигнификантни предиктори за ПОАФ.

Референци

1. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1061 – 1073.
2. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(8): 793–801
3. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Cardiol Clin* 2014;32(4): 627-36.
4. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet Met al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation* 1996; 94:390–7.
5. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720–9.
6. Lang RM, Badano PB, Mor-Avi V, Afilalo J et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–71.
7. Amar D, Zhang H, Leung D, Alan H, Kadish A. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology* 2002;96:352–6
8. Babaev AA, Vloka ME, Sadurski R, Steinberg JS. Influence of age on atrial activation as measured by the P-wave signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2000;86:692–5
9. Leitch JW, Thomson D, Baird DK,

- Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-342
10. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, Burkholder JA. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990;66:1520-1522.
 11. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-7.
 12. Pollock BD, Filardo G, da Graca B, Phan TK, Ailawadi G, Thourani V et al. Predicting new-onset post-coronary artery bypass graft atrial fibrillation with existing risk scores. *Ann Thorac Surg* 2018;105(1):115-21.
 13. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:779-86.
 14. Fuller MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Diss* 1989;31(5):367-378
 15. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:56-65
 16. Caretta Q, Mercanti CA, DeNardo D, Chiarotti F, Scibilia G, Reale A et al. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting, multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur J Cardiol* 1991;12:1107-1111.
 17. Kalman JM, Munawar m, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G et al Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709-1715.
 18. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49.
 19. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD et al. Multicenter study of perioperative ischemia research group: A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004, 291:1720-9.
 20. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG: Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001, 135:1061-73.
 21. Chua, Su-Kiat et al. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(4); 919 – 26.
 22. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 725-731.
 23. Luo W1, Huaibin W1, Wenjun Z1, Jie T1, Xiaokang O1, Zi W1, Yujian M1. Predictors of postoperative atrial fibrillation after isolated on-pump coronary artery bypass grafting in patients ≥60 years old. *Kardiol Pol* 2018;76(1):195-201
 24. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33(21):2719-47.
 25. Curtis AB. Update on the clinical management of atrial fibrillation: guidelines and beyond. *Postgrad Med* 2011; 123(6):7-20.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ЕПИДУРАЛНА АНАЛГЕЗИЈА ПРИ НЕСНОСНА КАНЦЕРСКА БОЛКА - СТАРА ПРИКАЗНА СО УПОТРЕБА ДО ДЕНЕС

Марија Шољакова¹, Биљана Кузмановска^{1,2}, Весна Дурнев^{1,2}, Андријан Карталов^{1,2}, Розалинда Исјановска³

¹ Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија

² Универзитетска клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување, Скопје, Република Северна Македонија

³ Институт за епидемиологија, биостатистика со медицинска информатика, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Шољакова М, Кузмановска Б, Дурнев В, Карталов А, Исјановска Р. Епидурална аналгезија при несносна канцерска болка - Стара приказна со употреба до денес. Arch J Здравје 2020;12(2):15-24 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5198>

Клучни зборови: болка од канцер, епидурална анестезија, морфин, фентанил, буторфанол

***Кореспонденција:** Марија Шољакова, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: msoljakova@gmail.com

Примено: 30-ное-2019; **Ревидирано:** 28-апр-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Марија Шољакова. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Канцерската болка е неиздржлива хронична јака болка која влијае врз квалитетот на животот на болните и претставува тежок здравствен, социјален и семеен проблем во многу земји. Светската здравствена организација (СЗО) предлага низа методи за нејзино сузбивање. Епидуралната аналгезија со опиоиди е еден од предложените методи. Цел на трудот е да се утврдат ефектите на морфин, фентанил и буторфанол, употребени за епидурална аналгезија при неиздржлива болка, како и да се прокоментираат искуствата од петгодишен период со осврт кон актуелноста на методот денес. Материјал и методи: ретроспективна лонгитудинална опсервациона студија, спороведена на Универзитетската клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување, КАРИЛ, Скопје, Република Северна Македонија, во периодот помеѓу 2005-2010, со осврт на 2017-2018. Во студијата беа вклучени 116 болни кои страдаа од несносна канцерска болка, додека, пак, не беа вклучени болните со инфективни и метастатски процеси во рбетот, алергија на опиоиди, психолошки проблеми и јазична бариера. Непосредно пред третманот, кај болните се евалуираше степенот на болката и тие беа рандомизирано одредени за аналгезија со еден од трите опиоиди, кои се аплицираа преку епидурален катетер поставен на височина Th8-10 или L2-3. Резултати: Со студијата се потврди дека степенот на болка пред третманот не се разликуваше меѓу трите групи ($p > 0.05$). Се постигна сигнификантна аналгезија по 15 минути во групата со буторфанол, по 20 минути со фентанил и по 30 минути со морфин ($p < 0.05$). Времетраењето на аналгезијата буторфанол vs. фентанил vs. морфин беше 6 часа vs. 8 часа vs. 24 часа. Со морфинот се постигна најдолга аналгезија ($p < 0.05$). Заради зголемувањето на прагот на болката, со тек на време беше неопходно да се зголеми дозата на опиоидот. Најчесто реферирани несакани ефекти беа: чешање, констипација, уринарна ретенција и диспнеја, а отсутствуваа изјави за лошење и повраќање. Заклучок: Со оваа студија се потврди дека епидуралната аналгезија со опиоиди претставува ефикасен и сигурен метод за сузбивање на неиздржлива болка. Покрај другите алтернативи за третирање на канцерската болка, епидуралната аналгезија со опиоиди сèуште зазема еминентно место, а нејзината употреба е предизвик за професионалците.

CLINICAL SCIENCE

EPIDURAL ANALGESIA FOR INTRACTABLE CANCER PAIN - AN OLD STORY USED UNTIL NOW

Marija Sholjakova¹, Biljana Kuzmanovska^{1,2}, Vesna Durnev^{1,2}, Andrijan Kartalov^{1,2}, Rozalinda Isjanovska³,

¹ Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

² University clinic for anesthesiology, reanimation and intensive care, Skopje, Republic of North Macedonia

³ Institute of epidemiology, biostatistics with medical informatics, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Sholjakova M, Kuzmanovska B, Durnev V, Kartalov A, Isjanovska R. Epidural analgesia for intractable cancer pain - An old story used until now. Arch Pub Health 2020; 12 (2): 15-24 (English) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5198>

Key words: cancer pain, epidural analgesia, morphine, fentanyl, butorphanol

***Correspondence:** Marija Sholjakova, Faculty of medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: msoljakova@gmail.com

Received: 30-Nov-2019; **Revised:** 28-Apr-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020, Marija Sholjakova. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Intractable cancer pain is a chronic severe pain, affecting patient's quality of life and presents a heavy health, social and family problem in many countries. Different methods for pain relief are proposed by the WHO. Epidural analgesia with opioids is one of the proposed methods. Aim of the study was to determine the effects of morphine, fentanyl and butorphanol used for epidural analgesia in intractable pain and to comment our experiences over a five-year-period, with regard to its actuality nowadays. Material and methods: Retrospective longitudinal observational study was carried at the University Clinic for Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care in Skopje, Macedonia, between 2005-2010 and evaluated in 2017-2018. A total of 116 patients suffering from intractable pain were enrolled in the study. Exclusion criteria were: infective and metastatic processes in the spine, allergy to opioids, psychological problems and language barrier. After the pretreatment evaluation of the pain, patients were randomly assigned to receive three different opioids through epidural catheter placed from Th8-10 or L2-3. Results: There were no differences in pretreatment pain scores between the three groups ($p > 0.05$). A significant onset of analgesia after 15 minutes was found for butorphanol, 20 minutes for fentanyl and 30 minutes for morphine group ($p < 0.05$). The duration of the pain relief of butorphanol vs. fentanyl vs. morphine was 6h vs. 8h vs. 24 hours respectively. Morphine had the longest duration of pain relief ($p < 0.05$). Because of an increase in the pain threshold, the need of an increase of opioid doses was necessary. The most often patient's reports of side effects were: itching, constipation, urine retention and bradypnea and there were no reports of nausea and vomiting. Conclusions: It was concluded that epidural analgesia with opioids is an effective and safe method for suppression of intractable pain. In spite of the other alternatives in treatment of cancer pain, epidural analgesia with opioids still has an eminent place and its use is a challenge for professionals.

Introduction

Intractable cancer pain is a chronic severe pain, persisting at all times and affecting patient's quality of life¹. The patients with chronic cancer pain present heavy health, social and family problem in our and other countries. Pain management of this group of patients has human and medical dimensions^{2,3}. For this reason, the World Health Organization (WHO) proposed "the analgesic ladder method" for pain relief of this group of patients.

The essences of this therapy are to give analgesics consecutively in order (ladders). The first ladder is the use of non opioids, followed by mild opioids and at the end (the last ladder) are strong opioids, until the patient is free of pain. For better pain relief drugs should be given "by the clock" (exact timing), with the use of "adjuvants" if it is necessary^{4,5}.

In such circumstances, to relieve intractable pain, the use of epidural analgesia with opioid is one of the preferable methods. The application of a minimal dose of opioids in the epidural space produces prolonged segmental analgesia without motor and sympathetic blockade⁶. The analgesic effect is produced by acting on receptors located on neuronal cell membranes. The blocking effect of opioids in the spinal cord is on the level of "supstantia gelatinoza" where the opioids receptors are located. The major presynaptic action of opioids in the nervous system is to inhibit the release of neurotransmitters⁷.

This method for pain relief (epidural analgesia) has been used at our Clinic since 1985. In the very beginning it was used as a method for treatment of postoperative pain, but very soon it became a superb method for pain relief in intractable pain of patients who suffered from chronic cancer pain.

The aim of this study was to make a retrospective analysis of the effects of this old method of pain relief and to give a summary of our experience during a five-year-period, with regard to its actuality nowadays.

Material and methods

This study was conducted between 2005-2010, at the University Clinic for Anesthesiology in Skopje R. Macedonia. It was a part of the project "Development of the patronage service for pain relief", in collaboration with the Hospice "Sue Rider" in Skopje. The design of the study was approved by the Ethics Committee of our Clinic.

The study group consisted of 116 patients suffering from intractable pain, which during this period required interventions in our outpatient clinic, where they were treated with epidural application of opioids.

The selection of patients was based according to the intensity and location of the pain, the findings of the spinal cord and the acceptance of the patient to be treated with this method. The pain intensity at rest >70 mm on the Visual Analogue Scale (VAS), which lasted for more than 3 months, resistant to conventional therapy, was accepted as an intractable pain⁸. Patients with metastatic and infective processes in the spine, allergy to opioids, psychological problems and language barrier were excluded from the study. A written signed consent was obtained from all patients included in this study.

All patients were interviewed for main complaints, medical history and pain history. The information about diagnostic findings, results, analyses of laboratory tests and the screens were checked. A complete physical examination of the patients was performed

and data about the previous analgesic interventions and drugs were noted.

All enrolled patients (n=116) were informed about the procedure, educated about self-injection, the use of 100mm Visual Analogue Scale (VAS) and how to fill in the questionnaire specially designed for this study. The scheme of analgesic treatment was explained to all patients as well.

The procedure started with an evaluation of the pain, according to the Visual Analogue Scale (VAS) and the opening of an intravenous (IV) line. All patients received IV infusion of 500 mL of lactated Ringer's solution prior to application of the epidural catheter (in sterile conditions). Depending on the health state of the patients, epidural procedure was performed in a sitting or lying position. The injection was done using a 16 G Tuohy needle through which an appropriate catheter was inserted. Depending on the origin of the pain, the epidural punctures were at the level of Th8-10 or L2-3. The catheter was tunneled subcutaneously on the upper direction with the aim to enable patient's comfort and to avoid superinfection⁹. The test dose of 3ml 0.5% bupivacaine was inserted and the sensory was checked;

after a negative response at 5 min, without loss of sensation, an application of opioid was performed.

The starting dose for epidural application was as follows: morphine 3mg with 8 ml diluents, fentanyl 30 µgr with 10 ml diluents or 1 mg methadone with 9 ml diluents.

After the daily evaluation of the pain, the doses were adjusted with the analgesic needs of the patients, and the addition doses of the epidural opioid or oral analgesic were prescribed.

The level of pain, the onset and the duration of the pain relief, the need for additional doses of analgesics during a 4-week-period and the side effects were noted in the questionnaire.

The numerical data in the study were statistically elaborated by using mean, standard deviation and the paired Student's t-test. Mann Whitney U test was used as additional statistics. A p value of < 0.05 was considered to indicate a statistical significance.

Results

The basic demographics of the included patients are presented in Table 1.

Table 1. Demographic distribution of patients (M±SD)

Period of time	Number of patients		Age	Weight
	Male	Female		
2005-2006	3	2	57±2	Kg/ 64±7
2006-2007	19*	2	62±10	69±5
2007-2008	15*	13*	64±7	58±11
2008-2009	22*	9	61±3	49±8
2009-2010	30*	3	63±7	55±9
Total	87	29		
5 years	116 patients		61±4	59±5

* p<0.05

During the five-year-period, 116 patients with cancer pain were treated with regional analgesia through epidural application of opioids. The distribution by sex was 87 males and 29 females, hence, the predomination of male patients was obvious. A small

group of patients was included in the first year, but in the following years this number was statistically significantly increased ($p < 0.05$).

Table 2 presents the distribution of the patients according to the diagnosis and the level of the epidural puncture.

Table 2. Diagnosis and level of epidural puncture (n=116)

Period of time	Number of patients	Age
Low abdomen: <ul style="list-style-type: none"> ♦ Ca rectum ♦ Ca colon ♦ Ca urinary bladder 	90 (77.58%)*	Th 10-L1 Th9-L1 L2-L4
Inoperative Ca of the lungs	14 (12.04%)	Th 8-10
Other locations	12 (10.34%)	L2-L3

* $p < 0.05$

The main cause of the pain, in most of the treated patients, was the grade of the carcinoma after surgery, or an inoperable state of the carcinoma in the lower abdomen more often than in other locations (90 vs.26) ($p < 0.05$).

According to 100 mm VAS, the pain

was evaluated in pain scores. In Table 3 the results of the pain scores obtained on the first day of treatment are presented. The primary level of pain was checked, and after the application of the drugs, the onset and the duration of the pain relief were measured.

Table 3. First day pain evaluation and analgesic efficiency-VAS (M±SD)

Drug	Time t 0	15 min	30 min	6h	12h	18h	24h
Morphine 3mg (n=87)	80.7±7.3	39.19±9.4	18.3±4.8*	17.9±5*	18.4±5.1*	44±7.3	61.1±11.4
Fentanyl 30 µg (n=26)	81.8±7.4	34.1±5.6	22.4±4.1*	29.2±9.3	64.7±17.6		
Butorphanol 1mg (n=3)	79±2.9	26.3±5.3*	19±5.2*	50±10.8	72.3±2.0		
Difference	NS	* $p < 0.05$					

It was obvious that at time zero (t 0), the primary measured level of pain between the different drug groups was insignificant ($p>0.05$).

The onset of the pain relief started after 15 minutes with a peak effect reached after 30 minutes. A significant onset of analgesia after 15 minutes was found for butorphanol, 20 minutes for fentanyl and 30 minutes for morphine group ($p<0.05$). A significant positive analgesic effect after 30 minutes was established for morphine, fentanyl and butorphanol ($p<0.05$). The duration of analgesia lasted 4-6 hours for butorphanol, 8-10 hours for fentanyl and 18-24 hours for morphine (Table 4).

Table 4 presents the results over the four-week-period with the doses of medications given in the epidural space.

In the analyzed material, it was found that morphine was the favorable drug for most of the patients (75%), followed by fentanyl (26.5%) and butorphanol (2.5%). In this four-week-period the dose of morphine increased from 3 to 8 mg per day; a multiplication of the dose of fentanyl from one to two times per day was established and three to four times per day for butorphanol.

Table 4. Doses of epidural opioids used in the four-week-period

Drug	Patients	1st dose	2nd week	3rd week	4th week	Analgesia (h)
Morphine	87 (75%)	3 mg	5 mg	7 mg	8 mg	24 h
Fentanyl	26 (26.5%)	30 µg	2x 30 µg	2x 30 µg	2x 30 µg	≈10 h
Butorphanol	3 (2.5%)	1mg	3x	4x	4x	6.5h
Total	116 (100%)					
Bupivacaine 0.125%	13 (15%)					

As adjuvant, local anesthetic 0.125% bupivacaine was used in 15% of the patients.

According to the duration of the epidural treatment the doses of application of the drug were increased successively. The patients were educated for self-application of the medication in the epidural catheter.

In the first week of the treatment, the first dose was satisfactory for 89% of the treated patients with analgesia from 6-24 hours depending on the drug. After seven days of treatment, the first signs manifested that the threshold of the pain was increased, and consecutively the doses of the

opioids were increased or exchanged by another drug.

In our series, in 78% of the treated patients with morphine, the dose of 3 mg epidural morphine was increased to 5 mg, in 10% the dose was increased to 7 mg given in 24h; in 12% of patients the dose of morphine was 8mg/24 h or it was substituted by fentanyl or butorphanol.

The duration of the epidural treatment lasted from 30 to 60 days. The treatment was interrupted because of the development of complications or because of the end of the life.

Table 5. Side effects after epidural application of opioids (N/%)

Side effect	Morphine (n=87)	Fentanyl (n=26)	Butorphanol (n=3)
Bradipnea	4 (4.5%)*	0	0
Itching	85 (97.7%)	25(96.7%)	2
Urine retention	14(16%)	13(50%)*	/
Constipation	17(19.5%)	4 (15.38%)	/
Local infection	2(2.2%)	/	/
Nausea/vomiting	2(2.2%)	/	/
Drowsiness	/	/	/
Allergy	/	/	/

*p< 0.05

The most often seen side effect was itching, which was present in the three used opioids. Urinal retention was less present than expected, but most of the patients were with urine catheters. Also, constipation was present in small numbers, because it was prevented with the use of bupivacaine 0.1%. Two patients who developed local infection were shifted to other treatment and excluded from the study.

Discussion

Opioids are important drugs used in the pain relief management. The regional analgesia with opioids probably achieved the veritable point of the WHO’s pain relief ladder suggestion for a “freedom in the treatment of cancer pain”^{10, 11}.

The fundamental discovery in 1977 by Jaksh TL and Rudy TA that opioid receptors are located in substantia gelatinosa in dorsal horns of the spinal cord, announced a new era in the treatment of pain on segmental level^{12, 13}. The small dose of opioids given in the epidural space has prompted

analgesic reaction, without sedation, unwanted central sensory effects like drowsiness and euphoria. Morphine is a ‘gold-standard’ single-dose epidural opioid due to its analgesic efficacy and prolonged duration of action.

However, the risks of development of side effects like itching, nausea and vomiting, urinary retention, constipation and, the most important, respiratory depression are not excluded¹⁴.

The retrospective critical analyses of the results obtained have shown that the method of epidural analgesia with opioids provided successful pain relief. The development of side effects was in the ranges of the anticipations. The effects of opioids on respiration were only with the development of bradipnea. Respiratory arrest was not perceived in this group. We speculate that the main reason for this was the use of small doses of narcotics, and secondly, the use of diluents as well as the intact durra insured by the pretreatment test dose.

Several authors studied the reasons for development of respiratory de-

pression after epidural administration¹⁵⁻¹⁷. Most of them agree that the migration of opioids in intrathecal space could be one of the possible reasons for incidents with respiratory depression^{18,19}. First of all, the explanation was that opioids in the cerebrospinal fluid interact with opioid receptors in ventral medulla. Later studies have shown that the main places of activity are neurons of the pre-Bötzinger complex in the medulla as mediators of opioid-induced respiratory depression, where the expressing neurokinin-1 receptors are selectively inhibited by opioids²⁰. Other authors have found that the development of respiratory depression is more specific for opioids agonists connected to mu-receptors, and its lipo-solubility. Therefore, according to the ASA guidelines, all participants in this study, prior to epidural treatment, were submitted to a serious identification for possible risk factors^{21,22}.

We can conclude that in our series the number of treated patients was not high. We believed that it was due to the disbelief of some of the patients; for some of them the method was too aggressive, or they were scared, and some of the patients were not prepared for self-treatment. Additionally, general practitioners were not informed about the possibility for epidural treatment of the pain.

The number of the treated patients from year to year has increased significantly ($p < 0.05$). The efficacy of the pain relief treatment has been successful in 99% of the patients. The use of VAS for evaluation of the pain may be not the appropriate method, but it is simple and accurate and is very easy and well accepted by the pa-

tients²³⁻²⁶.

The main findings are that good analgesic effects are related to the close relationship of the therapist and the patient and achieved confidence between them.

The main benefits of the epidurally applied opioids are good analgesia, improved quality of life and physical function. The therapy must be balanced against the risks of side effects^{27,28}.

This five-year experience showed that the method of epidural analgesia with opioids was and still is an alternative among the methods for treatment of the intractable pain in patients with carcinoma.

This method was very popular in the 1990's. The development of less aggressive methods for pain relief, such as fentanyl patch, patient control analgesia (PCA), the prescriptions of oral opioids and other strong analgesics from non-opioids origin, suppressed epidural analgesia as the main pain relief method²⁹. The establishment of medical cannabis as an alternative therapy in cancer pain opens a new way in the management of intractable pain.

Today, epidural analgesia has an ultimate place in pre-emptive analgesia, during regional and general anesthesia and in the variety of "opioid sparing techniques" that can reduce the postoperative pain and shorten the recovery period after surgery.

This was documented in several trials and it was concluded that regional techniques used as pre-emptive therapy, before the pain appears, lead to a decreased need of opioids for analgesia³⁰.

The main side effect that discredited the use of epidural analgesia with opioids was the development of constipation. Continual assessment of the efficacy and tolerance of the drug is essential. Liu SS. with his team in 1995 compared 4 studies about the epidural bupivacaine with epidural opioid, and 3 of these studies demonstrated a significant reduction in the duration of postoperative ileus in the epidural bupivacaine group compared to the epidural opioid group^{31,32}. This was the reason for using epidural bupivacaine (0.125%) in small doses which showed successful results as adjuvant³³.

Today, there are different analgesic modalities as “opioid sparing techniques” which are used often and have minimal impairment of GI function.

The concept of a multimodal analgesic program in which pain relief is a key factor is a major task for the future. The pain management strategy in multimodal protocols is using epidural analgesia, ketamine, acetaminophen, gabapentin and COX-inhibitors. These concepts ensure that the “era” of epidural analgesia is still actual for pain management in patients with intractable cancer pain³⁴.

Conclusion

It can be concluded that the forgotten method of epidural analgesia with opioids for the treatment of cancer pain should be revised. It seems that it is still the most efficient method to suppress the intractable pain. It is with a prompt and long duration analgesic effect. Epidural analgesia with opioids is an effective and safe method for suppression of intractable pain. In addition to the other

alternatives in treatment of cancer pain, epidural analgesia with opioids still has an eminent place and its use is a challenge for professionals.

ACKNOWLEDGMENT

The author and coauthors would like to express their gratitude to the collaborating staff from the University Clinic for Anesthesia, Reanimation and Intensive Care at UKIM in Skopje, for technical support during the study. We express many thanks to the Hospice “Sue Rider” in Skopje, for their support and technical help.

References

1. Haak D. What is intractable pain. In: Human Anatomy & Physiology/Science Courses, Intractable pain: Definition & management. 2018; Chapter 11/38
2. Morrison LJ, Morrison RS. Palliative care and pain management. *Med Clin North Am* 2006; 90(5):983-1004.
3. Rizk D. Palliative care: Pain management, cancer therapy adviser. *Hospital Medicine* 2018; 1:1-14
4. World Health Organization. WHO's pain relief ladder. [Last accessed on 2015 Jan 11]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
5. Chen Sh-L, Sweigart KL, Lakovski JM et al. Functional μ opioid receptors are reduced in the spinal cord dorsal horn of diabetic rats. *Anesthesiology* 2002; 97 (12) :1602-08
6. Sholjakova M. The effects of epidural applied morphine on metabolism of the leg during general and regional anesthe-

- sia. Doctoral thesis. 1987; Medical faculty UKIM Skopje, RN Macedonia
7. Chahl LA. Opioids – mechanisms of action. *Aust Prescr* 1996; 19:63-5.
 8. Treede R-D, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN* 2019; 160(10):19-27.
 9. Choi DH, Lee SM, Cho HS et al. Relationship between the level of the Tuohy needle and catheter direction in thoracic epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31(2):105-12.
 10. de Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative Epidural opioid Analgesia: What are the Choices? *Anasth & Analg* 1996; 83:867-75
 11. Wolfe D, Wechuck J, Krisky D, et al. A clinical trial of gain therapy for chronic pain. *Pain Medicine* 2009; 10 (7):1325-30.
 12. Yaksh TL. Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part I. *Eur J Anaesthesiol* 1984;1(2):171-99.
 13. McDonald J, Lambert DG. Opioid receptors. Continuing education in Anesthesia. *Critical Care & Pain* 2005; 5(1) :22-25.
 14. Harden RD, Oaklander AL, Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment Guidelines, 4th Edition. *Pain Medicine* 2013; 14:180-229
 15. Chen SR, Pan HL. Blocking mu opioid receptors in the spinal cord prevents the analgesic action by subsequent systemic opioids. *Barin Res* 2006; 1081(1):119-25
 16. Goodchild CS, Nadeson R, Cohen E. Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(3):179-85
 17. Bree D. Mu and Delta opioid receptors: where are they, and do they interact? *Pain research forum* 2018;
 18. www. Guide to pharmacology: Opioids, 2018
 19. Wang D, Tawfik VL, Corder G et al. Functional divergence of delta and mu opioid receptor organization in CNS pain circuits. *Neuron* 2018; 98(1):90-108.
 20. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs* 2011; 71(14):1807-19.
 21. Orlov D, Ankichetty S, Chung F, Brull R. Cardiorespiratory complications of neuraxial opioids in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Journal of Clinical Anesthesia* 2013; 25(7): 591-99.
 22. American Society of Anesthesiologists Task force on acute pain management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task force on acute pain management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-81
 23. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 18 (6) :438-46
 24. Bodian CA, Freedman G, Hosain S, et al. The Visual analog scale for pain, clinical significance in postoperative patients.

- Anesthesiology 2001; 95:1356-61
25. Kersten P, White PJ, Tennant A. Is the pain Visual analogue scale linear and responsive to change? An exploration using rasch analysis. PLOS 2014; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099485>
 26. Sung Y-T, Wu J-Sh. The Visual analogue scale for rating, ranking and paired-comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. Behavior Research Methods 2018; 50 (4):1694-715.
 27. Bhatnagar S, Grupta M. Evidence-based clinical practice guidelines for interventional pain management in cancer pain. Indian J Palliat Care 2015; 21(2): 137-47.
 28. Dahan A, Aasrts L, SmithTW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. Anesthesiology 2010; 12:226-38.
 29. Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W. A phase 3, randomized, double-blind comparison of analgesic efficacy and tolerability of Q8003 vs Oxycodone or morphine for moderate-to-severe postoperative pain following bunionectomy surgery. Pain Medicine 2013; 14(8):1230-38.
 30. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. Anesthesiology1995; 83:757-65
 31. Scheinin B, Asantila R, Orko R. The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1987; 31(2): 161-64.
 32. Scheinin B, Asantila R, Orko R. The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31:161-64
 33. Douglas MJ, Mc Morland GH, Janzen JA. Influence of bupivacaine as an adjuvant to epidural morphine for analgesia after cesarean section. Anesth Analg 1988; 67(12) :1138-41.
 34. Sholjakova M. The influence of different modalities of postoperative analgesia on bowel motility and enhanced recovery after abdominal surgery. ARUD 2017; Sarajevo, BIH, May 17-20, Book of proceedings: 58-67.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ВРЕДНОСТА НА МАГНЕТНАТА РЕЗОНАНЦА ВО МУЛТИМОДАЛНИОТ ТРЕТМАН НА ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Ана Лазарова^{1,3}, Андреј Николовски², Виолета Василевска-Николиновска^{1,3}¹ Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ Скопје, Оддел за радиологија,² Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ Скопје, Оддел за абдоминална хирургија³ Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Македонија

Извадок

Цитирање: Лазарова А, Николовски А, Василевска-Николиновска В. Вредноста на магнетната резонанца во мултимодалниот третман на локално напреднат ректален карцином. *Арх Ј Здравје* 2020;12(2):25-31 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5197>

Клучни зборови: ректален карцином, предоперативен стадиум, магнетна резонанца, неoadjuвант третман

***Кореспонденција:** Ана Лазарова, Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: anidnamita@gmail.com

Примено: 15-мај-2020; **Ревидирано:** 30-мај-2020; **Прифатено:** 5-јун-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Ана Лазарова. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Магнетната резонанца е основен дијагностички метод за селекција на пациенти со докажан ректален карцином кои имаат потреба од предоперативна хеморадиотерапија со цел намалување на стадиумот на болеста. Целта на овој труд беше да се направи евалуација на ефектите од хеморадиотерапијата во напреднат стадиум на ректален карцином, со споредба на МР прегледот пред и по третманот. Материјал и методи: Проспективно, беа евалуирани МР наоди на 15 пациенти со ректален карцином потврдени на колоноскопија. Кај сите пациенти беше направен предоперативен неoadjuвант третман и беше направен контролен МР преглед по 6 до 8 недели. МР прегледот беше направен на 1.5T магнет, во пулс секвенци: сагитален T2WI, аксијален T1WI, T2WI и DWI. На МР беше утврден T стадиумот, нодалниот стадиум, присуство на екстрамурална васкуларна инвазија (ЕМВИ), локализација на тумор во ректумот (низок, среден, висок ректум, ректосигмоиден спој). Компјутерска томографија беше направена кај сите пациенти за утврдување на далечни метастази. Резултати: Од 15 пациенти, 12 беа мажи (66,7%), а 3 (33,3%) беа жени, на возраст од 50 до 80 години. Локализација на ректален карцином: кај 6 пациенти во низок ректум, кај 6 пациенти во среден ректум и кај 3 пациенти на ректосигмоиден спој. На првичниот МР преглед, 7 (46,6%) пациенти беа во T3 стадиум, 8 (53,3%) во T4 стадиум. Споредбата на резултатите од МР прегледот пред и по хеморадиотерапијата покажа намалување на стадиумот во 5 (33,3%) од T4 во T3 фаза. Кај 11 пациенти (73,7%), ЕМВИ по терапијата стана негативна со статистички значајна разлика пред и по хеморадиотерапијата. Сите пациенти пред терапијата имаа различен број на метастатски лимфни јазли во мезоректум, со намалување на бројот во сите случаи по терапијата, а двајца пациенти беа без метастатски лимфни јазли. Заклучок: МР има значајна вредност во проценката на ефектите од хеморадиотерапијата. Ова е важно за оперативно планирање со цел да се избегне широка ресекција со хируршки техники кои го зачувуваат аналниот сфинктер.

CLINICAL SCIENCE

VALUE OF MRI IN MULTIMODAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CARCINOMA

Ана Лазарова^{1,3}, Андреј Николовски², Виолета Василевска-Николиновска^{1,3}¹ University Clinic for surgical diseases „St Naum Ohridski“ Skopje, Department for radiology, Skopje, Republic of North Macedonia² University Clinic for surgical diseases „St Naum Ohridski“ Skopje, Department for abdominal surgery, Skopje, Republic of North Macedonia³ Faculty of medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Georgievska J, Samardziski I, Daneva A, Kocoski G. Successfully delayed delivery of second twin after early second trimester rupture of membranes of the first twin: a case report. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 25-31 (English) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5197>

Key words: preterm delivery, preterm premature rupture of the membranes, twin pregnancy.

***Correspondence:** Jadranka Georgievska, University Clinic for gynecology and obstetrics, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: jadrankageo@yahoo.com

Received: 28-Mar-2020; **Revised:** 16-May-2020;

Accepted: 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020, Jadranka Georgievska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

MRI is a basic tool in patient selection for preoperative neoadjuvant treatment of rectal carcinoma, with assessment of stage reduction. The aim of the paper was to evaluate chemoradiotherapy effects in advanced stage rectal carcinoma by comparison of MRI findings before and after chemoradiotherapy. Material and methods: Prospectively, MRI findings of 15 patients with rectal carcinoma confirmed at colonoscopy, were evaluated. In all patients preoperative neoadjuvant treatment was done and MRI restaging was performed after 6 to 8 weeks. MRI standard protocol was done on 1.5T machine, sagittal T2WI, axial T1WI, T2WI and DWI. On MRI was assessed tumor and nodal stage, presence of extramural vascular invasion (EMVI), tumor localization within the rectum (low, medium, high rectum, recto-sigmoid junction). Computer tomography was performed in all patients for distant metastases assessment. Results: Out of 15 patients, 12 (66.7%) were male, and 3 (33.3%) were female, with a mean age of 65 years (range 50 to 80years). Six cases had middle rectum localization, 6 cases in low rectum, and 3 patients had recto-sigmoid localization. At initial MRI, 7 cases (46.6%) had MR signs for T3 stage, and 8 cases (53.3%) had T4 stage. Comparison of MRI results before and after chemoradiotherapy showed stage decreasing in 5(33.3%), from T4 to T3 stage. In 11 patients (73.7%), EMVI after therapy became negative with a statistically significant difference before and after chemoradiotherapy. All patients before therapy had different numbers of metastatic lymph nodes in mesorectum, with number reduction in all cases after therapy and two patients were without metastatic lymph nodes. Conclusion: MRI has a significant value in pre- and post-neoadjuvant therapy assessment of resection margins involved by tumor, positive extramural vascular invasion, and metastatic lymph node around resection margins. This is important for operative planning in order to avoid extensive resection with surgery techniques that preserve the anal sphincter.

Introduction

Rectal cancer is the third most common malignant disease worldwide after prostate cancer and lung cancer in men, and breast and lung cancer in the female population in the developed countries¹.

Preoperative staging of rectal cancer with magnetic resonance imaging (MRI) is very important for the decision in further treatment of the disease, whether it would be chemoradiotherapy alone (neoadjuvant) or simple surgical treatment. This is aimed at achieving reduced recurrence rate and increasing of the 5-year survival rate^{2,3}.

Preoperative chemoradiotherapy is very important because it can reduce the stage of advanced rectal cancer in some patients with good answer to the therapy. Also, the neoadjuvant therapy is used to minimize the risk of distant metastases, and if possible to perform less extensive surgical techniques. If the tumor is localized in low rectum, it is very important to use sphincter preservation technique instead of permanent colostomy^{4,5}.

The multimodal approach includes a short cycle of radiotherapy, combined with chemotherapy. The key point is whether patients are candidates only for surgical treatment or chemoradiotherapy before the surgical treatment⁶. Besides other radiology diagnostic modalities, MRI is the best choice for rectal cancer staging, offering multiplanar projection, great resolution and good soft tissue contrast^{7,8}. MRI is also performed after chemoradiotherapy, before definitive surgery, to enable its planning, with restaging due to the expected reduction of the stage and size of the tumor after the neoadjuvant treatment^{9,10}.

The aim of this study was to evaluate chemoradiotherapy effects in advanced stage rectal carcinoma by comparison of MRI findings before and after chemoradiotherapy.

Material and methods

Prospectively were evaluated pelvic MRIs in 15 patients with an advanced stage of rectal cancer proven at colonoscopy with age range from 50 to 80 years, and an average age of 65 ± 10.2 years.

Inclusion criteria were: patients with proven rectal cancer by colonoscopy in whom pre-operative staging with MRI was indicated. Patients with metal implant or with claustrophobia were excluded.

In all patients a preoperative MRI staging was performed in order to determine tumor (T) and nodal (N) stage, presence of extra-mural vascular invasion (EMVI), with assessment of the level of tumor localization within the rectum (low, medium, high rectum, and recto-sigmoid junction). Computer tomography (CT) was performed in all patients to assess presence of distant metastases. The pelvic MRI was done on 1.5 T machine, with the standard protocol: sagittal T2WI, axial T1 WI, T2 WI and DWI. Initial MRI was without contrast media. After neoadjuvant treatment, pelvic MRI and restaging was done with intravenous administration of gadolinium in order to assess the effects of chemoradiotherapy.

According to the level of tumor localization, it was divided into three groups: within low rectum when its localization was up to 5 cm from the anorectal junction, in the mid-rectum from 5 to 10 cm from the anorectal junction, and 10 cm above the anorectal junction was a high rectal localization of the tumor.

T3 stage is when the tumor penetrates the rectal wall and grows into the mesorectal adipose tissue. If the tumor is less than 2 mm from the mesorectal fascia nearby or is infiltrated, then it is a potential seizure that requires preoperative neoadjuvant treatment. T4 stage is when the tumor grows in neighboring organs or they are infiltrated by the tumor (vagina, uterus in women, prostate in men as well as in muscular and pelvic organs). If the tumor infiltrates the vagina or the prostate the organ loses its normal morphology and structure locally, then, fat line between tumor and the organ cannot be visualized and the infiltrated part of the organ becomes with heterogenic signal intensity and has the same characteristics like the tumor itself witch is in continuity.¹²

Local nodal staging determines the number of MRI suspected positive lymph nodes. Although metastatic altered LNs are larger than benign ones, metastatic deposits (MS) may also be present in small LNs. Most often the size of LN with MS-deposits is 5 - 8 mm, with irregular contours and mixed signal intensity. When evaluating mesorectal nodules, the distance to the mesorectal fascia should be taken into account. Distance less

than 2 mm is a sign for local recidive.²⁰

Extramural vascular invasion (EMVI) is accounted as positive on MRI when the small blood vessels within mesorectum and under muscularis propria, are thickened, with irregular contours, and with heterosignal intensity with large size and diameter which makes it visible for MRI detection. This is a MR sign of existence of MS deposits in intramural blood vessels. It is best visualized at axial T2WI and DWI. After neoadjuvant treatment there are changes in the presentation of EMVI. This effect was visualized by MRI signs of formation a fibrosis, which has hyposignal characteristics on T1WI and T2 WI, has flat margins and is at the places of previous with metastatic embolus changed EMVI.

The obtained data were analyzed with the statistical computer program SPSS 23.0 for Windows.

Results

Out of 15 patients, 12 (66.7%) were male, and 3 (33.3%) were female, with a mean age of 65 ± 10.2 years (age range 50 to 80 years). Rectal cancer was localized in the middle rectum in 6 cases, as well as in the low rectum,

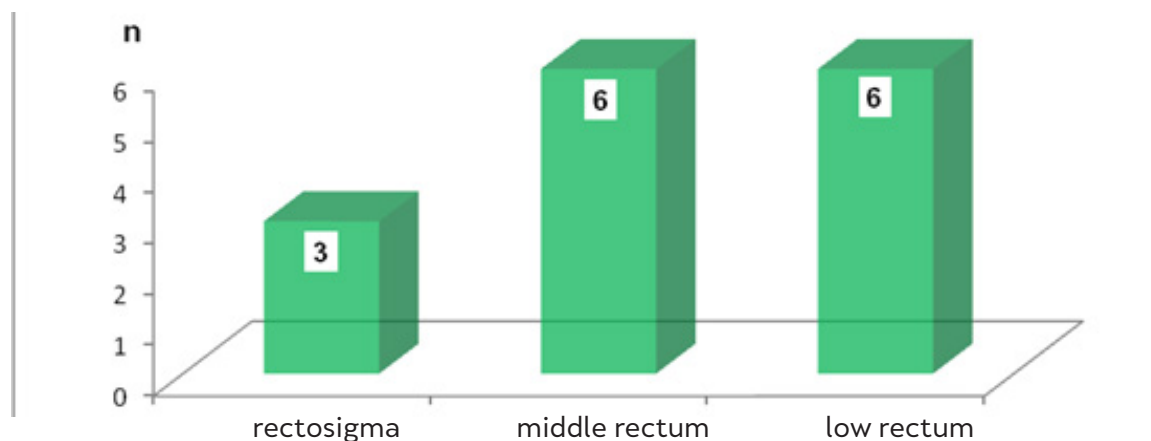


Figure 1. Localization of rectal cancer

and in 3 patients the recto sigmoid part was affected by the malignant process.

Five (33.3%) had metastatic deposits at the initial MRI examination. Four of them (80%) had liver metastases, and one patient had both liver and lung metastases.

At initial MRI, 7 cases (46.6%) had MR signs for T3 stage of rectal cancer, and in 8 cases (53.3%) the stage of rectal cancer was T4.

Comparison of MRI results before and after chemo radiotherapy treatment showed that in 5 patients there

was a change in the findings in relation to T-staging. Of the 15 patients, in 5 patients (33.3%) T stage decreased from T4 to T3 stage. In the remaining 10 patients (66.67%) there were no changes in the T stage.

In 11 patients (73.7 %), the change in EMVI status was seen after MR therapy (Table 1). All 11 patients who had positive EMVI, after therapy became EMVI negative. The other 4 patients had still positive EMVI. Statistically significant was the difference in EMVI status determined by MR, before and after chemoradiotherapy ($p = 0.0026$).

Table 1. EMVI status before /after therapy

EMVI status /changes	n (%)
no	4 (26.67)
yes	11 (73.33)

Table 2. Number of LNs before and after therapy

Number of lymph nodes per patient	Before therapy n (%)	After therapy n (%)	p = level
0		2 (13.33)	$p=0.00065$ sig
1		7 (46.67)	
2	1 (6.67)	5 (33.33)	
3	5 (33.33)	1 (6.67)	
4	5 (33.33)		
5	3 (20)		
7	1 (6.67)		

Wilcoxon Matched Pairs Test = 3.4 $p=0.000655$

All patients before therapy had metastatic lymph nodes in the mesorectum, and after therapy the number was reduced in all patients, and two patients (13.3%) had no metastatic lymph nodes (Table 2).

The patient, who had 2 MS changed LNs on MR before therapy, after therapy was negative.

Of five patients, who had 3 MS changed LNs before therapy, one had no MS LNs and 4 had only one MS LN after therapy. Of five patients, who had 4 MS LNs before therapy, 3 patients had only one MS LN, and 2 patients had only 2 MS LNs after therapy. Of three patients, who had 5 MS LNs before therapy, 3 patients had 2 MS LNs after therapy. One patient who had 7 MS LNs before therapy, had only 3 metastatic changed LNs after therapy.

Discussion

The preoperative chemoradiotherapy or neoadjuvant treatment increases the 5-year survival rate while achieving negative circulatory resection margins. It can also provide sphincter-saving techniques in patients with low rectal tumors by reducing the stage of the locally advanced tumor process.

Post-chemoradiotherapy MRI restaging is performed in order to determine the condition after the neoadjuvant treatment, which would also affect the choice of surgical technique¹⁸.

Rectal cancer restaging is a comparison of all MR parameters before and after neoadjuvant treatment by using the same MRI protocol¹⁹.

Initial MRI was without contrast media administration due to partial volume effect given by the contrast medium that can interpret the more

advanced stages of rectal cancer at the primary MRI staging before neoadjuvant treatment. After neoadjuvant treatment, pelvic MRI and restaging was done with intravenous administration of gadolinium, in order to assess the effects of chemoradiotherapy: desmoplastic reaction which has to be differentiated from viable tumor, and changes in the extramural vascular invasion (EMVI). Also, administration of contrast medium provides better insight into the metastatic changes of lymph nodes.

When it comes to changes of T4 to T3 stages at MRI contrast administration gives adequate view of the fibrotic changes where viable tumor was first present, showing chemoradiotherapy effects, with decreasing of the tumor size which leads to down-stage of the rectal carcinoma¹².

The anatomical localization of the rectum, its fixation on the pelvic floor and fat tissue, as well as the absence of peristalsis, which avoids moving artifacts, makes it an ideal organ for recording with the MRI imaging method.

Candidates for preoperative neoadjuvant treatment are patients in advanced stage (T3b and T4 stage) disease, patients with involved resection margins, patients in stage T3 and T4 with positive LNs, and positive extramural vascular induction, also tumors localized in a low rectum where a reduction of extensibility of the process is required in order to approach sphincter preservation techniques⁵.

In our study, a comparison of MRI results before and after chemoradiotherapy treatment showed that in 33.3% of the cases there were MRI signs of change from T4 to T3 stage. Change of EMVI status after therapy was found in 73.3% of the cases. Prior

to neoadjuvant treatment, the MRI finding in all patients presented with positive lymphatic status. After the therapy, the MRI finding showed a significant regression of metastatic lymph nodes.

All patients before therapy had metastatic lymph nodes in the mesorectum, and after therapy the number was reduced in all patients and two patients (13.3%) had no metastatic lymph nodes (Table 2).

EMVI is an independent prognostic indicator in the treatment of rectal cancer, but has recently been taken as an important indicator in making the decision to start neoadjuvant treatment^{13,16}.

Positive EMVI affects the increase in the number of postoperative relapses and is therefore taken into account when deciding to start preoperative neoadjuvant treatment¹⁷.

In this study, 73.7% of the cases showed statistically significant changes in EMVI status after MR therapy from positive to negative EMVI.

Although this group of 15 patients is small for more significant statistical analysis, it is a sufficient indicator of the direction in the treatment of rectal cancer. It confirms the importance of multimodal treatment of rectal cancer, especially in reducing tumor size, allowing for negative resection margins, reducing nodal status, and altering the positive extramural vascular invasion.

Opportunities are opened for its greater application in the future, bringing it closer to world standards in that field in order to improve the overall treatment of rectal cancer, which would increase the 5-year survival rate, reduce recurrence rate or overall benefit of the patient in the struggle and victory of the disease.

Conclusion

Magnetic resonance imaging has a significant value in evaluating of all T4 stages of rectal cancers and T3 stages in which resection margins are involved by the tumor, tumors in which there is a finding of a positive extramural vascular invasion, and malignant lymph node around the resection margin. This is very important in making decision for preoperative chemoradiotherapy, as well as in the assessment of the post-neoadjuvant treatment. In the case of tumor growth near the mesorectal fascia, this would mean less extensive resection and application of surgical techniques to preserve the anal sphincter. This is especially important for surgeons to prevent the development of permanent colostomy, which will significantly improve the patient quality of life.

References

1. Thorat MA, Cuzick J. Role of aspirin in cancer prevention. *Curr Oncol Rep* 2013;15(6) 533-540
2. Del Vescovo R, Trodella LE, Sansoni I, et al. MR imaging of rectal cancer before and after chemoradiation therapy. *Radiol Med (Torino)* 2012; 117:1125-1138
3. Jung SH, Heo SH, Kim JW, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted 3 Tesla MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35:110-116
4. DeVries AF, Piringer G, Kremser C, et al. Pre-treatment evaluation of microcirculation by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging predicts survival in primary rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90:1161-1167
5. Gollub MJ, Gultekin DH, Akin

- O, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2012;22:821
6. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9):638-646
 7. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498-505
 8. Mannaerts GHH, Martijn H, Crommelin MA, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):297-308.
 9. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013; 23:2522-2531
 10. Slater A, Halligan S, Taylor SA, Marshall M. Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin. *Clin Radiol* 2006; 61:65-70
 11. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014; 22:165-190, v-vi
 12. Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S, et al. The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World J Surg Oncol* 2008; 6:89
 13. Hahnloser D, Nelson H, Gundersen LL, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Annals of Surgery* 2003;237(4):502-508.
 14. Maas M, Lambregts DM, Lahaye MJ, et al. T-staging of rectal cancer: accuracy of 3.0 Tesla MRI compared with 1.5 Tesla. *Abdom Imaging* 2012; 37:475-481
 15. Donmez FY, Tunaci M, Yekeler E, Balik E, Tunaci A, Acunas G. Effect of using endorectal coil in pre-operative staging of rectal carcinomas by pelvic MR imaging. *Eur J Radiol* 2008; 67:139-145
 16. Slater A, Halligan S, Taylor SA, Marshall M. Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin. *Clin Radiol* 2006; 61:65-70
 17. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014; 22:165-190, v-vi
 18. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124-5130
 19. Park JH, Kim JH, Ahn SD, et al. Prospective phase II study of preoperative chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Cancer Res Treat* 2004; 36:354-359
 20. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Kessels AG, Beets GL. Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: preoperative assessment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol* 2008 ;34:776-781

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ДИРЕКТНИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ - БАЛАНС ПОМЕЃУ ТРОМБОЗА И КРВАВЕЊЕ- НАРАТИВЕН ПРЕГЛЕД

Емилија Лазарова Трајковска^{1,2},¹ Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје, Република Северна Македонија² Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Лазарова Трајковска Е. Директни орални антикоагуланти-баланс помеѓу тромбоза и крвање. Арх Ј Здравје 2020;12(2):32-36 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5192>

Клучни зборови: крвање, ДОАК, антидоти

***Кореспонденција:** Емилија Лазарова Трајковска, Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје, Република Северна Македонија. Е-mail: emilaztra@gmail.com

Примено: 31-ное-2019; **Ревизирано:** 3-мај-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Емилија Лазарова Трајковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Крвање е чест несакан ефект од употребата на антикоагулантни лекови. Повеќето од крвевечките компликации не се животозагрозувачки и можат да се третираат конзервативно. Прв чекор во решавање на значајно крвање е привремено да се прекине антикоагулансот. Целта на овој труд беше да се одреди соодветната стратегија за акутно крвање на пациент на ДОАК. Директните орални антикоагуланти (ДОАК) се нашироко употребувани во третманот на венски тромбоемболизам (ВТЕ) и се препорачани како прва линија пред витамин К антагонисти (ВКА) кај ВТЕ која не е асоцирана со рак. До скоро, супортивна терапија и инфузија на фактори на коагулација беа единствените достапни опции за пресврт на дејството на ДОАК. Во последните 4 години одобрувањето на специфични антидоти ја зголемија надежта за подобар исход на крвевењата асоцирани со употреба на ДОАК, но сè уште постојат ограничувања како што се цената, достапноста и податоци од клиничката пракса. При тешки, животозагрозувачки крвевења, се препорачува употреба на неспецифични (пр. ПСС) и специфични (idarucizumab, andexanet alpha) агенси. Но, потребни се понатамошни искуства и податоци за споредба на исходот помеѓу двете стратегии во однос на бенефитот и економичноста.

CLINICAL SCIENCE

DOACS- BALANCE BETWEEN THROMBOSIS AND BLEEDING - NARATIVE REVIEW

Emilija Lazarova Trajkovska^{1,2},¹ University Clinic for Cardiology, Skopje, Republic of North Macedonia² Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Lazarova Trajkovska E. DOACs- balance between thrombosis and bleeding - A Review. Arch Pub Health 2020; 12 (2): 32-36 (English) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5192>

Key words: bleeding, DOACs, reversal agents

***Correspondence:** Emilija Lazarova Trajkovska, University Clinic for cardiology, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: emilaztra@gmail.com

Received: 31-Nov-2019; **Revised:** 3-May-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020. Emilija Lazarova Trajkovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Bleeding is a common side effect of anticoagulant use. However, the majority of bleeding events are not life-threatening and can be managed conservatively. The first step in managing any significant bleeding event is to temporarily stop using the anticoagulant. The aim of this review was to determine the appropriate management strategy for an acutely bleeding patient on DOACs. Direct oral anticoagulants (DOACs) are now widely used in treatment of venous thromboembolism (VTE) and are recommended first-line over vitamin K antagonists (VKAs) in non-cancer associated VTE. Until recently, supportive measures and infusion of clotting factors were the only available options for reversal of DOACs. Within the last 4 years, approval of specific antidotes has led to hopes for improved outcomes in DOAC-related acute bleeding, however limitations remain including cost, availability and „real-world“ data. In severe and life-threatening bleeding events, use of non-specific (e.g. PCC) or specific (e.g. idarucizumab, andexanet alpha) reversal agents are recommended. However, further data is needed to compare outcomes between these two management strategies and identify the cost-effectiveness of these various strategies.

Introduction

Bleeding is a common side effect of anticoagulant use. However, the majority of bleeding events are not life-threatening and can be managed conservatively.¹ To assess the severity of an anticoagulant-related bleeding event, clinicians should identify the source (if possible) and location of bleeding, evaluate laboratory studies (including blood counts and coagulation studies), and closely monitor vital signs. The first step in managing any significant bleeding event is to temporarily stop using the anticoagulant. Local measures, such as manual compression, can be useful in the case of skin-bleeds and epistaxis. Transfusion of blood products may be needed for more significant bleeding events. Ultimately, the decision to reverse an anticoagulant should be made based on the location of bleeding, time since last use of the anticoagulant, and patient's hemodynamic stability. The decision to reverse an anticoagulant is largely the same for patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism. But the strategies for reversal differ based on the specific anticoagulant. The decision to restart the anticoagulant after bleeding has been controlled may differ based on indication.

Direct oral anticoagulants (DOACs) are now widely used in treatment of venous thromboembolism (VTE) and are recommended first-line over VKAs in non-cancer associated VTE². While routine assessment of anticoagulant effect is unnecessary, it can be helpful in determining the appropriate management strategy for an acutely bleeding patient. Unlike VKAs, standard coagulation tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time (PT)/INR are unreliable

markers of anticoagulant effect in DOAC-treated patients. Time since last dose and end-organ function affecting DOAC clearance should be used to guide the decision on need for reversal of the DOAC. Availability of drug specific assays or use of a low-molecular weight heparin calibrated anti-Xa level can be useful to determine activity but should not delay treatment in those known to have DOAC on board.

The aim of this review was to determine the appropriate management strategy for an acutely bleeding patient on DOACs. Comparing non-specific with specific reversal agents in severe and life-threatening bleeding, we want to determine outcomes between these two management strategies and identify the cost-effectiveness of these various strategies.

Material and methods

This review was conducted to provide an overview and update on direct oral anticoagulants and their reversal agents. A literature search was conducted using PubMed, Medline, Cochrane Library, Medscape, UpToDate and databases for original studies, case reports, clinical guidelines, and clinical trial reports on DOACs and their reversal agents using relevant search terms and the combinations, including bleeding, DOACs and reversal agents. The reference list of review papers was also used to identify relevant publications. Inclusion was limited to publications available in English. The research period extended between 2011-2019, and there were 20 studies that were selected as relevant references.

Results

Until recently, supportive measures and infusion of clotting factors were the only available options for reversal of DOACs. Initial animal models evaluating activated PCC (aPCC) [FEI-BA], 4-factor PCC, and recombinant factor VII demonstrated mixed and inconsistent effects on coagulation parameters, bleeding time, and hemostatic efficacy.³⁻⁷ Additionally, high dose 4F-PCC (50 units/kg) in healthy subjects reversed abnormal coagulation tests from rivaroxaban but not dabigatran.⁸ The use of aPCC in dabigatran-associated acute bleed-

ing suggests good hemostatic efficacy as compared to historical controls⁹ and specific antidote trials¹⁰. In apixaban and rivaroxaban patients, two observational cohort reports have described 4F-PCC use with hemostasis rates of 70-80% and low rates of thromboembolism¹¹⁻¹².

Within the last 4 years, approval of specific antidotes has led to hopes for improved outcomes in DOAC-related acute bleeding, however limitations remain including cost, availability (andexanet alfa), and „real-world“ data.

Table 1. Specific Reversal Agents for Direct Oral Anticoagulants ²⁰

Од 18 до 29 месеци	Idarucizumab	Andexanet Alpha	Ciraparantag
Drug reversed	Dabigatran	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban (non-FDA) LMWH (non-FDA)	Dabigatran Xa inhibitors LMWH UFH
Mechanism	Monoclonal Ab binds Dabigatran with high affinity	Recombinant human factor Xa protein acts as a decoy	Noncovalent bonding and charge-charge interactions
Published Clinical Studies	Healthy volunteers; bleeding patients; emergent reversal	Healthy volunteers; bleeding patients;	Healthy volunteers
FDA approval	Approved	Approved	Not approved

A majority of patients in both trials demonstrated normalization of thrombin activity and reduction in unbound drug concentration. In REVERSE-AD, unbound dabigatran levels were suppressed for 12 hours at which point 23% of patients had re-elevation of levels.¹⁵ In ANNEXA-4, unbound apixaban and rivaroxaban levels returned to that of the placebo group two hours after the end of

the 2-hour infusion, however endogenous thrombin potential remained normalized.¹⁴ Hemostasis was reported in a majority of patients in both trials. Use of agent specific antidotes is recommended over non-specific reversal agents for DOAC-associated life-threatening bleeding or bleeding at a critical site. If agent specific antidotes are not available, based on observational data, aPCC (25-50 units/

kg) is recommended for reversal of dabigatran and 4F-PCC (25-50 units/kg) is recommended for reversal of oral anti-Xa inhibitors.^{1,2,14,15}

Discussion

The acute management of anticoagulant-related bleeding in patients with VTE should also include an assessment for restarting anticoagulation once bleeding has been resolved. This is of particular importance for patients with VTE, who remain at elevated risk for recurrence. In fact, the majority of thromboembolic events and deaths occurring in the ANNEXA-4 study occurred after bleeding had been controlled but before anticoagulation had been resumed.¹⁴ Among patients with atrial fibrillation who experienced an anticoagulant-related bleeding, data suggests lower rates of ischemic stroke and death when the anticoagulant is restarted.¹⁷ The same is likely to be true for patients with VTE. Recent guidelines recommend resuming anticoagulation within 90 days if the patient is at moderate-high risk for VTE recurrence and the risk of recurrent bleeding is adequately low.^{18,19}

Conclusion

Bleeding is a common complication of chronic anticoagulant therapy. Most bleeding events can be managed conservatively, usually by omitting a few doses of the anticoagulant. In severe and life-threatening bleeding events, use of non-specific (e.g. PCC) or specific (e.g. idarucizumab, andexanet alpha) reversal agents are recommended. However, further data is needed to compare outcomes between these two management strategies and identify the cost-effectiveness of these various strategies. Once

bleeding has been controlled, clinicians and patients should discuss the appropriateness of resuming anticoagulant therapy to prevent potentially life-threatening future thrombotic events.

References:

1. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042-67.
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
3. Godier A, Niclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102.
4. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke* 2013;44:771-8.
5. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-99.
6. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost* 2012;10:1830-40.
7. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer

- AM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol* 2013;168:4228-33.
8. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-79.
 9. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, et al. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study. *Thromb Res* 2017;152:44-48.
 10. Dager WE, Roberts AJ, Nishijima DK. Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2019;173:71-76.
 11. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-12.
 12. Smith MN, Deloney L, Carter C, Weant KA, Eriksson EA. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:250-55.
 13. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Eng J Med* 2017;377:431-41.
 14. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Eng J Med* 2019;380:1326-35.
 15. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019;94:697-709.
 16. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623-27.
 17. Staerk L, Fosbol EL, Lamberts M, et al. Resumption of oral anticoagulation following traumatic injury and risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:1698-1705a.
 18. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91.
 19. Bosevski M et al. Venous thrombology. *Ars lamina, Skopje* 2016
 20. Hanigan S, Barnes GD. Managing Anticoagulant-related Bleeding in Patients with Venous Thromboembolism. Available at <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/10/07/14/29/managing-anticoagulant-related-bleeding-in-patients-with-venous-thromboembolism>.

КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМСКОТО НИВО НА ВИТАМИН Д СО ВКУПНИОТ СЕРУМСКИ ИГЕ КАЈ ДЕЦА СО АСТМА

Весна Мицевска^{1,3}, Татјана Јаковска Марети^{2,3}, Илија Кировски^{1,3}, Оливера Јорданова¹

¹ Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија

² Институт за белодробни заболувања кај децата Козле, Скопје, Република Северна Македонија

³ Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Мицевска В, Јаковска Марети Т, Кировски И, Јорданова О. Корелација на серумското ниво на витамин Д со вкупниот серумски ИгЕ кај деца со астма. *Арх Ј Здравје* 2020;12(2):37-45 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.4069>

Клучни зборови: астма, витамин Д дефицит, вкупен ИгЕ, деца

***Кореспонденција:** Весна Мицевска, Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: vesnamicevska@yahoo.co.uk

Примено: 22-ное-2019; **Ревидирано:** 7-мај-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Весна Мицевска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Астмата е хронична болест на дишните патишта која се карактеризира со реверзибилна бронхоопструкција, клеточна инфилтрација и инфламација на дишното стебло. Последните неколку децении се бележи зголемен интерес на медицинската наука за значењето на витаминот Д во развојот на астмата и другите алергиски заболувања. Цели на овој труд беа: споредба на вредноста на серумското ниво на витамин Д кај децата со астма и здрави деца и одредување на корелацијата на нивото на витамин Д во серум со нивото на серумското вкупно ИгЕ. Материјал и методи: Оваа проспективна студија вклучи испитувана група од 32 (23 машки и 9 женски) пациенти на возраст од 2 до 14 години и контролна група од 38 пациенти (23 машки и 15 женски), здрави деца (пациенти без астма) на иста возраст. Во двете групи беше одредено нивото на серумскиот витамин Д, а кај испитуваната група и вредностите на серумско ИгЕ. Резултати: Во испитуваната група со витамин Д со дефицит беа 28%, инсуфициентни 50% и со нормални вредности 22% од децата. 18% од пациентите во контролната група беа со дефицитни (<20 ng/ml), 45% со инсуфициентни (20-30 ng/ml) и 37% со нормални вредности (>30 ng/ml) на витамин Д. Средната вредност на нивото на серумскиот витамин Д во контролната група изнесуваше 27,83 ng/ml +/- 10,24, а во испитуваната 20,9 +/- 10,72, со статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (p < 0,05). Средните вредности во подгрупите од двете групи според возраст (2-5 год и над 5 год), не покажаа статистички сигнификантна разлика додека статистички сигнификантно намалена средна вредност се доби кај женските деца од испитуваната група. Во испитуваната група деца беше анализирана и корелацијата на нивото на серумските вредности на 25OHD и вкупниот ИгЕ како еден од најважните параметри во дијагностичкиот протокол за астма, при што беше добиена негативна корелација на испитуваните параметри (r = -0,55). Заклучок: Со одредувањето на серумското ниво на витамин Д кај пациенти со астма се покажува директната зависност на развојот на симптомите на болеста од степенот на неговиот дефицит.

CLINICAL SCIENCE

CORRELATION BETWEEN VITAMIN D SERUM LEVEL AND TOTAL IgE IN ASTHMATIC CHILDREN

Vesna Micevska^{1,3}, Tatjana Jakjovska Maretti^{2,3}, Ilija Kirovski^{1,3}, Olivera Jordanova¹,

¹ University clinic of children's diseases, Skopje, Republic of North Macedonia

² Institute for respiratory diseases in children "Kozle", Skopje, Republic of North Macedonia

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

Abstract

Citation: Micevska V, Jakjovska Maretti T, Kirovski I, Jordanova O. Correlation between vitamin D serum level and total IgE in asthmatic children. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 37-45 (Macedonian) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.4069>

Key words: asthma, 25OHD deficiency, total IgE, children

***Correspondence:** Vesna Micevska, University clinic for children's diseases, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: vesnamicevska@yahoo.co.uk

Received: 22-Nov-2019; **Revised:** 7-May-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020, Vesna Micevska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Asthma is a chronic disease of the airways characterized by reversible obstruction of the bronchi and airway inflammation. In recent decades, the scientific interest of the vitamin D system and its role in development of asthma and other allergic diseases has been increased. The aims of this study were to measure and compare the serum level of 25 OHD in asthmatic and healthy children and correlate the level of 25OHD and total IgE in asthmatic children. Materials and methods: This prospective study included 70 children at the age between 2 and 14, of which 32 (23 male and 9 female) were children with diagnosed asthma and 38 (23 male and 15 female) healthy children. In both groups the serum level of 25OHD was measured and total IgE level in the children with asthma. Results: 18% of the healthy children (C) and 28% of the asthmatic children (E) had 25OHD deficiency (<20 ng/ml), 45% of C and 50% of E were insufficient (20-30 ng/ml) and 37 % of C / 22% of E were with normal (>30 ng/ml) 25 OHD serum level. The mean level of 25OHD in C was 27.83 +/- 10.24 and in E 20.9 ng/ml +/- 10.72. There were statistically significant differences between the mean levels in both groups with a p-value < 0.05. According to age, no statistically significant difference was found in both groups. There was a statistically significantly decreased serum level of 25 OHD in asthmatic girls. In the examined group there was a negative linear correlation (association) of the level of 25OHD and total IgE serum level with r = -0.55. Conclusion: Vitamin D serum level measurements in asthma patients gives the possibility for discovering the connection between its deficiency and development of asthma symptoms.

Вовед

Астмата е хронична болест на дишните патишта која се карактеризира со реверзибилна бронхоопструкција, клеточна инфилтрација и инфламација на дишното стебло. Во патогенезата на болеста учествуваат генетски фактори и фактори на надворешната средина како и активација на голем број клетки од имунолошкиот систем вклучувајќи ги маст клетките и еозинофилите³. Астмата претставува главен светски проблем кој напаѓа над 3 милиони луѓе во светот. Според Центарот за контрола и превенција на болестите (CDC) епидемијата на астма расте во светски рамки заедно со растот на материјалните трошоци (за САД над 54 билиони долари годишно), отсуствата од училиште и работното место, зголемените медицински трошоци и раната смрт^{1,2}.

Последните неколку децении постои зголемен интерес на медицинската наука за значењето на витаминот Д во развојот на астмата и другите алергиски заболувања. Витаминот Д е хормон кој има голема улога во регулација на хомеостазата на калциумот и активноста на голем број елементи од имунолошкиот систем⁴⁻⁶.

Имунолошкиот систем кај човекот се состои од два дела: вроден и стекнат. Постојат голем број докази кои укажуваат на влијанието на витаминот Д како врз вродениот, така и врз стекнатиот дел на имуниот систем. Посебно значење за откривањето на имуномодулаторната улога на витаминот Д има откривањето на витамин Д рецепторите (ВДР). ВДР се наоѓаат во многу ткива и клетки во човечкиот организам вклучувајќи

ги речиси сите клетки на имунолошкиот систем (Т и Б лимфоцити, неутрофили, макрофаги и дендритични клетки). Изложени се неколку различни механизми на влијанието на витаминот Д врз вродениот имунитет. Тој ја инхибира експресијата на TLR (toll-like receptors) на моноцитите, ја инхибира продукцијата на проинфламаторните цитокини и ја индуцира синтезата на антимицробните пептиди. Познато е влијанието на витаминот Д врз стекнатиот имунитет и тоа преку влијанието врз активацијата на Т-лимфоцитите и антиген-презентиращките клетки. Постојат и студии кои укажуваат на учеството на витаминот Д во намалување на секрецијата на Т-лимфоцитните цитокини и инхибиција на Т-клеточната пролиферација^{5,6}. Постојат сознанијата за двојното дејство врз експресијата на Т2 клеточните цитокини (IL-4, IL-5, IL-10) на клеточни култури на клетки на периферна крв кај возрасни. Оттука и произлегува клучната улога на Th1-Th2 рамнотежата што претставува релевантен фактор во развој на алергиските заболувања^{5,6}. Витаминот Д постојано ја инхибира синтезата на Th1 асоцираните цитокини на култури како и на анимални модели. Сепак ефектот на Th2 одговорот значаен за алергиските болести и астмата се покомплексни но многу значајни поради фактот дека Th2 цитокините играат централна улога во синтезата на ИгЕ⁷⁻⁹. Во согласност со овие факти, една од поголемите (најрани) кохортни студии¹⁰, кои ја испитуваат врската помеѓу нивото на 25(OH)D со нивото на вкупното серумско ИгЕ, укажува дека зголемено ниво на ИгЕ се забележува само при ниски нивоа

на 25(OH)D. Во поголем број други (од понов датум) студии кои ја испитуваат врската на серумското ниво на 25OH D и вкупниот ИгЕ укажуваат на постоење на нивна негативна корелација^{7,8,9}.

ВДР се присутни и на клетките на респираторниот епител како и на мазномускулните клетки во бронхијалното стебло. Тоа ја објаснува и изразената улога на витаминот Д во белодробниот имунитет¹¹.

Целите на овој труд беа: споредба на вредноста на серумското ниво на витамин Д кај децата со астма и здрави деца и одредување на корелацијата на нивото на витамин Д во серум со нивото на серумското вкупно ИгЕ.

Материјали и методи

Проспективна студија е спроведена на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје и во неа беа вклучени: испитувана група од 32 пациенти на возраст од 2 до 14 години кај кои беше дијагностицирана астма според стандардните протоколи за дијагноза на болеста, и контролна група пациенти од 38 здрави деца (пациенти без астма) на иста возраст.

Испитуваната и контролната група дополнително беа поделени на две подгрупи според возраста-подгрупа деца на возраст од 2-5 и 5-14 годишна возраст, со оглед на разликите во дијагностичките протоколи за дијагноза на астма кај деца на возраст од 2 до 5 год и од 5 до 14 год¹².

Дијагнозата на астматската болест кај пациентите беше дијагностицирана со користење на стандардните протоколи за дијагноза на астма во детската во-

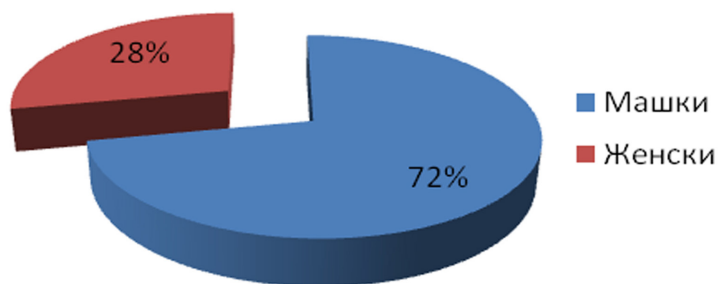
зраст^{3,12}. Тие опфатија позитивна лична анамнеза за рецидивни опструктивни напади, постоење на атопија во потесното семејство, покачена вредност на вкупното серумско ИгЕ, одредување на нивото на специфично ИгЕ со RIDA (radioimmune diffuse essay), позитивен кожен тест на инхалаторни и/или нутритивни алергени, како и тестови за белодробна функција (спирометрија и бронходилататорен тест) кај пациентите над 5-годишна возраст.

Серумското ниво на витамин Д се одредува со имунолошки метод на CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) на автоматизиран апарат Architect i1000, Abbott (ng/ml). Нормални вредности на серумско ниво на витамин Д се оние над 30 ng/ml, инсуфициентни/намалени од 20-30 ng/ml и дефициентни или ниски вредности под 20 ng/ml^{15,17}. Кај пациентите со астма мерењата на нивото на витамин Д во серум беа направени во периодот на дијагностицирање на болеста.

За статистичка обработка се користеше статистичкиот пакет Statistica 7, (методи од дескриптивна статистика и тоа одредување на аритметичка средина и стандардна девијација, Студентов Т-тест и Pearson-ов коефициент на линеарна корелација).

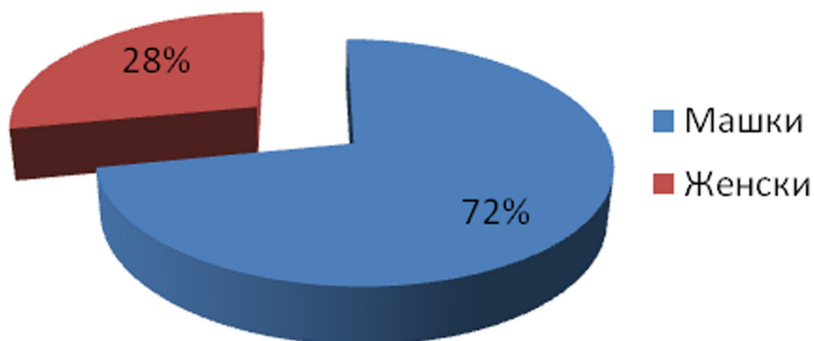
Резултати

Во трудот беа анализирани вкупно 70 деца. Испитуваната група опфати 32 деца со дијагностицирана астма, од кои 23 (72%) машки и 9 (18%) женски (графикон 1).



Графикон 1. Полова застапеност кај испитуваната група

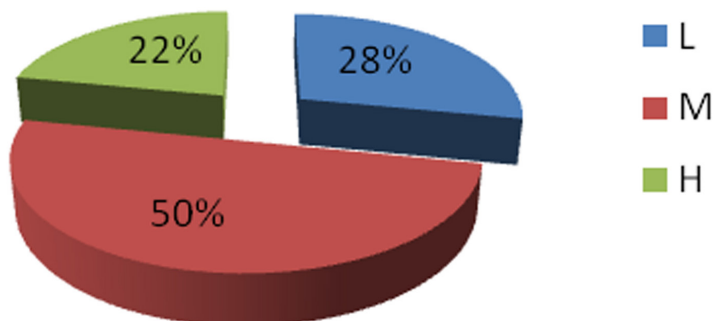
Контролната група опфати 38 деца на возраст од 2 до 14 години од кои 61% или 23 деца беа машки а 39% или 15 женски (графикон 2).



Графикон 2. Полова застапеност кај контролната група

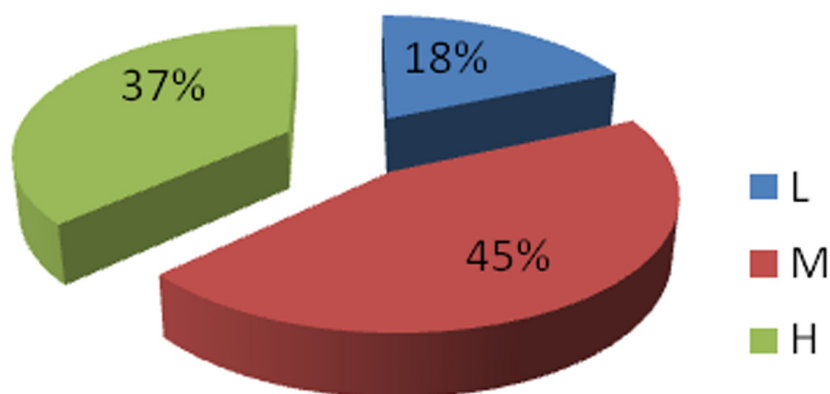
Во двете групи беше одредена нивната застапеност според нивото на витамин Д и тоа дефицитни (L), инсуфициентни (M) и нормални (H) вредности.

Во испитуваната група со витамин Д дефицитни беа 28%, инсуфициентни 50% и со нормални вредности 22% од децата (графикон 3).



Графикон 3. Ниво на витамин Д во испитуваната група

Во контролната група 18% од децата беа со дефицит, 45% со инсуфициентни вредности и 37% со нормални вредности на витамин Д во крвта (графикон 4).



Графикон 4. Ниво на витамин Д во контролната група

Добиените резултати укажуваат на фактот дека најголем број од децата (половината од вкупниот број) во двете групи припаѓаат на подгрупата со инсуфициентно ниво на 25ОНД во крвта. Средната вредност на нивото на серумскиот витамин Д во испитуваната група изнесуваше $20,9 \text{ ng/ml} \pm 10,72$, а во контролната група $27,83 \text{ ng/ml} \pm 10,24$,

од што може да се забележи дека средната вредност во двете групи се движеше во рамките на инсуфициентните.

Добиените резултати укажуваат дека постои статистички сигнификантна разлика на средните вредности на нивото на 25ОНД на испитуваната во однос на контролната група со $p < 0,05$ (табела 1).

Табела 1 Средна вредност со SD на серумското ниво на витамин Д кај испитаниците

	Испитувана група со астма	Контролна група	p
Серумско ниво на витамин Д	$20,9 \pm 10,71$	$27,83 \pm 10,24$	0,05 *

Добиените резултати во нашето испитување се совпаѓаат со резултатите од голем број изработени студии кои ја испитувале поврзаноста на намаленото ниво на витамин Д со појавата на астма во детската возраст^{15,16,17,18}. Во испитуваната група средната вредност на серумскиот 25ОНД кај женските деца изнесуваше $20,31 \text{ ng/ml} \pm 6,35$, а кај машките $27,98 \text{ ng/ml} \pm 11,23$ со статистичка

сигнификантност од $p < 0,05$, а во контролната група средната вредност на серумскиот 25ОНД кај женските деца изнесуваше $28,20 \text{ ng/ml} \pm 10,13$, а кај машките $27,59 \text{ ng/ml} \pm 10,09$ со статистички несигнификантна разлика. Средните вредности на 25 ОНД во подгрупите според возраста од двете групи испитаници не покажаа статистички сигнификантна разлика (табела 2).

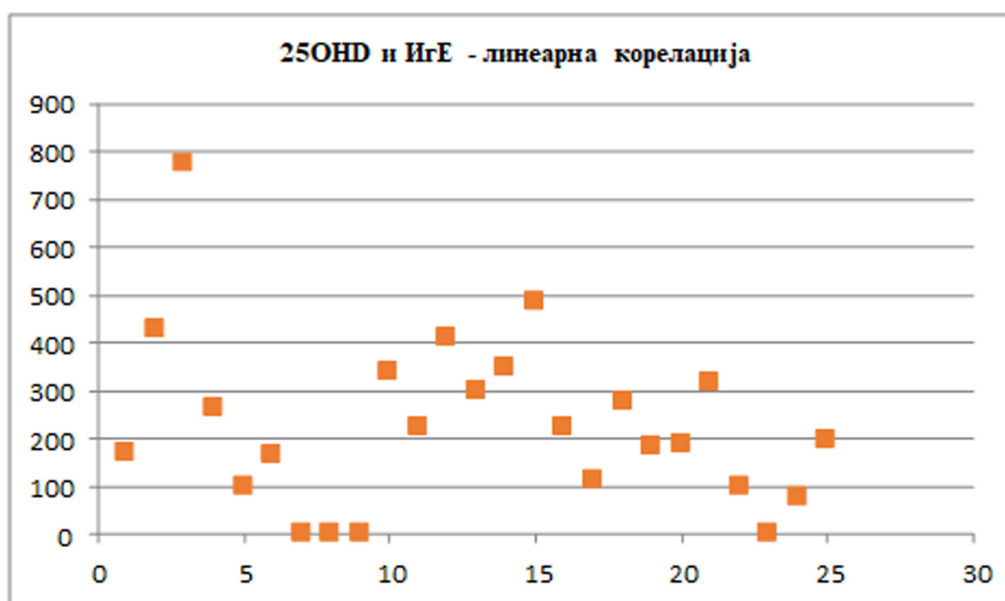
Табела 2. Средни вредности со SD за 25ОНD според возраст и пол

	машки	женски	p-value	0-5 години	6-14 години	p-value
Испитувана група	27,98±11,23	20,31±6,35	P<0,05*	23,0±10,4	20,77±10,33	p>0,05
Контролна група	27,59 ±10,09	28,20±10,13	p>0,05	30,28±11,73	25,63±7,15	p>0,05

*статистички сигнификантно

Во испитуваната група деца (деца со астма) беше анализирана и корелацијата на нивото на серумските вредности на 25ОНD и вкупниот ИгЕ како еден од најважните параметри во дијагностичкиот протокол за астма. Од анализата за линеарна

корелација добиена со Pearson-овиот коефициент на линеарна корелација, беа добиени резултати за постоење на негативна линеарна корелација на испитуваните параметри, $r = -0,55$ (графикон 5).



x,y (25ОНD, t.IgE)

Графикон 5. Pearson-ова линеарна корелација ($r = -0,55$)

Дискусија

Одредувањето на серумското ниво на витамин Д кај пациенти со астма го овозможува откривањето на врската помеѓу неговиот дефицит и развојот на симптомите на болеста. Откриениот дефицит и негови-

от третман кај пациентите со астма дава дополнителни сознанија за можното подобрување на контролата на болеста^{13,14}.

Постојат голем број студии кои ја испитувале врската помеѓу нивото на витамин Д и појавата на астма. Анализата на неколку кохортни сту-

дии¹⁵⁻¹⁸ ја утврдила асоцијацијата на дефицит на витамин Д во серумот со развојот на симптоми на астма. Постојат бројни студии во Европа и САД на помали групи испитаници кои ги анализирале разликите на нивото на витамин Д кај здрави и пациенти болни од астма¹⁹⁻²¹. Тие не покажале статистички сигнификантна разлика во двете испитувани групи. Резултатите од нашата студија покажаа статистички сигнификантна разлика на нивото на серумскиот 25ОНД во групата на деца со астма и групата со здрави деца. За одбележување е фактот дека најголемиот број испитаници од двете групи имаа инсуфициентно серумско ниво на витамин Д. Наспроти големиот број студии кои укажуваат на слични резултати кај здрави индивидуи, во нашата група здрави деца не постоеше статистички значајна разлика во средните вредности на 25 ОНД помеѓу машките и женските деца²²⁻²⁵. Во најголем број од анализите за влијанието на возраста врз серумскиот витамин Д не постои значајна разлика во групите деца од претшколска и школска возраст²²⁻²⁵.

Според научните сознанија за улогата на витаминот Д во Th2 системот на имунолошки одговор поточно постоењето на врска помеѓу намалените вредности на витамин Д и зголемената синтеза на ИгЕ, добиените резултати во нашата испитувана група покажаа постоење на негативна линеарна корелација помеѓу нивото на 25ОНД и вкупниот ИгЕ во крвта⁸⁻¹⁰.

Заклучоци

Од добиените резултати во овој труд произлегоа следниве заклучоци:

- ♦ половината од вкупниот број

деца анализирани во двете групи припаѓаат на подгрупата со инсуфициентно ниво на 25ОНД во крвта,

- ♦ постоеше статистички сигнификантна разлика на средните вредности на нивото на 25ОНД на испитуваната во однос на контролната група ($p < 0,05$)
- ♦ постоеше негативна линеарна корелација на нивото на серумските вредности на 25ОНД и вкупниот ИгЕ како еден од најважните параметри во дијагностичкиот протокол за испитуваните параметри за астма ($r = -0,55$).

Референци:

1. Most Recent Asthma Data. CDC Centre for Disease Control and Prevention, February 2017; <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm>
2. Global Burden of disease due to asthma. The Global Asthma Report 2014; Global Asthma Network; www.globalasthmareport.org/2014/burden/burden.php
3. Nestorovic B. Pedijatriska pulmologija. 2011, Beograd
4. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. Clin Ther 2017;39(5):917-929
5. Hoxha M, Zoto M, Deda L, Vyshka G. Vitamin D and its role as a protective factor in allergy. Hindawi Publishing Corporation, International Scholarly Research Notices 2014; Article ID 951946.
6. Giustina AD, Landi M, Bellini F, Bosoni M, Ferrante G, Travaglini MOA, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. World Allergy Organization Journal 2014, 7:27

7. Pfeffer PE, Mann EH, Hornsby E, S. Chambers E, Chen Y, Rice L, Hawrylowicz CM. Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(5):S314–S321.
8. James J, Weaver V, Cantorna MT. Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B cell intrinsic and extrinsic mechanisms. *Immunol* 2017;198(3):1164-1171.
9. Kannan S, Perzanowski MS, Ganguri HB, Acevedo-Garcia D, Acosta LM, Spatcher M et al. Complex relationships between vitamin D and allergic sensitization among Puerto Rican 2-year-old children. 2017; American College of Allergy, Asthma & Immunology 2018;120(1):84-89.
10. Hyppönen E1, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64(4):613-620.
11. Iqbal SF, Freishtat RJ. The Mechanism of action of Vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med* 2011;59(8):1200–1202.
12. GINA report 2018. Global Initiative for Asthma 2018; Global Strategy for Asthma Management and Prevention
13. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J* 2011;38:1320–1327.
14. Joshi VB, Dyke B, Rahman T, Townshend C, Patil V, Kurukularchy R. Vitamin D deficiency in the difficult asthma population; findings from a difficult asthma clinic. *Thorax* 2012; 67: A67.
15. Rajabbik AH, Lotfi T, Alkhaled L, Fares M, El-Hajj Fuleihan G, Mroueh S, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. *Asthma & Clinical Immunology* 2014;10:31.
16. El-Hajj Fuleihan G. Vitamin D Deficiency in the Middle East and its health consequences. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009; 7:77–93.
17. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy paediatric population: A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6):692–701.
18. Van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:784–793.
19. Sjoukes A, Gupta A, Oates T, Bush A, Saglani S. Vitamin D and airway remodeling in paediatric severe therapy resistant asthma. *Thorax* 2011;66:A18.
20. Sathyamurthy R, Manney S, Wood A, Perkins G, Webster C, Krishna MT, et al. Does Vitamin D axis have an effect on the severity of asthma? *Thorax* 2010; 65 (4):P14.
21. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane library of systematic review*.
22. Al-Ghamdi MA, Susan A Lanham-New SA, Kahn JA. Differences in vitamin D status and calcium metabolism in Saudi Arabian boys and girls aged 6 to 18 years: effects of age, gender, extent of veiling and physical activity with concomitant implications for

- bone health. *Public Health Nutrition* 2012; 15(10):1845-53.
23. Kim S, Oh M, Namgung R. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. *Public health nutrition* 2014; 17(1) 122-130.
 24. Karagüzel G, Dilber B, Çan G. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58(5): 654-660.
 25. Gorter EA, Oostdijk W, Felijs A, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in pediatric fracture patients: Prevalence, risk factors, and Vitamin D supplementation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8(4):445-451.

ОРАЛНО ЗДРАВЈЕ

ЛОКАЛНИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА КАРИЕС ВО РАНАТА ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Олга Кокочева-Ивановска¹,¹ Клиника за детска и превентивна стоматолозија, Стоматолошки факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Кокочева-Ивановска О. Локални етиолошки фактори за појава на кариес во раната детска возраст. *Арх Ј Здравје* 2020;12(2):46-55 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5218>

Клучни зборови: циркуларен кариес, кариес на рано детство, млечни заби, шише со цуцла, доење.

***Кореспонденција:** Олга Кокочева-Ивановска. Стоматолошки факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Северна Македонија. E-mail: olga.kokoceva@gmail.com.

Примено: 9-мар-2020; **Ревидирано:** 15-мај-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Олга Кокочева-Ивановска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Во раното детство, на возраст од 1-1,5 година, непосредно по ерупцијата на забите во устата на малото дете, често се јавува специфична форма на кариес, која ги зафаќа само млечните заби. Целта на трудот беше да утврдиме кои локални фактори влијаат на појавата на ова денгално заболување во најраното детство. Материјал и методи: На Клиниката за детска и превентивна стоматологија кај деца на возраст од 1,5-3,5 години, со стандарден клинички преглед дијагностициравме почетни стадиуми на циркуларен кариес: иницијална лезија и суперфицијална форма. На мајките на децата со дијагностициран циркуларен кариес им приложивме однапред подготвен прашалник кој содржеше податоци за: должината на периодот на доење, исхраната на детето со шише со цуцла и најчесто конзумирани содржини. Потоа, податоци за орално хигиенските навики по хранењето со шише како и дневната фреквенција на четкање заби на детето. Резултати: Само 30% од мајките ги доеле децата до 6-тиот месец, а 40% до третиот месец и пократко. Околу 15% од мајките примале профилакса со флуор во текот на бременоста и лактацијата. Најголем процент од испитаниците, околу 24%, биле хранети со шише со цуцла, во пролонгиран временски период, до три и повеќе години. Најчесто конзумирани содржини од шишето биле индустриските засладени сокови (48%) кои испитаниците најмногу ги конзумирале во текот на ноќта (40%). Орално-хигиенски мерки по хранењето со шише одржувале само 16% од испитаниците. Дневната фреквенција на миене заби кај детето била најмногу еднаш дневно (32%). Заклучок: Анализата на резултатите покажа дека циркуларниот кариес е почест кај децата кои биле доени краток временски период, а за сметка на тоа го користеле шишето во секојдневната исхрана. Најчесто конзумирале индустриски сокови кои се сметаат за „кариогени“ напитки, бидејќи се потенцијално ризични за млечните заби, особено доколку се конзумираат во текот на ноќта (pH на слунката опаѓа и се сведува на 0).

ORAL HEALTH

LOCAL ETIOLOGICAL FACTORS FOR THE APPEARANCE OF EARLY CHILDHOOD CARIES

Olga Kokoceva Ivanovska¹,¹ Department for Children Preventive Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Kokoceva Ivanovska O. Local etiological factors for the appearance of early childhood caries. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 46-55 (Macedonian) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5218>

Key words: circular caries, early childhood caries, primary teeth, babybottle, breast-feeding

***Correspondence:** Olga Kokoceva Ivanovska, Faculty of Dental Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: olga.kokoceva@gmail.com

Received: 9-Mar-2019; **Revised:** 15-May-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: © 2020. Olga Kokoceva Ivanovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author has declared that no competing interests

In the early childhood, at the age of 1 to 1.5 year, immediately after teeth eruption, a special form of caries which spreads only over the primary teeth, often appears. The aim of this study was to determine local factors that affect the occurrence of this dental disease in early childhood. Materials and methods: Our examinees were children 1.5-3.5 years old, where during the standard check-ups we diagnosed starting phases of circular caries: initial lesion (white spot) and superficial form. The mothers of children with diagnosed circular caries were provided with a pre-prepared questionnaire containing data on: the length of the breastfeeding period, the infant's feeding with a bottle and the most commonly consumed contents, oral hygiene habits after feeding the infant, and tooth brushing. Results: Only 30% of mothers breastfed (children) by the 6-th month and 40% by the third month and shorter. About 15% of mothers received fluoride prophylaxis during pregnancy and lactation. The largest percentage of respondents (48%) were fed with a baby bottle, over a prolonged period of time, up to three or more years, mostly with industrial juices (48%). They were mostly consumed at night (40%). Oral-hygiene measures after bottle feeding were observed only in 16%. The daily frequency of tooth brushing in young children is at most once a day (32%). Conclusion: The analysis of the results showed that circular caries is more common in children who have been breastfed for shorter period and who used the bottle in their daily diet. The most commonly consumed are industrial juices, which are considered „cariogenic drinks“ because they are potentially dangerous to primary teeth, especially when consumed at night (pH of saliva drops to 0).

Вовед

Во секојдневната стоматолошка пракса, поради неправилниот начин на исхрана и отсуството на оралната хигиена во најраната детска возраст^{1,2,3} сè почесто се соочуваме со проблемот⁴ на дијагностицирање на посебен, специфичен



Сл. 2а Циркуларен кариес во терминална фаза во двете вилицы

вид на кариес кој ги опфаќа само млечните заби во најраната детска возраст (1-1,5год), веднаш по нивната ерупција.⁵ Тоа е циркуларен кариес кој денес претставува проблем од светски размери. За прв пат бил забележан од Јакови во 1862 год. како рампантен кариес присутен кај малите деца.



Сл. 2б Циркуларен кариес во терминална фаза во горна вилица

Подоцна различни автори го именуваат со различни називи: Melanodontija infantile (Beltrami, Romien), Amelogenesis infantile (De La Kastola), Odontoklazija (Simonton i Jonnes), Melanoza (Stranski), Meladontija (Bancev и Peeva-Joleva), рампантен кариес (Massler), кариес на гингивалната ивица (Rabel).

Денес циркуларниот кариес се среќава најчесто под имиња поврзани со начинот на хранење и исхрана на малото дете како “Baby bottle caries” или “Baby bottle syndrome”⁶ (кариес или синдром предизвикан од исхрана со шише). Во најновата светска литература се користи терминот „кариес на раното детство”(Early childhood caries).⁷

Етиологијата на циркуларниот кариес не е јасно дефинирана.⁸ Во

почетокот, со откривањето на циркуларниот кариес поголемо внимание им се придавало на **ендогените (општи)** етиолошки фактори. Рајиќ, Стошиќ, Странски, Вутов, Банчев циркуларниот кариес го поврзуваат со општите заболување: хиповитаминози, чести бронхити и пневмонии, тонзилофаренгити, малнутриции⁹. Harndt смета дека циркуларниот кариес се јавува како резултат од послабата структура на емајлот во цервикалните партии на горните инцизиви кои се минерализираат во периодот околу раѓање. Тоа е всушност постнатално слабо минерализиран емајл како последица од промената на средината и начинот на живот на новороденчето.⁷

Меѓутоа, денес точно се знае дека општите (ендогени) фактори можат

да создадат само одредена предиспозиција на која понатаму се надоврзуваат локалните етиолошки фактори.^{3,6,8}

Целта на трудот беше да го утврдиме влијанието на локалните етиолошки фактори на појавата на циркуларниот кариес, вклучувајќи ги: доењето (лактацијата) како природен начин на исхрана на новороденчето, профилактиката со флуор на мајките во периодот на бременоста и доењето, употребата на шише со цуцла во исхраната на малото дете, видот на консумираната содржина од шишето, одржување на орално-хигиенски мерки кај детето по хранењето со шише, како и дневната фреквенција на четкање заби кај децата со кариес во рано детство (КРД).

Материјал и метод

За реализација на целта, на Клиниката за детска и превентивна стоматологија во Скопје, во период од 2006 до 2010 година прегледавме 350 испитаници на возраст од 1,5 до 3,5 години, кај кои со стандарден клинички преглед дијагностициравме циркуларен кариес, во неговите почетни фази: иницијална лезија-бела дамка (*macula alba*) и суперфицијална форма. Дијагностицирањето го вршевме на следниот начин: професионално отстранување на меките наслаги и интензивно сушење на вестибуларните површини на максиларните млечни инцизиви со пустер во времетраење од 15 секунди. Незначителната промена во транспарентноста на емајлот во вид на бело петно, без присутна кавитација, со инспекција ја дијагностициравме

како почетна иницијална лезија (*macula alba*) или бела дамка. Со инспекција и сондирање, промените во вид на почетен кавитет во емајлот, ги дијагностициравме како суперфицијална форма на кариес.

На мајките на испитаниците со дијагностициран циркуларен кариес им приложивме однапред подготвен прашалник. Прашалниот содржеше податоци за временскиот период на доењето на детето, профилактиката со флуор на мајките во периодот на бременоста и доењето, употребата на шише со цуцла во исхраната на малото дете, оралната хигиена по хранењето и дневната фреквенција на четкање заби. Притоа мајките ги едуциравме со совети за правилно одржување на хигиено-диететскиот режим кај нивните деца. Им демонстриравме како треба да се четкаат забите и како да ги насочуваат децата на правилен начин на исхрана и консумирање здрава храна. Мајките на испитаниците кои сè уште користеа шише во исхраната, добиваа инструкции за одвикнување на детето од шише во најкраток временски период.

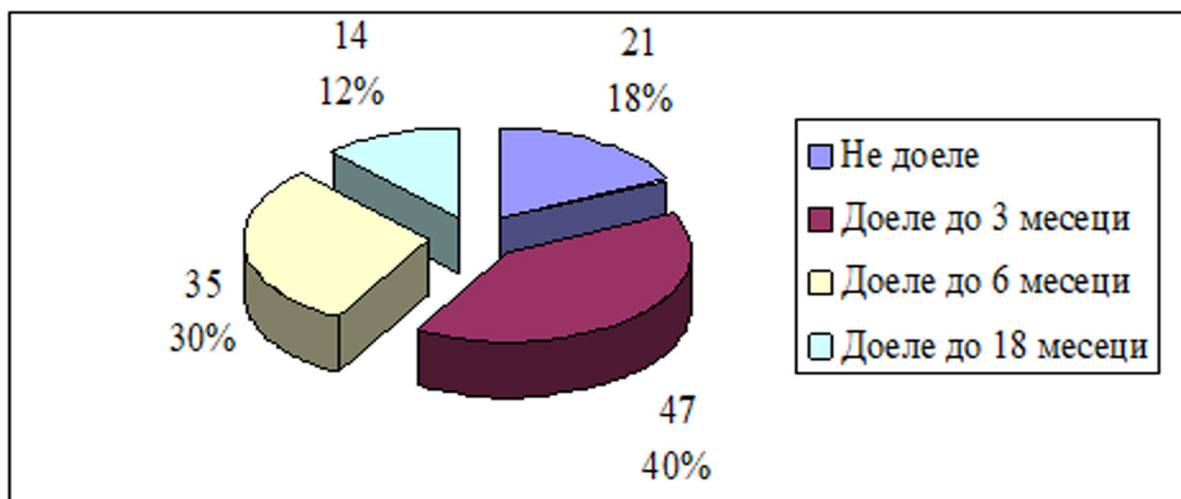
Резултати

Во ова петгодишно испитување, со стандарден клинички преглед на нашата Клиника за детска и превентивна стоматологија во Скопје, опфативме вкупно 350 испитаници на возраст од 1,5 до 3,5 години. Од нив, кај 117 испитаници (33,43%) дијагностициравме циркуларен кариес во почетни фази: со иницијална лезија беа 61 испитаник, а со суперфицијална лезија 56 испитаници (табела 1).

Табела 1. Дистрибуција на испитаниците со циркуларен кариес на млечните заби според почетните развојни стадиуми и возраста од 1,5 до 3,5 години

Вкупен број испитаници		Од 18 до 29 месеци	од 30 до 42 месеци
117 (100,0%)		41 (35,04%)	76 (64,96%)
испитаници со иницијална лезија 61		испитаници со суперфицијална лезија 56	
Од 18 до 29 месеци	од 30 до 36 месеци	Од 18 до 29 месеци	од 30 до 42 месеци
32	29	9	47
52,46%	47,54%	16,07%	83,93%

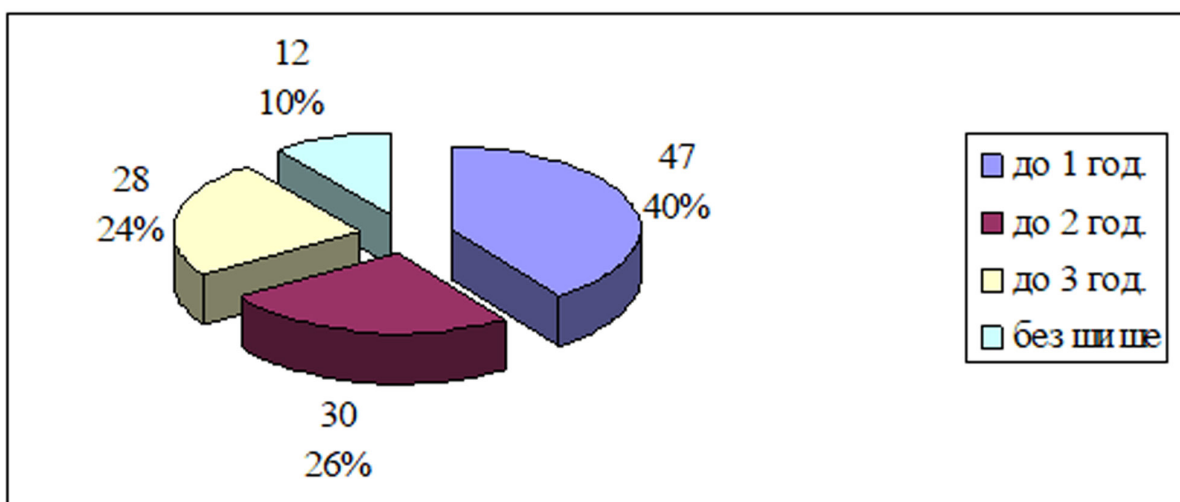
Графикон 1. Дистрибуција на природниот начин на храна (доење) кај испитаниците



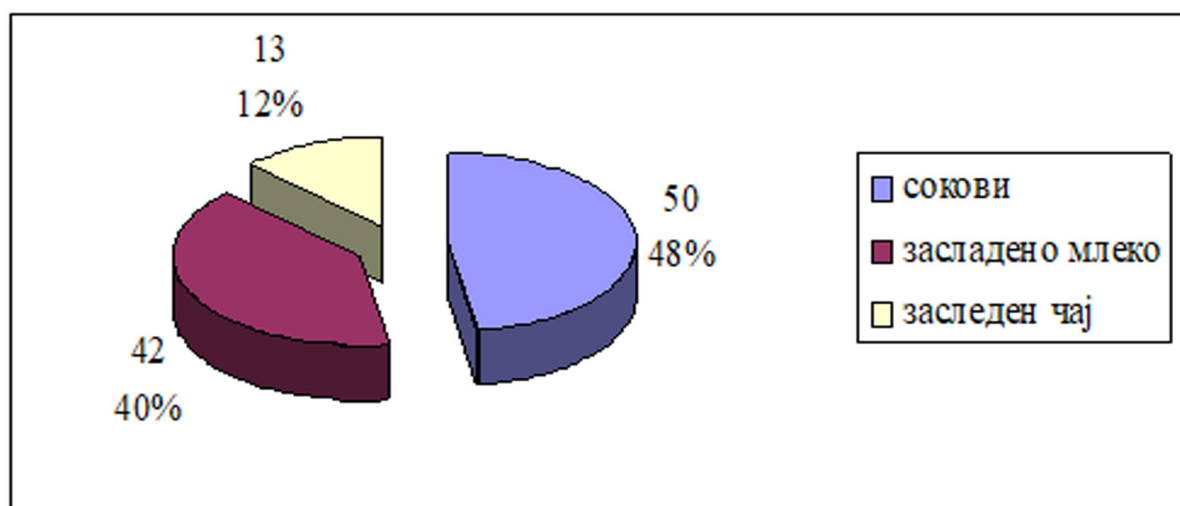
Табела 2. Употреба на флуор таблети во текот на бременост и доење

вкупен број на мајки	употребувале F таблети	не употребувале F таблети
117	17	100
100,00%	14,53%	85,47%

Графикон 2. Дистрибуција според користење на шише во исхраната на детето



Графикон 3. Дистрибуција според видот на консумирана содржина од шише



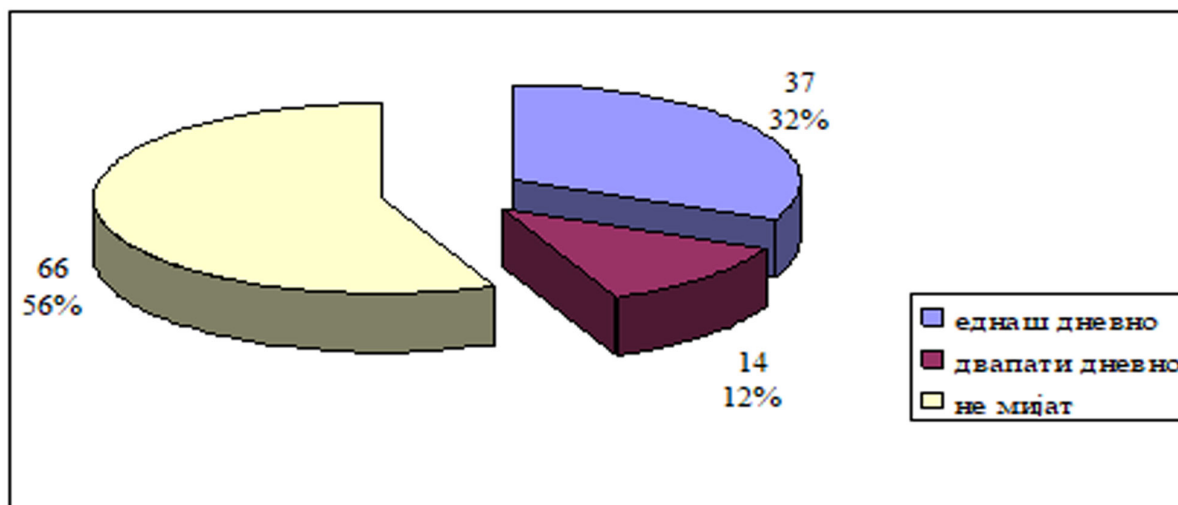
Табела 3. Дистрибуција според периоди на консумирање на содржина од шише

број на испитници	наутро	во тек на денот	пред заспивање	во тек на ноќта
105	10	17	36	42
100,00%	9,52%	16,19%	34,29%	40,00%

Табела 4. Одржување орално-хигиенски мерки по хранењето со шише

број на испитници	да	не
105	17	88
100,00%	16,19%	83,81%

Графикон 4. Навики за одржување орална хигиена и дневна фреквенција на четкање заби кај децата



Дискусија

Во почетокот, со откривањето на циркуларниот кариес поголемо внимание им се придавало на ендеогените (општи) етиолошки фактори.^{9,10} Меѓутоа, денес точно се знае дека општите (ендогени) фактори можат да создадат само одредена предиспозиција, на која понатаму се надоврзуваат локалните етиолошки фактори.^{3,11}

Moss¹² како пресуден момент за појава на циркуларен кариес го смета квантитетот и квалитетот на саливата која ги испира максиларните инцизиви кои се всушност и најчесто афектираните заби со циркуларен кариес, потоа исхраната кај децата на која посебно внимание треба да обрнат како родителите, така и нивните стоматолози и оралната хигиена која е особено важна кај децата, па затоа циркуларниот кариес се нарекува и „кариес на недоволна орална хигиена“.

Денес сè повеќе се актуелизира и потенцира уделот и на другите локални етиолошки фактори: пролонгирано доење (над 12 месеци¹³), често

консумирање слатки меѓуоброци¹⁴, а посебен акцент му се придава на исхраната со шише со цуцла исполнето со засладена (кариогена) содржина. Dilley¹⁵ и соработниците сметаат дека циркуларниот кариес се јавува како резултат на исхрана со шише во период подолг од 24 месеци, особено кога детето се храни во текот на ноќните часови. Засладеното млеко и соковите се најчесто посакуваните и најчесто конзумираните содржини од шишето. Овие течности кои имаат улога да ја угасат жедта или да го утешат детето во текот на ноќта, во литературата ги среќаваме како „кариогени напитоци“.

Превенирањето на циркуларниот кариес, којшто се нарекува кариес на раното детство (на англ. Early Childhood Caries), е од особена важност за здрав и правилен раст и развој на детскиот организам.^{16,17}

За да може да се превенира ова заболување, родителите треба да го донесат детето на прв стоматолошки преглед веднаш по никнувањето на сите млечни заби во устата, околу 2,5 годишна возраст, а најдобро

е по првата година, кога се изникнати веќе горните млечни инцизиви (кои овој кариес прв ги напаѓа). Тогаш стоматологот (ако е доволно искусен) може да ја забележи и првата најмала почетна промена – иницијална лезија, бела дамка, која е реверзибилна појава. Со промена на начинот на пролонгирана исхрана на детето се подобруваат хигиено-диететските навики и употреба на локална флуор профилактика (NaF, флуоридни желеа, гелови, лакови за премачкување на млечните заби на детето во амбулантни услови), иницијалната лезија може да се реминерализира и белите дамки да исчезнат најпрво од цервикалната третина на горните млечни инцизиви каде и најпрво се појавуваат.^{1,16} Значи, мора да потенцираме дека дијагностицирањето на почетните форми на ова дентално заболување е од примарна важност, бидејќи не мора секогаш иницијалната лезија да премине во кариес ако се преземат навреме превентивни мерки, вклучувајќи ја и употребата на флуориди. Може да постигнеме успех, да дојде до комплетно исчезнување и ревертирање на иницијалната лезија, односно белото петно во здрав заб (*restitutio ad integrum*).¹⁷ Родителите најчесто не се во можност да ги забележат овие почетни беличести промени на горните млечни инцизиви кај детето, кои им личат на меки наслаги од храната и сметаат дека забите на детето се здрави, па затоа и првата посета на стоматолог обично доцни, кога веќе промената станува видлива, со веќе создадена кавитација (кариес).

Преваленцијата на кариесот во раното детство во нашето испитување беше 33,43%, односно од 350 прегледани пациенти, на возраст од 1,5 до 3,5 години, кај 117 пациенти дијаг-

ностициравме кариес на раното детство во почетни фази (табела 1).

Early childhood caries (E.C.C.), односно кариесот на раното детство, како што е познат во светската терминологија, продолжува да станува пандемско дентално заболување¹⁸ кај децата во светот, кое ги напаѓа само млечните заби. Преваленцијата кај децата на возраст од 2-5 години варира помеѓу државите и континентите. Во 2016 година беше одржан светски собир¹⁹ во Тајланд, Бангкок, токму на оваа проблематика „кариесот на раното детство“. Податоците од Светската здравствена организација за денталното здравје кај децата покажуваат дека во Америка преваленцијата на овој кариес кај децата во детските градинки е поголема (околу 40%) отколку во европските држави, а во Англија кај 12% од тригодишните деца ова дентално заболување веќе било видливо со кариозни промени. Во Јапонија, Оралната здравствена организација во 2015 год. дава податок дека 25% од 3-годишни деца имаат видлив кариес на рано детство. Публицирани студии од 2016 год. покажале висока преваленција од 36-85% во Азија, 38-45% во Африка кај 2 до 4-годишни деца. Има интересни податоци за многу висока преваленција на ЕСС од 50-60% во Иран, Сенегал и Тајланд кај 3- до 5-годишни деца.

Податоците покажуваат дека колку е возраста на децата поголема, толку е поголема и застапеноста на овој кариес. Меѓутоа, има и исклучоци, каде застапеноста може да почне и од 12 месеци (на пр. во Нигерија). Во 2012 год. во Бангалоре и Индија²⁰, кај помалите возрастни групи, (8 до 48 месеци), застапеноста на кариесот на раното детство била 27%.

Преваленцијата на кариесот на раното детство кај нашите испитаници беше 33% и се чини висока, но да не заборавиме дека во овој процент се земени предвид и дијагностицираните едвај воочливи најпочетни иницијални лезии. Анализата со Student-овиот t тест на пропорции покажа дека постојат статистички разлики поголеми кај испитаниците со суперфицијална лезија, која статистички значајно повеќе се јавува на возраст од 30-36 месеци ($p = 0,0001$) (табела 1).

Од добиените одговори на мајките на нашите испитаници на однапред подготвениот прашалник, ги добивме следните податоци:

На прашањето дали го доеле своето дете, добивме информации дека 17,94% од мајките имале проблеми со доењето уште на самиот почеток, па новороденчињата ги хранеле со соодветна вештачка исхрана, како замена за хуманото млеко.²¹ Само до третиот месец бебињата ги доеле 40,17% од мајките, 29,91% до шеститот, а 11,97% од мајките ги доеле децата во подолг временски период,¹⁵ над една година (до 18 месеци и подолго) (графикон 1). Во последниве години на мајките им се препорачува да ги дојат своите деца најмалку една година.²²

Од податоците се гледа дека само 14,53% од мајките земале флуор таблети во текот на бременоста и доењето²³, а поголемиот дел од мајките (85,47%) не користеле флуор таблети. Ова говори или за неинформираност на мајките за ефектите од флуор таблетите како во текот на бременоста, така и во текот на доењето, или пак за одбивање на консумирање на овие таблети (табела 2). И покрај јасните ставови на СЗО за бенефитите од користење флуориди за време на бременоста¹⁷,

процентот на мајките кои користеле флуор таблети е релативно низок.

Во однос на хранењето на детето со шише со цуцла, 40,17% од децата биле хранети во текот на првата година од животот, 25,65% до втората година, а за 23,93% од децата, мајките одговорија дека сè уште користат шише во исхраната. Само 10,25% од мајките одговорија дека никогаш не употребувале шише со цуцла. Овие податоци зборуваат за високиот процент на користење на шишето во првите години од животот на детето. Речиси една четвртина од испитаниците го користеле секојдневно шишето и до третата година, па и подолго²⁴ (графикон 2).

Најголем процент од децата консумирале (индустриски) сокови (47,62%)²⁵ и засладено млеко (40,00%), додека многу поретко консумирале чај (12,38%) (графикон 3).

Во однос на периодите во текот на денот, кога децата најчесто ги консумирале овие засладени содржини преку шише, добивме податок дека најголем процент од децата (40,00%) најчесто ги консумираат во текот на ноќта²⁵ и 34,29% пред заспивање. Ова значи дека се користат претежно како начин за заспивање на децата или „утешител“ за смирување и продолжување со спиењето во текот на ноќта (табела 3).

На прашањето дали по хранењето со шише се одржувале орално-хигиенски мерки, добивме негативен одговор за 83,81% од испитаниците, што укажува на ниското ниво на информираност на мајките за значењето на оралната хигиена^{1, 17, 26} во овој период од животот на детето (табела 4).

Загрижувачки е високиот процент на деца кои не одржуваат никаква орална хигиена (56,41%), а од оние

кои ги четкаат забите само 31,62% ги мијат еднаш дневно.^{1,27} Сосема мал е процентот на децата кои ги мијат забите почесто, или по оброците (графикон 4).

Заклучок

Од посебна важност е раното дијагностицирање на кариесот на раното детство, бидејќи има акутен тек и многу рапидно се шири. Доколку успееме да го дијагностицираме во неговите почетни фази, постои можност за негово благовремено превенирање. Главни локални етиолошки фактори кои придонесуваат за појава на ова дентално заболување се:

- ♦ краток период на доење, како природен начин на исхрана на новороденото
- ♦ употреба на шишето со цуцла како замена на доењето во подолг временски период
- ♦ шишето се исполнува со засладени содржини, т.н. „кариогени напитки“
- ♦ најчести периоди на консумирање на овие слатки содржини се навечер, посебно пред заспивање
- ♦ слабите орално-хигиенски навики кај малите деца и неправилниот начин на миење на забите.

Сепак, како најризичен локален фактор за појавата на кариесот на раното детство ќе го издвоиме шишето со цуцла, кои децата го користат во пролонгиран временски период како начин на исхрана, исполнето со засладени течности кои се најкариогени, а кои ги консумираат пред заспивање и во тек на ноќта (т.н. „ноќни утешители“), бидејќи тогаш рН на плунката дра-

тично опаѓа и околу полноќ се сведува на 0.

Референци:

1. Kokoceva-Ivanovska O. Early childhood caries: Following of the early developing stages and possibilities for its prevention. Ph.D. Thesis. Faculty of Dental Medicine, University Cyril & Methodius, Skopje, Macedonia. 2011:137-159.
2. De Grauwe A, Aps JK, Martens LC. Early childhood caries (ECC): what's in a name? Eur J Paediatr Dent 2004; 5 (2):62-70.
3. Markova N. Early Childhood Caries. Sofia. 2003;63(1):42-50
4. Seale NS, Casamassimo PS. Access to dental care for children in the United States: a survey of general practitioners. J Am Dent Assoc 2003;134(12):1630-40.
5. Douglass JM, Douglass AB, Silk HJ. A practical guide to infant oral health. Am Fam Physician 2004;70(11):2113-20.
6. Kokoceva - Ivanovska O. Etiopathogenetics and preventive aspects of circular caries on the deciduous teeth. Master Thesis. Faculty of Dental Medicine, Ss Cyril & Methodius University of Skopje, Macedonia, 2002: 57-73
7. Markova N. Early Childhood Caries. Sofia. 2003;63(1):42-50
8. Rajić D. Decja preventivna stomatologija, Zagreb: Jumena, 1985.
9. American Academy of Pediatric Dentistry Policy on Early Childhood Caries (ECC): classifications, consequences, and preventive strategies. Reference manual. Pediatr Dent. 2015;37(6):50-52
10. Leong PM1, Gussy MG, Barrow SY, de Silva-Sanigorski A, Waters E. A systematic review of risk factors during the first year of

- life for early childhood caries. *Int J Paediatr Dent* 2013;23(4):235-50
11. Fontana M. The clinical, environmental, and behavioral factors that foster early childhood caries: evidence for caries risk assessment. *Pediatr Dent* 2015;37(3):217-25.
 12. Moss S. The relationship between diet, saliva and baby bottle tooth decay. *Int Dent J* 1996;46 (Supplement 1):399 - 402
 13. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387 (10017):475-90
 14. Chaffee BW, Feldens CA, Rodrigues PH, Vitolo MR. Feeding practices in infancy associated with caries incidence in early childhood. *Community Dent Oral Epidemiol* 2015;43:338-48
 15. Dilley G.J. Prolonged Nursing Habit: A profile of patients and their families. *J Dent Child* 1980; 1980:102-108
 16. Oliveira BH, Salazar M, Carvalho DM, Falcao A, Campos K, Nandanovsky P. Biannual fluoride varnish applications and caries incidence in preschoolers: a 24-month follow-up randomized placebo-controlled clinical trial. *Caries Res* 2014;48(3):228-36.
 17. Vulovic M. Beloica D., Gajic M., Stefanovic R. *Preventivna stomatologija*, Beograd: 2002
 18. Garcia R, Borrelli B, Dhar V, Douglass J, Gomez FR, Hieftje K, et al. Progress in early childhood caries and opportunities in research, policy, and clinical management. *Pediatr Dent* 2015;37(3):294-9
 19. WHO Expert Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries Report of a meeting. Bangkok, Thailand, 26-28 January 2016
 20. Prakash P, Subramaniam P, Durgesh BH, Konde S. Prevalence of early childhood caries and associated risk factors in preschool children of urban Bangalore, India: a cross-sectional study. *Eur J Dent*. 2012; 6(2):141-52
 21. Valaitis R, Hesch R, Passarelli C, Sheehan D, Sinton J. A systematic review of the relationship between breastfeeding and early childhood caries. *Can J Public Health* 2000; 91(6):411-7.
 22. Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, Tan DJ, Lau MX, Dai X, et al. Breast feeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2015;104(467):62-84.
 23. Dewar G. Parenting Science [Internet]. Breastfeeding on demand: a cross-cultural perspective. (<http://www.parenting-science.com/breastfeeding-on-demand.html>, accessed 22 February 2017).
 24. Feldens CA, Giugliani ER, Duncan BB, Drachler Mde L, Vitolo MR. Long-term effectiveness of a nutritional program in reducing early childhood caries: a randomized trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38(4):324-32.10.1111/j.1600-0528.2010.00540.x
 25. Bobinac T. Ph saliva values after natural and sugar added juices consumption. V Congres of the the Balkan Stomatological Society (Abstracts) Thessaloniki: Balkan Stomatological Society and Dental Society of Thessaloniki2000:14
 26. Carčev M. *Preventivna stomatologija*. Skopje, 2006.
 27. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review. *JADA* 2014;145(2):182-9.

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА МИКРОФЛОРАТА ОД УСНАТА ПРАЗНИНА НА ЕГЗОТИЧНИ ЗМИИ ЧУВАНИ КАКО ДОМАШНИ МИЛЕНИЦИ

Марко Наумовски¹, Ивамариа Јовановска⁴, Каќа Поповска², Весна Велиќ Стефановска³, Гордана Мирчевска²¹ Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија² Институт за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија³ Институт за епидемиологија и медицинска статистика, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија⁴ Универзитет за аудиовизуелни уметности ЕФТА, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Наумовски М, Јовановска И, Поповска К, Велиќ Стефановска В, Мирчевска Г. Идентификација на микрофлората од усната празнина на егзотични змии чувани како домашни миленици. *Arch J Здравје* 2020;12(2):56-63 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5272>

Клучни зборови: неотровни змии, миленици, усна празнина, микробиом

***Кореспонденција:** Марко Наумовски, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Северна Македонија, e-mail: naumovskimarko7@gmail.com

Примено: 12-мар-2020; **Ревидирано:** 28-мај-2020; **Прифатено:** 30-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Марко Наумовски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Последниве години змиите станаа актуелни домашни миленици за луѓето кои имаат малку слободно време. Но, при купување на овие животни се занемарува фактот дека се носители на голем број микроорганизми кои се патогени за човекот. Идејата на овој труд беше да се идентификуваат микроорганизмите во усната празнина кај егзотични змии кои се чуваат како домашни миленици во Република Северна Македонија, со што би помогнале во третманот на инфекции при каснување. Во студијата се опфатени 30 змии од 9 видови, од 3 фамилии на неотровни змии: Pythonidae, Boidae и Colubridae. Змиите се дел од 5 најголеми колекции на егзотични змии во Република Северна Македонија. Од секоја змија беше земен само по еден брис од усната шуплина. Брисевите беа културелно и микроскопски обработувани на Институтот за микробиологија и паразитологија на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје. Од вкупно 59 изолирани микроорганизми од усната празнина на 30 егзотични змии, 37,3% беа Грам-позитивни бактерии, 61,01% беа Грам-негативни бактерии и 1,69% беа габи. Доминантни беа бактериите *Pseudomonas aeruginosa* со 27,11%, *Providencia rettgeri* / *Proteus vulgaris* со 18,64% и KONS / *Micrococcus luteus* со 16,94%. *Pseudomonas aeruginosa* беше застапен кај сите три фамилии на змии, и тоа со 62,5% кај фам. Pythonidae, 50% кај фам. Boidae и 50% кај фам. Colubridae. Изолатот *Providencia rettgeri* / *Proteus vulgaris* беше најмногу присутен кај фам. Colubridae со 71,43, потоа кај фам. Pythonidae 12,5%, но воопшто не беше изолиран кај ниту еден примерок од фам. Boidae. Микробиомот на неотровните змии беше составен од Грам-позитивни бактерии кај здрави змии. Кај змиите чувани во несоодветни хигиенски услови преобладаа Грам-негативните бактерии, од кои најзначајно беше присуството на *Pseudomonas aeruginosa*, кој често е отпорен на повеќе групи антимикробни средства. Змиите како домашни миленици бараат соодветно познавање на условите за чување и нега.

PUBLIC HEALTH IDENTIFICATION OF THE MICROFLORA FROM THE ORAL CAVITY OF EXOTIC SNAKES KEPT AS PETS

Marko Naumovski¹, Ivamaria Jovanovska⁴, Katja Popovska², Vesna Velikj Stefanovska³, Gordana Mirchevska²¹ Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia² Institute of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia³ Institute of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius, Skopje, Republic of North Macedonia⁴ University of Audiovisual Arts ESRA, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Naumovski M, Jovanovska I, Popovska K, Velikj Stefanovska V, Mirchevska G. Identification of the microflora from the oral cavity of exotic snakes kept as pets. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 56-63 (Macedonian) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5272>

Key words: non-venomous snakes, pets, oral cavity, microbiome

***Correspondence:** Marko Naumovski, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia, e-mail: naumovskimarko7@gmail.com

Received: 12-Mar-2020; **Revised:** 28-May-2020; **Accepted:** 30-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020, Marko Naumovski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

In recent years, snakes have become suitable pets for people with little spare time. By buying these animals people ignore the fact that they carry many microorganisms that are pathogenic for humans. The idea of this study was to identify the microorganisms from the oral cavity of exotic snakes kept as pets in the Republic of North Macedonia, which can help in the treatment of bite infections if they occur. The study comprised 30 snakes of 9 species, from 3 families of non-venomous snakes: Pythonidae, Boidae and Colubridae. Snakes are part of the 5 largest collections of exotic snakes in the Republic of North Macedonia. Only one swab from the oral cavity was taken from each snake. The brushes were cultured and microscopically analyzed at the Institute of Microbiology and Parasitology at the Faculty of Medicine in Skopje. From 59 isolated microorganisms from the oral cavity of 30 exotic snakes, 37.3% were Gram-positive bacteria, 61.01% were Gram-negative bacteria and 1.69% were fungi. Of the total number of microorganisms, *Pseudomonas aeruginosa* was predominant with 27.11%, *Providencia rettgeri* / *Proteus vulgaris* with 18.64% and KONS / *Micrococcus luteus* with 16.94%. *Pseudomonas aeruginosa* was present in all three snake families, with 62.5% of the snake in the fam. Pythonidae; 50% in the fam. Boidae and 50% in the fam. Colubridae. The isolate *Providencia rettgeri* / *Proteus vulgaris* was most frequently found in the fam. Colubridae with 71.43%, followed by fam. Pythonidae with 12.5%, but was not isolated in any specimen of the fam. Boidae. The microbiome of the non-venomous snakes is composed of Gram-positive bacteria in healthy snakes, but also in snakes kept in inadequate hygienic conditions. Gram-negative bacteria were predominant, of which the most significant was the presence of multiple drug resistance *Pseudomonas aeruginosa*. Snakes as pets require proper knowledge of terms and conditions.

Вовед

Влечугите, особено змиите, во последните години претставуваат актуелни домашни миленици за луѓето кои имаат малку слободно време. Но, при купување на овие животни се занемарува фактот дека се носители на голем број микроорганизми кои се патогени за човекот, особено за имунокомпромитираните лица. Микроорганизмите најчесто се пренесуваат преку феко-орален пат, но чести се и каснувањата за време на чистење на живеалиштето, хранење или држење во раце. Питоните вообичаено не напаѓаат, освен кога се испровоцирани, но кога ќе се најдат загрозувани можат да предизвикаат агресивен и долготраен загриз¹. Питон поголем од 3 метри може да предизвика длабок загриз, при што забите може да навлезат до поткожното ткиво².

Од клинички аспект, секундарните инфекции како последица на каснување од змии^{3,4} често се состојат од мешани патогени причинители, како и кај другите каснувања од животни⁵. Се соопштуваат и септични состојби како последица на каснување од змија³. Не постојат многу студии во светот за дистрибуција на бактериите кај змии⁶. Досегашните студии за бактериската микрофлора кај змиите покажуваат огромен вариетет на изолирани бактерии од усната празнина. Според некои истражувања, доминантно се изолирани Грам-негативни бактерии со 81,5%, а Грам-позитивните бактерии со 16,3%³. Грам-позитивни бактерии како *Corynebacterium* и *Staphylococcus* се сметаат за дел од микробиомот кај здрави змии. Наодот, пак, на Грам-негативните бактерии и ентеробактериите, кои потекнуваат од клоаката на живот-

ните со кои тие се хранат, се налетна флора⁷.

До сега не се евидентирани записи за идентификација на микрофлората кај егзотични змии во нашата држава, и покрај тоа што постојат 5 големи колекции на истите кои се чуваат како домашни миленици.

Целта на овој труд беше да се идентификуваат микроорганизмите во усната празнина кај егзотични змии чувани како домашни миленици во Република Северна Македонија, што значајно би помогнало во третманот на инфекции при каснување и/или потенцијална сепса.

Материјали и методи

Во студијата беа опфатени 30 змии од девет видови, од три фамилии на неотровни змии: *Pythonidae*, *Boidae* и *Colubridae*. Во овие фамилии спаѓаат видовите: бурмански питон - *Python bivittatus* (Kahl, 1820), дијамантски питон - *Morelia spilota* (Lac p de, 1804); кралски топчест питон - *Python regius* (Shaw, 1802); боа - *Boa constrictor* (Linnaeus, 1758); змија со свински нос - *Heterodon nasicus* (Bairs & Giard, 1852); жолта анаконда - *Eunectes notaeus* (Cope, 1862); пченкарна змија - *Pantherophis guttatus* (Linnaeus, 1766); калифорниска кралска змија - *Lampropeltis californiae* (Blainville, 1835) и обична кралска змија *Lampropeltis getula* (Linnaeus, 1766). Студијата беше изведена во периодот од јуни 2019 година до октомври 2019 година. Змиите се дел од 5 големи колекции на егзотични змии во Република Северна Македонија (табела 1). Змиите вклучени во студијата се хранат со глодари, најчесто глувци и стаорци од сопствени фарми (слика 1).

Табела 1: Застапеност на видовите змии по колекции

Колекција 1	Колекција 2	Колекција 3	Колекција 4	Колекција 5
<i>B. constrictor</i>	<i>B. constrictor</i>	<i>P. guttatus</i>	<i>M. spilota</i>	<i>B. constrictor</i>
<i>E. notaeus</i>	<i>L. californiae</i>	<i>L. californiae</i>	<i>L. californiae</i>	<i>P. regius</i>
<i>P. bivittatus</i>	<i>P. bivittatus</i>		<i>H. nasicus</i>	
	<i>P. regius</i>		<i>L. getula</i>	
	<i>P. guttatus</i>			



Слика 1: Хранење на неотровна змија

Процесот на земање брис се изведуваше така што еден од соработниците со стерилен пеан ја држеше отворена устата на змијата, додека другиот соработник со стерилен брис ротирајќи го пребришуваше делот околу забите и лигавицата во усната празнина (слика 2). Воедно третиот соработник фотографски ја документираше постапката на земање брис. По еден брис беше земен од секоја змија. Брисевите беа културелно и микроскопски обработувани на Институтот за микробиологија и паразитологија на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, Република Северна Македонија. Брисевите се култивираа на 3 подлоги: крвен агар, CALB подлога и во гликозен бујон. Медиумите

се инкубираа 24/48 часа на температура од 37°C во аеробни услови. За идентификација на пораснатите бактериски колонии се користеа класични микробиолошки техники, а конфирмацијата на наодите беше изведена со автоматизиран метод - VITEK 2.

Податоците од изолираните бактерии се класифицираа според видовите на изолирани микроорганизми од усната празнина на егзотичните змии, застапеноста на изолираните микроорганизми по фамилии и застапеноста на микроорганизмите по колекции.

Податоците добиени во текот на истражувањето беа статистички обработени со користење на SPSS software package, version 22.0 for

Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии беше правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со употреба на мерките на централна

тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови). За споредба на пропорциите беше користен Difference test. За утврдување на статистичка значајност се користеше ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

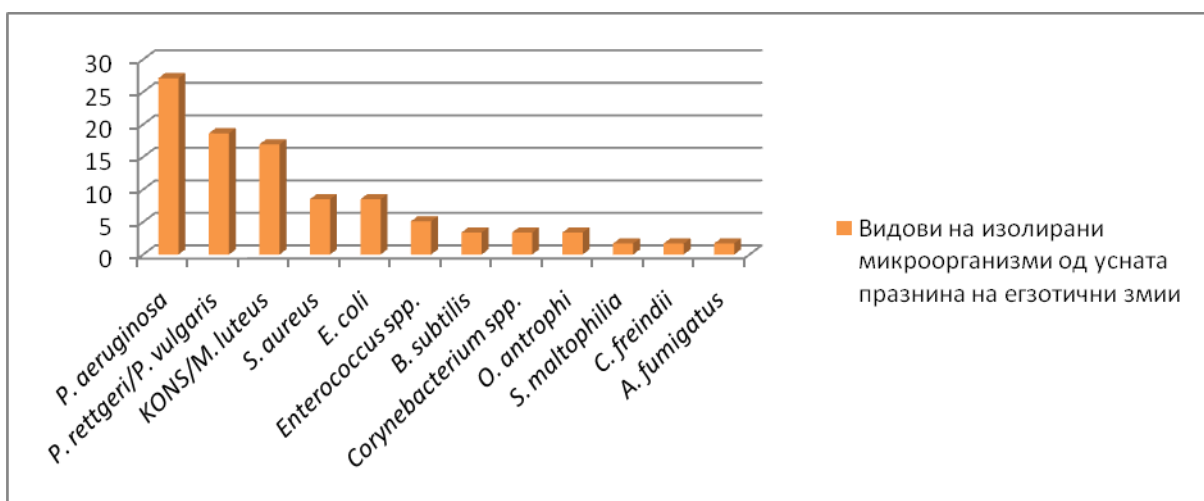


Слика 2: Процес на земање брис од усната празнина на змија

Резултати

На хранителните подлоги на кои беа засадени земените брисеви пораснаа полимикробни култури, со

различна дистрибуција кај разни видови змии, што е прикажано на графикон 1.



Графикон 1: Видови изолирани микроорганизми (N=59) од усната празнина на егзотични змии

Од графикон 1 се гледа дека од вкупно 59 изолирани микроорганизми од усната празнина на 30 егзотични змии, 37,3% се Грам-позитивни бактерии, 61,01% се Грам-негативни бактерии и 1,69% се габи. Доминантни беа бактериите *Pseudomonas aeruginosa* со 27,11%, *Providencia rettgeri/Proteus vulgaris* со 18,64% и KONS (коагулаза-негативен стафилокок) / *Micrococcus luteus* со 16,94%.

Статистичката анализа со компарација на пропорции покажа дека, за

$p > 0,05$, нема сигнификантна разлика во процентуалната застапеност помеѓу најчесто изолираните микроорганизми, и тоа *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia rettgeri/Proteus vulgaris* и KONS *Micrococcus luteus*. За $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна процентуалната разлика во застапеноста на *Staphylococcus aureus*, односно *Escherichia coli* во однос на *Providencia rettgeri/Proteus vulgaris*, односно KONS/*Micrococcus luteus*.

Табела 2: Дистрибуција на изолираните микроорганизми според фамилиите на змии

Изолирани микроорганизми	Вкупен број егзотични змии по фамилии (N=30)					
	Фам. Pythonidae (N=8)		Фам. Boidae (N=8)		Фам. Colubridae (N=14)	
	N	%	N	%	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	62,5	4	50	7	50
<i>Providencia rettgeri / Proteus vulgaris</i>	1	12,5	/	/	10	71,43
KONS / <i>Micrococcus luteus</i>	3	37,5	4	50	3	21,43
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	25	1	12,5	2	14,29
<i>Escherichia coli</i>	1	12,5	1	12,5	3	21,43
*Останати Грам + бактерии	/	/	5	62,5	2	14,29
**Останати Грам - бактерии	2	25	1	12,5	1	7,149
<i>Aspergillus fumigatus</i>	/	/	1	12,5	/	/

*Останати Грам + бактерии (*Bacillus subtilis*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*)

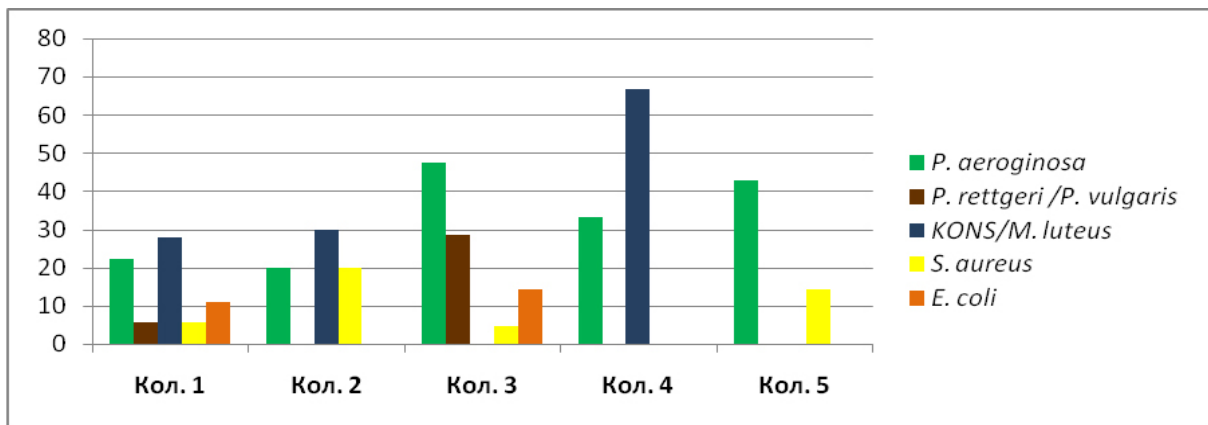
**Останати Грам - бактерии (*Ochrobactrum anthropi*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*)

Од табела 2 се гледа дека *Pseudomonas aeruginosa* беше застапен кај сите три фамилии змии, и тоа со 62,5% кај фам. Pythonidae, 50% кај фам. Boidae и 50% кај фам. Colubridae. Впороранџираниоџ изолаџ *Providencia rettgeri/Proteus vulgaris* беше најмноџу џрисуџен кај фам. Colubridae со 71,43, џоџџоа кај фам. Pythonidae 12,5%, но вооџџџо не беше изолиран кај ниџџу еген џримерок од фам. Boidae. KONS/

Micrococcus luteus беше застаџен кај сиџе џри фамилии - 37,5% кај фам. Pythonidae, 50% кај фам. Boidae и 21,43% кај фам. Colubridae. *Staphylococcus aureus* беше застапен со 25% кај фам. Pythonidae, 12,5% кај фам. Colubridae, и 14,29% кај фам. Boidae. *Escherichia coli* беше подеднакво застапена со 12,5% кај фам. Pythonidae и фам. Boidae, додека со 21,43% кај фам. Colubridae. Од останатите Грам-по-

зитивни бактерии беше докажано присуство на *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., а од останатите Грам-негативни бактерии беше докажано присуство на *Ochrobactrum anthropi*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*. Од габите беше изолиран *Aspergillus fumigatus* од усната празнина на фам. *Boidae*.

За $p > 0,05$, анализата покажа сигнификантна процентуална разлика помеѓу фамилиите *Pythonidae* и *Colubridea* во однос на застапеноста на *Providencia rettgeri*/*Proteus vulgaris* и помеѓу фамилиите *Boidae* и *Colubridea* во однос на застапеноста на останати Грам-позитивни бактерии. На графиконот 2 е претставена застапеноста на микроорганизмите по колекции.



Графикон 2: Застапеност на микроорганизмите по колекции

Од графиконот 2 се гледа дека бактеријата *Pseudomonas aeruginosa* е застапена во сите пет колекции на егзотични змии, со 22,1%, 20%, 47,61%, 33,33% и 42,9%, последователно. Изолатите *Providencia rettgeri/Proteus vulgaris* беа застапени во првата колекција со 5,6%, а во третата колекција со 28,57%.

KONS/Micrococcus luteus беа изолирани во првата колекција со 27,8%, во втората колекција со 30% и во четвртата колекција со 66,67%. *Staphylococcus aureus* беше застапен во првата колекција со 5,6%, во втората колекција со 20%, во третата колекција со 4,76%, во петтата колекција со 14,3%, додека во четвртата колекција воопшто не беше изолиран. *Escherichia coli* беше застапена во првата колекција со 11,1% и третата колекција со

14,3%. Останатите микроорганизми (Грам+ и Грам-) беа застапени спорадично.

Споредбата на процентуалната застапеност на изолирани микроорганизми според колекции, за $p > 0,05$, не покажа статистички сигнификантна разлика за ни една од испитуваните комбинации.

Дискусија

Егзотичните змии се присутни во нашата држава и се одгледуваат во неколку легла, од кои 5 се колекции со поголем број примероци. Овие змии не се отровници и пленот го убиваат со мускулна контракција. Кај одгледувачите, сепак, се случуваат каснувања особено во периодот на преслекување на кожата. Местото на гризнување

е рана контаминирана со бактерии од флората на усната шуплина на змијата која може да се развие во инфекција со полимикробна содржина⁸. Од клинички аспект, секундарните инфекции на рани како последица на каснување од змии, содржат мешани патогени микроорганизми, слично како и кај другите каснувања од животни⁵. Едни од најчестите бактериски изолати во усната шуплина на нашата збирка змии се *Pseudomonas aeruginosa* и *Providentia rettgeri*, што се совпаѓа со наодите на други испитувања кај неотровните змии, но и кај змии отровници каква што е кобрата⁷. Според податоците од Yeap и сор. и други истражувачи^{9,10,11} преобладајќи ја на *Pseudomonas aeruginosa* и *Providentia rettgeri* укажува на несоодветна хигиена и присуство на стоматит кај змиите.

Прикажаните микроорганизми по колекции имаа задача да го прикажат влијанието на условите на чување и начинот на исхрана во одредување на преобладајќи ја нормална флора. Змиите од колекцијата број 1 и колекцијата број 3 евидентно имаа полоши услови на хигиена и исхрана бидејќи кај нив беа присутни *Pseudomonas aeruginosa*, *Providentia rettgeri* како преобладајќи ја микроорганизми во усната шуплина. Овие змии се потенцијален ризик за инфективни заболувања кај луѓето. Од друга страна, во колекцијата број 2 *Pseudomonas aeruginosa* беше изолиран во најмал процент, а *Providentia rettgeri* беше отсутна, а беше присутна нормална флора, како и во колекцијата број 4 каде нормалната флора беше најзастапена (66%), што укажува дека *Pseudomonas aeruginosa* е само налетна транзи-

торна микрофлора. Liu и сор. докажуваат дека *Pseudomonas aeruginosa* изолиран од усната празнина на змиите е мултирезистентна бактерија, што укажува на можноста од настанување сериозни инфекции на раните (некроза или апсцес на ткивото), настанати со угриз од овие змии¹². Постојат и други природни резервоари на *P. aeruginosa* кај ограничен број животни како кучиња, мачки, лебеди и влекачи¹³. Повеќето студии за животински соеви на *P. aeruginosa* од регионите околу Пацификот покажуваат суптилна резистенција¹⁴. Настанатите угриз, најчесто на екстремитетите, бараат соодветен третман и нега. Иако отстранувањето на оштетеното ткиво и последователната обработка на раните се главна цел на третманот, антибиотската терапија се смета за важен додаток во овие случаи¹⁵.

Заклучок

Микробиомот на неотровните змии е составен од Грам-позитивни бактерии кај здрави змии, но кај змии чувани во несоодветни хигиенски услови преобладајќи ја Грам-негативните бактерии, од кои најзначајно е присуството на *Pseudomonas aeruginosa*. Змиите како домашни миленици бараат соодветно познавање за условите за чување и нега. Во случај на каснување, покрај хируршка обработка на раната, потребна е и орална апликација на антибиотици со широк спектар кој ќе дејствува на Грам-позитивните и Грам-негативните бактерии кои можат да се најдат во усната празнина на змиите.

Благодарност

Авторите сакаат да изразат благодарност до сопствениците на колекциите на егзотични змии, меѓу кои се д-р Игор Велевски, Војо Иванов и Борис Анастасов, како и на Сашо Панчев за неговата стручна соработка во овој проект.

Референци

1. Yak R, Lundin AC, Pin PY, Sebastin SJ. Oral bacterial microflora of freeliving reticulated pythons (*Python reticulatus*) in Singapore. *J Herpetol Med Surg* 2015;25:40-44.
2. Weed HG. Nonvenomous snakebites in Massachusetts: prophylactic antibiotics are unnecessary. *Ann Emerg Med* 1993;22(2):220-224.
3. Blaylock RSM. Normal oral bacterial flora from some southern African snakes. *Onderstepoort J Vet Res* 2001;68(3):175-182.
4. Janda JM, Abbott SL. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):35-73.
5. Liu PY, Weng LL, Tseng SY, Huang CC, Cheng CC, Mao YC, et al. Colistin Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Snakes in Taiwan. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2017; 2017:1-5.
6. Jho YS, Park DH, Lee JH, Cha SY, Han JS. Identification of bacteria from the oral cavity and cloaca of snakes imported from Vietnam. *Lab Anim Res* 2011;27(3):213-217.
7. Sujogya Kumar Panda, Laxmiprya Padhi, Guananiidhi Sahoo. Oral bacterial flora of Indian cobra (*Naja naja*) and their antibiotic susceptibilities. *Heliyon* 2018;4(12): e011008
8. Krishnankutty SP, Muraleedharan M, Perumal RC, Michael S, Benny J, Balan B, et al. Next-generation sequencing analysis reveals high bacterial diversity in wild venomous and non-venomous snakes from India. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis* 2018;24(41).
9. Artavia-León A, Romero-Guerrero A, Sancho-Blanco C, Rojas N, Umaña-Castro R. Diversity of Aerobic Bacteria Isolated from Oral and Cloacal Cavities from Free-Living Snakes Species in Costa Rica Rainforest. *Int Sch Res Notices* 2017;2017:8934285.
10. Jho YS, Park DH, Leo JH, Lyoo YS. Aerobic bacteria from oral cavities and cloaca of snakes in petting zoo. *Korean J Vet Res* 2011;51(3):243-247.
11. Baron RS. Chapter 27: *Pseudomonas*. In: Iglewsk BH, editor. *Medical Microbiology*, 4th ed. Galveston: University of Texas Medical Branch and Galveston 1996.
12. Quiroga M, Avila-guero M., Faiongezicht I. Abscess secondary to facial snake bite. *J Venom Anim Toxins* 2000; 6(2):261-270.
13. Abrahamian FM, Goldstein EJC. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(2):231-246.
14. Lin D, Foely SL, Qi Y, et al. Characterization of antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections. *J Appl Microbiol* 2012; 113(1):16-23.
15. Wagener M, Naidoo M, Aldous C. Wound infection secondary to snakebite. *S Afr Med J* 2017; 107(4):315-319.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

ОКУЛАРНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЈ
ГОЛДЕНХАР СИНДРОМ- ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈБисера Велковска¹, Наташа Трпевска-Шекеринов¹, Емилија Ѓошевска-Даштевска¹, Маја Иванов¹¹ Универзитетска клиника за очни болести, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Велковска Б, Трпевска-Шекеринов Н, Ѓошевска-Даштевска Е, Иванов М. Окуларни манифестации кај Голденхар синдром-приказ на случај. Арх Ј Здравје 2020;12(2):64-70DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5195>**Клучни зборови:** Голденхар синдром (ГХС), фаџијална асиметрија, епибулбарни дермоиди, редукција на слух, сколиоза.***Кореспонденција:** Бисера Велковска, Универзитетска клиника за очни болести, Скопје, Република Северна Македонија. Е-mail: bisera_velkovska@hotmail.com**Примено:** 31-мар-2020; **Ревидирано:** 18-мај-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020**Печатарски права:** ©2020 Бисера Велковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Синдромот на Голденхар (ГХС) е комплексен синдром кој се карактеризира со комбинација од аномалии: хемифаџијална макросомија, мандибуларна хипоплазија, окуларни дермоиди, абнормалности на ушите и вертебрални нарушувања. Инциденцијата на ГХС е околу 1 на 5000 до 25 000 живородени. Застапеноста на машкиот во однос на женскиот пол е 3:2. Етиологијата на оваа ретко заболување не е целосно разјаснета. Протоколот за лекување зависи од возраста на пациентот и системските клинички презентации. Во трудот прикажуваме случај на жена на 46-годишна возраст со Голденхар синдром, кај која тој се манифестирал со фаџијална асиметрија, епибулбарни дермоиди, редукција на слухот и сколиоза. Бидејќи се работи за конгенитален синдром, животот на овие луѓе е комплексен уште од најрана возраст. Потребно е навремено препознавање на овој синдром и мултидисциплинарен пристап во лекувањето на овие пациенти, со тим на лекари - специјалисти, за да им се овозможи што е можно оптимално функционирање во средината.

Со приказ на овој случај, сакаме да го насочиме вниманието кон Голденхар синдромот, што би имало едукативно значење за сите лекари, пред сè за офталмолозите, како и за оториноларинголозите и ортопедите.

CASE REPORT

OCULAR MANIFESTATION IN
GOLDENHAR SYNDROME- CASE REPORTBisera Velkovska¹, Natasha Trpevska Shekerinov¹, Emilija Gjoshesvska Dashtevska¹, Maja Ivanova¹¹ University Clinic of Eye Diseases, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Velkovska B, Trpevska Shekerinov N, Gjoshesvska Dashtevska E, Ivanova M. Ocular manifestation in Goldenhar syndrome- case report. Arch Pub Health 2020; 12 (2): 64-70 (Macedonian) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5195>**Key words:** Goldenharsyndrome, facial asymmetry, epibulbar dermoids, hearing loss, scoliosis***Correspondence:** Bisera Velkovska, University Clinic for Eye Diseases, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: bisera_velkovska@hotmail.com**Received:** 31-Mar-2020; **Revised:** 18-May-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020**Copyright:** ©2020. Bisera Velkovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests

Goldenhar's syndrome (GS) is a complex syndrome characterized by a combination of abnormalities: hemifacial macrosomia, mandibular hypoplasia, ocular dermoids, ear abnormalities, and vertebral disorders. The incidence of GS is about 1 in 5000 to 25,000 live births. The male to female ratio is 3:2. The etiology of this rare disease is not fully understood. The treatment protocol depends on the age of the patient and systemic clinical presentations. This paper presents a case of a 46-year-old woman with Goldenhar syndrome, which manifested with facial asymmetry, epibulbar dermoid, hearing loss, and scoliosis. Because it is a congenital syndrome, these people's lives are complex from an early age. There is a need for timely recognition of this syndrome and a multidisciplinary approach in treating these patients, with a team of specialist physicians, to enable them as much optimal functioning as possible in the environment. By presenting this case report, we would like to attract the attention of Goldenharsyndrome, which would be of educational significance for all physicians, primarily ophthalmologists, as well as otolaryngologists and orthopedists.

Вовед

Синдром Голденхар (ГХС), фацијално-аурикуло-вертебрална дисплазија или окуло-аурикуло-вертебрален синдром, за прв пат се споменува уште во 1854 година од страна на германскиот лекар Вон Арлт (Von Arlt)^{1,2}. Во 1952 година, Голденхар ги класифицирал клинички варијациина ова ретко заболување^{1,3}. Според Голденхар (Goldenhar), по кој и го добил името овој синдром, тој претставува комбинација на неколку аномалии, како што се дермални епibuлбарни тумори, пре-аурикуларни кожни израстоци (акрохордон) и малформација на ушите⁴.

Во почетокот на 90-тите години на минатиот век, оваа состојба била подобро разработена и било договорено дека, покрај клиничката слика опишана од страна на Голденхар (1952) и Горлин (1963), овој синдром може да вклучува и срцеви заболувања, како и хипоплазија на зигоматичните, мандибуларните и максиларните коски⁵.

Инциденцијата на ГХС е околу 1 на 5000 до 25 000 живородени⁴. За стапеноста на машкиот во однос на женскиот пол е 3:21,5,6,7. Кај 85% од пациентите зафатена е само едната страна од лицето¹.

Синдромот на Голденхар е ретка, како што се претпоставува наследна состојба, со мултифакторска етиопатологија, која вклучува нутрициони и фактори на средината, кои можат да резултираат со нарушувања на бластогенезата³. Едно од секои седум новородени со окуло-аурикуло-вертебрална (OAV) дисплазија (синдром Голденхар) има и вродено срцево заболување. Педесет проценти од тие пациенти со срцеви аномалии имаат тетралогичка на Фалот, која обично е тешка и бара ран третман, уште во доенечкиот период^{5,6}.

Некои автори посочија дека во склоп на ова заболување може да се јави и хипоплазија на мускулите на лицето, анатомски и морфолошки абнормалности на јазикот, вертебрални абнормалности, аномалии на очите, аномалии на усната и расцеп на непцето, нарушувања на централниот нервен систем и други висцерални аномалии³.

Дијагностицирањето на оваа болест не смее да се заснова само на радиолошки или лабораториски резултати. Дијагнозата на синдромот на Голденхар треба главно да се заснова на клиничкиот аспект и да се поврзе со системски состојби и со радиолошки наоди³. Според повеќе автори, присуството на аномалии на увото (микротија) и преаурикуларни кожни израстоци се неопходни за дијагностицирање. Дополнително, се забележани асиметрија на лицето или хипоплазија на лицето и/или мандибуларна форма, дермални епibuлбарни тумори, палпебрални промени, вертебрални аномалии, и бубрежни и гастроинтестинални дефекти, инволвираност на ЦНС, дентални и орални проблеми, срцеви синдроми, трахеја и пулмонални малформации^{1,2,6,7,8}. Офталмолошките оториноларинголошките испитувања се исто така неопходни за поставување на конечната дијагноза.

Во склоп на овој синдром најчести офталмолошки манифестации се епibuлбарните тумори (хориостоми), но може да има и: нарушувања на мотилитетот на очното јаболко/а, птоза, очни калобомии, окуларен хипертелоризам, аномалии на лакрималниот дренажен систем, ретината, астигматизам, страбизам, катаракта и блефарофимоза^{1,2,9,10}. Очните калобомии може да се презентираат на очните капази, ирисот или хоро-

идејата. Други окуларни аномалии кои може да се јават кај овој синдром се: микрофталмус, микрокорнеа, анофталмус, како и ретинални и аномалии на оптичкиот нерв¹¹.

Приказ на случај

Ние презентираме случај со Голденхарсиндром кај жена на 46-годишна возраст, со манифестна езотропија на левото око, епibuлбарен дермоид на десното око, псевдоптеригиум на левото око и симблефарон на истото око.

Прв пат се јавила на Универзитетската клиника за очни болести во Скопје во 2018 година, меѓутоа синдромот е потврден уште во 1991 год. на Одделот за очни болести на Военоемедицинската академија (ВМА) во Белград, Србија.

Дијагностициран е псевдоптеригиум и дермоид на конјунктивата обострано, совидна острина обострано 0,3 без корекција. Во истата установа бил направен оперативен зафат на дермоидот и псевдоптеригиумот.

На следен преглед се јавила во 2014 год. и 2016 година кај матичен офталмолог од секундарно здравство, без влошување на видната острина и видно поле без значајна прогресија.

На прегледот во октомври 2019 година, пациентката имаше видна острина 0,05 на десното око и движење на раката на левото око. Мотилитет беше ограничен при абдукција обострано (слики 1, 2). Имаше уредна реакција на зеници на светло. Биомикроскопијата на предниот сегмент покажа промени, и тоа: десно око: псевдоптеригиум во темпорално долен сектор, кој зафаќа 1/3 од роговицата, останатиот дел провиден со задебелување во темпорален сектор заради псевдоптеригиумот (слика

3). На левото око: симблефарон кој ја спојува внатрешната третина на долната тарзална конјунктива и булбарна конјунктива, со псевдоптеригиум долу и темпорално и истиот зафаќа 2/3 од корнеата во долниотдел (слика 4),

Фундус прегледот покажа: во витреус на десното око крупен опацитет со абладирано витреално тело, макула со отсутен фовеоларен рефлекс без особености, нешто побледа папила на оптичкиот нерв и стеснети крвни садови. На левото око фундусот делумно се просветлува поради промените на предниот сегмент, поради што не можеше да се направи детално иследување на задниот очен сегмент.

Кај пациентката беше направена и оптичка кохерентна томографија на предниот сегмент на око со CASIA SS-1000 OCT (OCT AS) (слики 5, 6).



Слика 1. Асиметрија на лицето. Видлива изразена езотропија на лево око, фиксација со десно око.



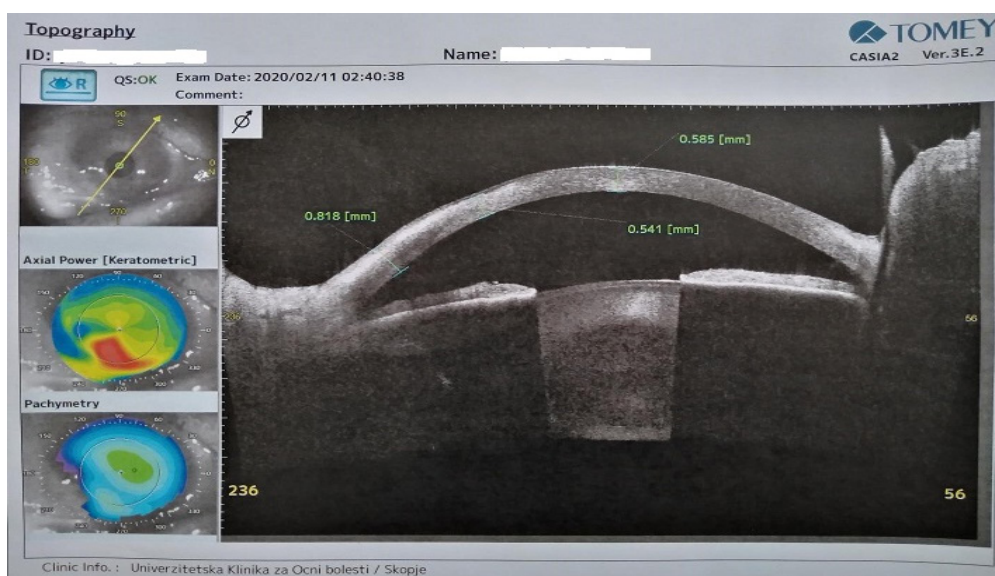
Слика 2. Асиметрија на орбити и дистопична поставеност на булбуси. Езотропија на лево око



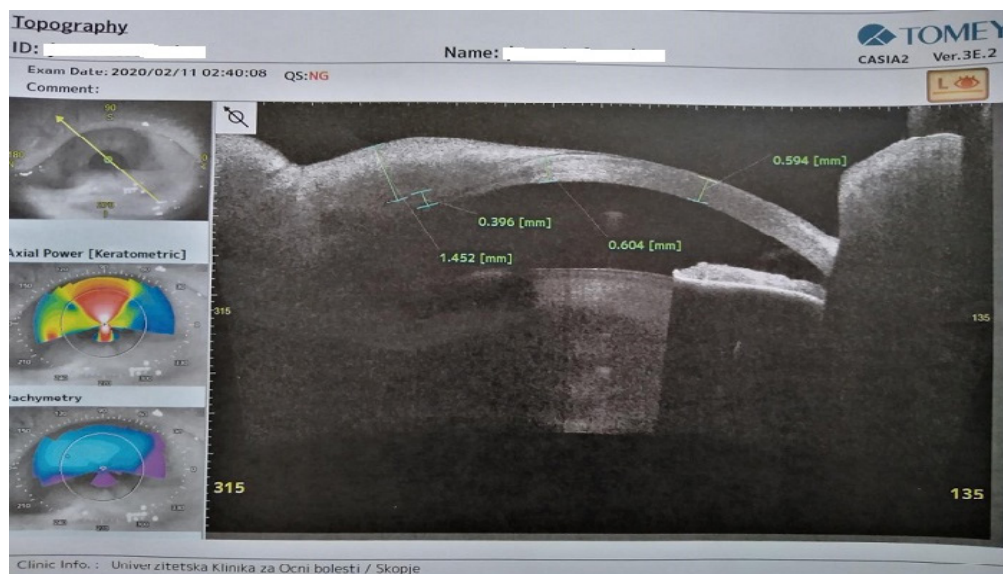
Слика 3. Десно око: ограничена абдукција. Епибулбарен дермоид темпорално со псевдоптеригиум кој преминува корнеа за 2-3 мм, темпорално од 6-9 ч. Хиперемична конјунктива со хронична инфламаторна реакција. Сувоост на кожата.



Слика 4. Лево око: ограничена абдукција. Видлив симблефарон и изменета тарзална конјунктива, постоперативни цикатрикси. Псевдоптеригиум во долен дел кој препокрива 2/3 од корнеа и ја зафаќа видната оска. Сувоост на кожата на капаците и хронична инфламаторна реакција на конјунктива.



Слика 5. ОСТ преден сегмент. Десно око.
 Топографски: ирегуларен астигматизам со суспектна ектазија во квадрант 180-270 ст.
 Томографски: стромални заматувања, доле темпорално парацентрално истенчена рожница (веројатно постоперативно), почетно заматување на лентален кортекс.



Слика 6. ОСТ преден сегмент. Лево око.

Топографски: ирегуларен астигматизам, долна половина на корнеа недостапна за анализа.

Томографски: истенчена рожница во долен дел, ретки стромални заматувања. Пseudотуморозна формација од конјунктива која завршува во централен дел на корнеа, која ја компромитира структурата и индуцира астигматизам. Почетно заматување на леќата.

Дискусија

Голденхарсиндромот е комплексно заболување кое се манифестира со повеќе системски и лицеви малформации. Етиолошки и фенотипски е хетероген, се наследува спорадично. Настанува поради проблем во ембрионалниот развој, односно абнормален развој на првиот и вториот бронхијален лак¹².

Етиологијата на ова заболување сèуште не е целосно разјаснета. Идентификувани се абнормалности на хромозомите³. Од друга страна, една студија укажува на нарушување на невралните гребен - клетки (neural crest cells) кои потекнуваат од ембрионалниот ектодерм и од кои се развиваат голем дел од сврзните ткива, глија клетки, медула на надбубрежните жлезди³.

Влијанието на други фактори за време на бременоста, исто така,

се опишани во литературата. Употребата на некои лекови како што се талидомид, тамоксифен, како и кокаинот, од страна на мајката, исто така, биле поврзани со развојот на оваа болест^{3,7,13}. Mounoud и сор. прикажуваат случај на OAV дисплазија кај дете, чија мајка имала историја на хипервитаминоза А. Познато е дека дневните дози на витамин А повисоки од 25 000 IU имаат тератогени ефекти, при формирањето на невралните гребен - клетки (neural crest cells), кои се неопходни за формирање на фарингеалните лакови¹². Неисхраненост на мајката за време на бременоста, рубеола, инфлуенца, тутунот и хербицидите кои можат да произведат слободни радикали и да ја нарушат ДНК, како и да доведат до вродени малформации кај новороденчето, се можни корелации во јавувањето на овој синдром. Гестацискиот дијабетес исто така се су-

герира како етиолошки фактор^{4,5,13}. Инциденцијата на кардиоваскуларните промени кај Голденхар синдромите од 5 до 58%⁴. Инциденцијата на вертебралните промени изнесува од 40 до 60%. Најчести промени кои се јавуваат се: сколиоза, спина бифида, фузија на вертебрални тела, хемивертебра и аномалии –дисплазии на ребрата. Конгенитална дислокација на колк, трифалангеален палец, отсутна клавикула, се исто така опишани. Вертебралните промени се докажуваат на радиографија која покажува нетипични конгенитални промени¹⁴.

Според студијата на Jahanmoghadami Sharifi застапеноста на епibuлбарните тумори е присутна кај 35% од пациентите со ГХС, од кои 50% се унилатерални, а 25% билатерални¹. Според студијата на Baum и Feingold, речиси без исклучоци епibuлбарниот дермоид кај ГХС е локализиран во инферотемпоралниот квадрант и се протега кон лимбусот, како што е случајот и кај пациентката која ја презентираме во овој труд¹⁵. Според истите автори, во остатокот од корнеата, иако изгледа нормално, присутен е ирегуларен астигматизам, поради епibuлбарните дермоиди. Колку се поголеми дермоидите, толку е поголем ирегуларниот астигматизам^{3,15}.

Според Beleza-Meireles и сор., губењето на слухот кај ГХС е присутно кај 85% од случаите, претежно спроводливо (кондуктивно), но исто така и сензонеурално, или комбинација од двете⁸.

Кај пациентката која ја презентираме во трудот, немаше кардиоваскуларни и бубрежни аномалии.

Немаше ниту малформација на надворешниот аурикуларен меатус, меѓутоа постоеше мешана редукција на слухот на десното уво и перцепторна афекција на слухот на левото уво, со намалување на слухот од 45% според Fowler-Sabinou табелата. Пациентката била оперирана од фиброаденом на овариум. Во однос на вертебралните промени, пациентката имаше видлива сколиоза и ограничена подвижност на вратот, како и изразена лицева асиметрија (слика1).Радиографскиотнаод на сколиозата беше со ротација на прешленски тела, ерозии од Th 9 до Th 11, асиметрија од L4 до S1 и нивни дегенеративни промени.

Заклучок

Голденхар синдромот е етиолошки, генетски и клинички варијабилен. Потребно е навремено препознавање на овој синдром, кој очигледно и не е толку редок. Лицата со ОАВ дисплазија честопати имаат психосоцијални тешкотии предизвикани од стигмата.

Во принцип, прогнозата е добра, особено во случаи без системско учество. Потешки случаи на ОАВ дисплазија, со мултисистемска инволвираност, можат да влијаат на многу аспекти во животот на пациентот, а многумина бараат интервенции и веднаш по раѓањето. Бидејќи се работи за конгенитален синдром, животот на овие луѓе е комплексен уште од најрана возраст.

Потребно е здружено делување од страна на мултидисциплинарен тим, кој вклучува офталмолог, оториноларинголог, ортопед и невро-

лог, за да им се овозможи на овие пациенти да функционираат колку што е можно пооптимално во средината.

Референци

- Jahanimoghadam F, Sharifi M. Goldenhar Syndrome in a 6-Year-Old Patient: A Case Report and Review of Literature. *J Dent (Shiraz)* 2019; 20(4): 298–303.
- Ding X, Wang Xi, Cao Y, Zhang J, Lin M, Fan X, Li J. Goldenhar syndrome with blepharophimosis and limb deformities: a case report. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 206.
- Pinheiro ALB, Araújo LC, Oliveira SB, Sampaio MCC, Freitas AC. Goldenhar's syndrome - case report. *Braz Dent J* 2003; 14(1): 67-70.
- Berker N, Acaroğlu G, Soykan E. Goldenhar's Syndrome (oculo-auriculo-vertebral dysplasia) with congenital facial nerve palsy. *Yonsei Med J* 2004;45(1):157-60.
- Lakshman AR, Subhas BG, Castellino RL, et al. Goldenhar syndrome: A case report with review of literature. *MOJ Biol Med* 2017;1(1):18–20.
- Pegler JR, Soares DC, Quaió CR, Fernandes N, Oliveira LA, Honjo RS et al. Clinical description of 41 Brazilian patients with oculo-auriculo-vertebral dysplasia. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62(3):202-6..
- Verma MJ, Faridi MM. Ocular motility disturbances (Duane retraction syndrome and double elevator palsy) with congenital heart disease, a rare association with Goldenhar syndrome - a case report. *Indian J Ophthalmol* 1992;40(2): 61-2.
- Beleza-Meireles A, Hart R, Clayton-Smith J, Oliveira R, Reis CF, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: clinical and molecular analysis of 51 patients. *Eur J Med Genet* 2015;58(9):455-65.
- del Rocio Arce Gonzalez M, Navas A, Haber A, Ramírez-Luquín T, Graue-Hernández EO. Ocular dermoids: 116 consecutive cases. *Eye Contact Lens* 2013;39(2):188-91.
- Mansour AM, Wang F, Henkind P, Goldberg R, Shprintzen R. Ocular findings in the facioauriculovertebral sequence (Goldenhar-Gorlin syndrome). *Am J Ophthalmol* 1985;100(4):555-9.
- Shrestha DU, Adhikari S. Craniofacial Microsomia: Goldenhar syndrome in association with bilateral congenital cataract. *Case Rep Ophthalmol Med* 2015; 2015: 435967.
- Rosa RF, Dall'agnol L, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Paskulin GA. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and cardiac malformations. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(1):62-6.
- Çelik T. Epibulbar dermoid and type 1 duane syndrome coexistence in a patient with Goldenhar Syndrome. *Turkiye Klinikleri J Case Rep* 2018;26(2):79-82.
- Yun HC, Grayson D, True D. Vertebral anomalies associated with Goldenhar's syndrome. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2005;11(5):283-284.
- Baum JL, Feingold M. Ocular aspects of Goldenhar's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1973;75(2): 250-7.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

СПОНТАН ХЕМАТОМ ВО ОБВИВКАТА НА ПРАВИОТ АБДОМИНАЛЕН МУСКУЛ–СЕ ПОЧЕСТА ПРИЧИНА ЗА АКУТЕН АБДОМЕН КАЈ ПАЦИЕНТИ НА АНТИКОАГУЛАНТА ТЕРАПИЈА: ПРИКАЗ НА ДВА СЛУЧАИ

Димитар Петревски¹, Наталија Цоклеска², Лазар Тодоровиќ², Марјан Камилоски², Шабан Мемети², Љупчо Донеv³, Љубица Микуновиќ³

¹ Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија

² Универзитетска клиника за детска хирургија, Скопје, Република Северна Македонија

³ Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Петревски Д, Цоклеска Н, Тодоровиќ Л, Камилоски М, Мемети Ш, Донеv Љ, Микуновиќ Љ. Спонтан хематом во обвивката на правиот абдоминален мускул – се почеста причина за акутен абдомен кај пациенти на антикоагулантна терапија: приказ на два случаи. *Арх Ј Здравје* 2020;12(2):71-80 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5194>

Клучни зборови: спонтан хематом, обвивка на правиот абдоминален мускул, абдоминална болка, менаџмент

***Кореспонденција:** Наталија Цоклеска, Универзитетска клиника за детска хирургија, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: natalija.cokleska@gmail.com

Примено: 21-ное-2019; **Ревидирано:** 30-мар-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Наталија Цоклеска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Спонтаниот хематом во обвивката на правиот абдоминален мускул е акумулација на крв во обвивката на правиот абдоминален мускул како резултат на руптура на епигастричните крвни садови или руптура на самиот мускул. Се дефинира како спонтан кај пациенти каде отсуствува анамнеза за абдоминална траума. Може да е лоциран супра или инфра умбиликално. Иако точната инциденција е непозната, Klingler и соработниците опсервирале 23 случаи (1,8%) на хематом во обвивката на правиот абдоминален мускул кај 1257 пациенти евалуирани со ехосонографија за акутни абдоминални нарушувања. Ехосонографијата може да придонесе во дијагнозата, но КТ е најточна во можноста да се дефинира лезијата. Кога се дијагностицира клинички, најчесто се започнува со конзервативен третман. Само во случај на неуспешен супортивен третман, прогресивен и голем хематом и хемодинамски нестабилен пациент, интервентниот третман вклучувајќи хируршка интервенција или некој од поновите помалку инвазивни методи е индициран. Приказ на случаи: Презентираме два случаи со спонтан хематом во обвивката на правиот абдоминален мускул кај пациенти на орална антикоагулантна терапија (асеносоугарол). Главен симптом беше нагло настаната акутна абдоминална болка. При прием беа хемодинамски стабилни. По сеопфатно земена анамнеза и детален клинички преглед беше поставена суспекција за спонтан хематом во обвивката на правиот абдоминален мускул која подоцна беше и потврдена со помош на ултрасонографија и КТ. Обага пациента беа успешно конзервативно третирани и испуштени од болница во добра општа состојба. Заклучок: Презентираниите два случаи илустрираат точна дијагностика и конзервативен третман на спонтан хематом во обвивката на правиот абдоминален мускул со оптимален исход.

CASE REPORT

SPONTANEOUS RECTUS SHEATH HEMATOMA– CAUSE OF ACUTE ABDOMEN IN PATIENTS ON ANTICOAGULANT THERAPY: TWO CASE REPORTS

Dimitar Petrevski ¹, Natalija Cokleska ², Lazar Todorovic ², Marjan Kamiloski ², Shaban Memeti ², Ljupco Donev ³, Ljubica Mikjunovikj³,

¹ Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

² University Clinic for Pediatric Surgery, Skopje, Republic of North Macedonia

³ University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Center, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Petrevski D, Cokleska N, Todorovic L, Kamiloski M, Memeti Sh, Donev Lj, Mikjunovikj Lj. Spontaneous rectus sheath hematoma– cause of acute abdomen in patients on anticoagulant therapy: two case reports. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 71-80 (English) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.5194>

Key words: spontaneous hematoma, rectus sheath, abdominal pain, management

***Correspondence:** Natalija Cokleska, University Clinic for Pediatric Surgery, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: natalija.cokleska@gmail.com

Received: 21-Nov-2019; **Revised:** 30-Mar-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright:©2020, Natalija Cokleska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

(Spontaneous) Rectus sheath hematoma ((S)RSRH) is an accumulation of blood in the sheath of the rectus abdominis muscle, secondary to rupture of an epigastric vessel or muscle tear. It is defined as spontaneous in patients without history of abdominal trauma. It can be located supra- or infraumbilically. Although the exact incidence is unknown, Klingler et al. observed 23 cases (1.8%) of rectus sheath hematoma among 1257 patients evaluated by ultrasound for acute abdominal disorders. Ultrasonography can help in the diagnosis, but CT scan is most accurate in its ability to define the lesion. When diagnosed clinically, a conservative therapeutic program can usually be instituted. Only in cases of supportive management failure, progressive and large hematoma or uncontrollable hemodynamic patients, interventional management including surgery or less invasive newer techniques is indicated. Case presentation: We present two cases of SRSRH in patients using oral anticoagulant agent (acenocoumarol). Their chief complaint was sudden onset of acute abdominal pain. On admission they were haemodynamically stable. After thorough clinical evaluation a suspicion for SRSRH diagnosis was made and then confirmed by ultrasonography and CT. Both of them were successfully treated conservatively and discharged home in a good general condition. Conclusion: These two cases illustrate the accurate diagnosis of SRSRH treated conservatively leading to optimal patient outcomes.

Introduction

Rectus sheath hematoma is a well-described abdominal wall pathology, however it is an unusual cause of abdominal pains and frequently overlooked cause of acute abdomen.¹ Rectus sheath hematoma (RSH) was first described nearly 2500 years ago, by Hippocrates and Galen who described it as a consequence of abdominal trauma.² The first published case of RSH in the United States was in 1857.³ Collection of blood inside the sheath of rectus abdominis may occur secondary to rupture of superior or inferior epigastric vessels or their branches or from a direct tear of the rectus muscle.^{4,5,6} It usually occurs spontaneously or after trauma. The branches of the epigastric arteries being connected tightly while passing through the rectus muscles and body movements create cutter and predatory power in place of the connection of arterial branches. Other predisposing factors are the increasing intraabdominal pressure depending on the blood dyscrasia, previous abdominal surgeries, anticoagulant drug use, subcutaneously applied drugs, cough or pregnancy.^{7,8} The aging population and increased use of anticoagulant therapy without adequate control of coagulation parameters have caused a significant rise in the incidence of this condition in the last decades. SRS is usually self-limiting, but can evolve to a life-threatening emergency, especially for the elderly. This is mainly due to the low health status and various comorbidities that are observed in this group of patients, whereas delayed diagnosis plays a significant role as well.^{9,10,11} The most common feature encountered in patients is abdominal pain, followed by an abdominal mass which is not exceeding midline and a decreased hematocrit reading.¹² A minority of

patients present with abdominal wall ecchymosis.¹³ RSHs are usually formed in the lower quadrants of the abdominal wall. Below the level of the arcuate line of Douglas, the rectus sheath is absent posteriorly, and blood from the RSH may come into direct contact with the peritoneum and can cause peritonitis. The arcuate line is located a third the distance between the umbilicus and the pubic symphysis. Misinterpretation of these signs and symptoms may thus lead to a misdiagnosis of an intraabdominal process, such as ovarian pathologic conditions, appendicitis, hernia, or an abdominal wall neoplasm.¹⁴⁻²⁰

Acute abdominal pain and a palpable mass after muscular strain such as coughing, sneezing, and twisting were features highly suggestive of RSH. Clinical, laboratory and radiologic data are used in diagnosis of rectus sheath hematoma. Ultrasonography (USG) and computerized tomography (CT) are considerably successful in the differentiation of other intraabdominal pathology and in establishing the diagnosis.^{16,21,22} Correct diagnosis is compulsory in order to avoid unnecessary laparotomy. The indications for admission to the hospital are determined by the degree of hemodynamic impairment, the status of coagulation parameters, and the hematoma prevalence in imaging modalities (abdominal CT).^{15,23} Management of coagulopathy, transfusion of blood and plasma have a major role in the treatment of patients. For continued bleeding, interventional radiologic identification and subsequent embolization is an effective option. Surgery usually involves a significant morbidity and is considered a technique of last resort. Some of the potential complications of RSH include anemia, hypovolemic shock, muscle necrosis from compartment

syndrome, and unnecessary surgery as a result of misdiagnosis. RSHs are rarely life threatening, although fatalities have been reported.^{20,24,25,26}

The aim of this case presentation was an attempt to describe the nature of this abdominal wall pathology, its increasingly common relation with anticoagulant and antiplatelet therapy since it is being used more frequently these days. The high index of suspicion is needed to diagnose as it can closely mimic other causes of acute abdomen, inflammatory diseases or tumors of the abdomen or abdominal wall and can even lead to unnecessary laparotomies. Furthermore, we would like to stress out the importance of anticoagulant and antiplatelet therapy regulation thus avoiding complications and eventually resulting in favorable outcomes.

Case presentation

Case 1

A 63-year-old man was admitted in the emergency room with a 2-day history of acute left upper abdominal pain. He had a history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

and arterial hypertension (HTA) under medical therapy. Additionally, he had atrial fibrilloflutter (AFF) and was on anticoagulant therapy with accenocumarol. He reported poor appetite but denied fever, nausea, vomiting, change in bowel habit or urinary output, cough, abdominal trauma or sport activity.

On examination he was normotensive and afebrile; on inspection there was an evident periumbilical ecchymosis (Cullen sign) (Image 1). Bowel sounds were normal. An exquisitely tender abdominal wall mass was felt at the left upper quadrant. The abdominal pain increased and the mass became more prominent when the patient tensed up the abdominal wall (Carnett sign and Fothergill's sign). His hemoglobin was 128 g/L, hematocrit 38.1%, platelet $150 \times 10^9/L$, leukocyte count was elevated at $13.7 \times 10^9/L$, CRP 264 mg/L, activated partial thromboplastin time (aPTT) 21.8 sec, prothrombin time (PT) 17.7 sec, thrombin time (TT) 15.8 sec, D-dimers 1134 ngr/ml and international normalized ratio (INR) 1.38. The other biochemical tests and abdominal X-ray were normal.

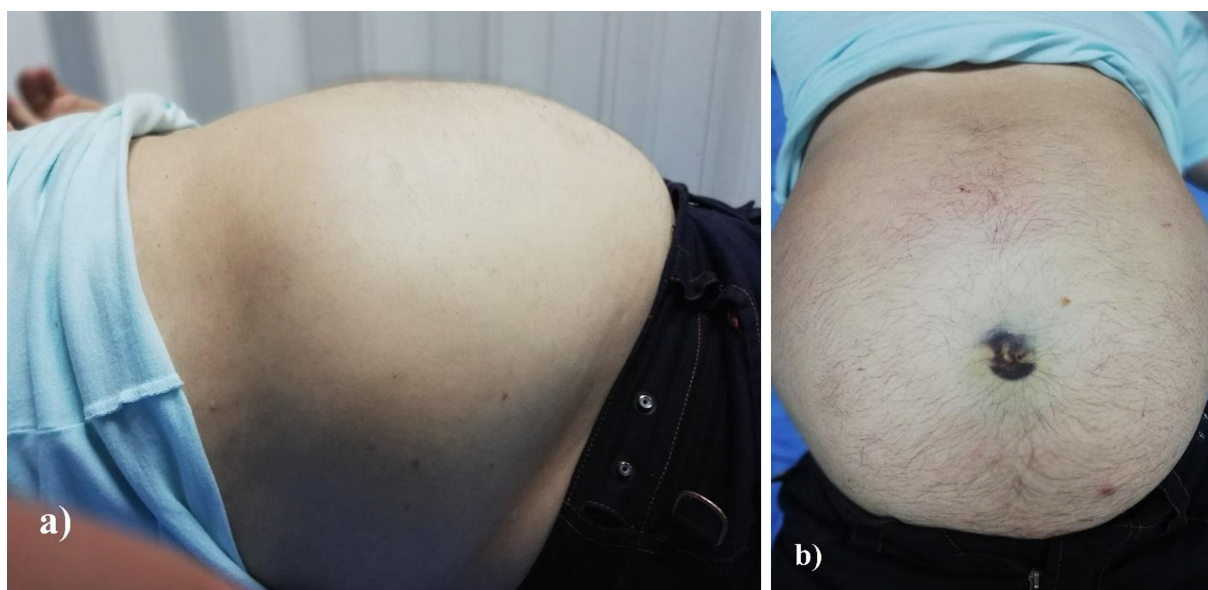


Image 1. a) Abdomen above level of the thorax b) Cullen's sign

Ultrasonography showed a inhomogeneous, hypoechoic oval lesion measuring 12 x 5 cm with hyper-echoic ring-shaped zone with diameter of 2.5-3 cm in the left upper part of the rectus abdominis muscle, consistent with a hematoma. Computed tomography confirmed the marked asymmetry of the rectus sheath, heterodensic, incapsu-

lated, well-defined structure with dimensions 8.3x6.3 cm (Image 2). He was treated conservatively with bed rest, analgesia, antibiotics and LMWH-enoxaparine. He was discharged from hospital 10 days after admission with resolution of signs and symptoms in a good general condition.



Image 2. a) sagittal view b) axial view c) coronal view (filled arrows-SRSH).

Case 2

A 28-year-old woman was referred to our tertiary care institution with complaints of abdominal pain, and an abdominal mass in the right lower quadrant. She had a history of ischemic cerebrovascular disease, epilepsy, systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome and excessive coughing due to a viral upper respiratory infection. The patient had been taking acenocoumarol without medical supervision for the past few months.

On physical examination painful mass in the right lower quadrant and suprapubic region of the abdo-

men was observed. The mass was tender on palpation, but there was no rebound tenderness and muscular rigidity. Carnett's and Fothergill's tests were positive. Auscultation of the abdomen revealed active bowel sounds. Mean arterial pressure was 140/80 mmHg, pulse rate 118/min, hemoglobin level 100 g/dL, hematocrit 30.6%, platelet 160000/UL, activated partial thromboplastin time (aPTT) 65.2 sec, prothrombin time (PT) 37.4 sec, thrombin time (TT) 17.5 sec and international normalized ratio (INR)⁴. The other biochemical tests were normal. Abdominal CT revealed rectus sheath hematoma (Image 3).

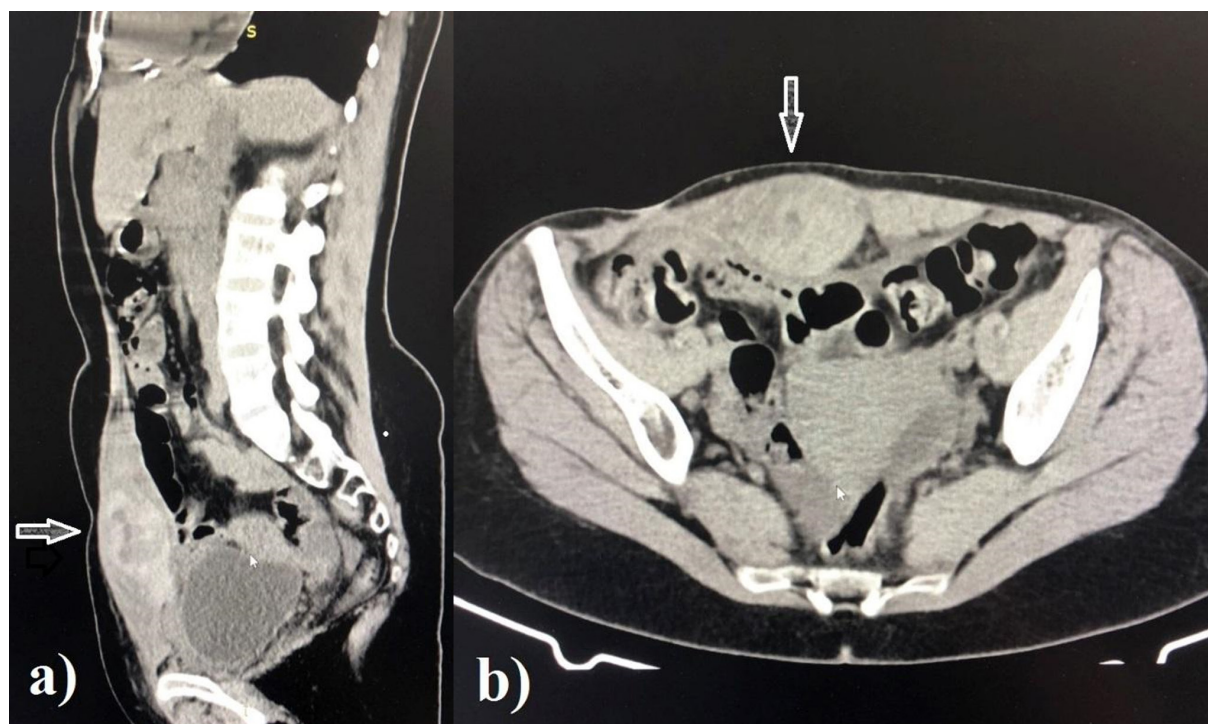


Image 2. a) sagittal view b) axial view (filled arrows-SRSH)

Oral anticoagulation therapy was discontinued and the patient started receiving LMWH-enoxaparine. Blood products transfusion was not prescribed because her clinical condition was stable with no evidence of ongoing bleeding. She was discharged from hospital 6 days after admission hemodynamically stable with resolution of signs and symptoms and referred to the Internal Medicine Department for further evaluation of the other comorbidities.

Discussion

Rectus sheath hematoma (RSH) is an increasingly common problem due to the increasing use of anticoagulation for various medical conditions. Teske's 1946 case series of 100 patients with rectus sheath hematoma showed 60% to be on the right side and more than 80% to be in the lower quadrants.²⁴ Un-

noticed trauma is considered one of the possible causes for spontaneous rectus sheath hematoma.²⁷ A vigorous contraction of the rectus muscle during defecation or cough may generate enough shear force to damage the muscle itself or tear the epigastric vessels that run between the posterior aspect of the muscle and the rectus sheath. In the study by Cherry et al.¹⁵, 29% of 126 patients with rectus sheath hematoma had a history of cough around the time of the diagnosis. In our patients, sneezing was apparently an important precipitating factor.

Anticoagulation is a known risk factor for rectus sheath hematoma. The widespread use of this therapy is believed to be a potential reason for the increased reporting of spontaneous rectus sheath hematoma.²⁷ In a review of 126 cases of rectus sheath hematoma, almost 70% of the patients were on anticoagula-

tion therapy, while 24% of them were on simultaneous anticoagulation and antiplatelet therapies.¹⁵

RSH occurs more frequently in women in the 6th and 7th decades of life.¹⁵ This sex disparity is probably due to the presence of a larger rectus muscle mass in men, which provides protection against muscle and vessel injury.¹⁴ The high incidence observed in elderly patients may be related to the increased use of anticoagulant agents among this population. Furthermore, rectus sheath hematoma is more commonly seen in the lower abdomen. In a recent series, 70% of the cases occurred in the lower segments of the abdominal wall.⁷ The absence of a posterior aponeurosis below the arcuate line probably leaves the blood vessels in this area more vulnerable to injuries.¹⁵

Abdominal pain and fall in hemo-

globin with presence of risk factors (especially anticoagulation) constitute important clinical clues to the diagnosis. Common presenting symptoms are listed in Table 1. Physical examination reveals tenderness and swelling in the parietal wall. Generally, the abdominal mass in RSH does not cross the midline and, in contrast to an intraperitoneal mass, it remains conspicuous on tensing the abdominal wall musculature by head or leg raising. This is referred to as Fothergill's sign.²³ Similarly, tenderness remains the same or increases with head raising and is referred to as Carnett's sign.^{23,28} Ecchymoses can be noted in the flanks or periumbilical areas, especially late in the course, and are referred to as Gray Turner's and Cullen's sign, respectively.

Table 1. Clinical features of rectus sheath hematoma, modified and reprinted with permission from Cherry WB et al.¹⁵ © Wolters Kluwer Health

Common	Less common
Abdominal pain	Nausea/vomiting
Abdominal swelling/mass	Tachycardia
Fall in hemoglobin	Orthostatic symptoms
	Hypotension
	Ecchymosis
	Syncope
	Peritoneal signs
	Fever

The most important factor in diagnosis of RSH is to be aware of its existence.

Ultrasonography is a useful initial

test due to its wide availability and portability.^{16,21} However, non-contrast CT scan is more sensitive and specific, and is the diagnostic mo-

dality of choice.²¹ RSH can be classified into three subtypes based on CT appearance.^{13,23} Sensitivity of ultrasonography used as the first diagnostic tool in RSH is 80-90%. Ultrasonography usually gives accurate information about the localization and size of the mass.^{21,22}

CT of the abdomen is the diagnostic imaging modality of choice with 100% sensitivity and specificity diagnostic success rate and is considered superior to ultrasonography.²¹ A hyperdense mass posterior to

the rectus abdominis muscle with ipsilateral anterolateral muscular enlargement are characteristic of acute RSH, although chronic RSH may present as an isodense or hypodense mass relative to the rectus abdominis muscle on CT scan abdomen.²⁹ It is used as well to exclude non-diagnostic abdominal ultrasonography findings and other intra-abdominal pathologies and to classify the rectus sheath hematoma.²⁹ Management strategy depends on the clinical condition and CT severity grade (Table 2).^{15,23}

Табела 1 Средна вредност со SD на серумското ниво на витамин Д кај испитаниците

Grade	Anatomic extension	Symptoms	Management	Time to resolve
I	Intramuscular, an increase in the size of the muscle is observed, with an ovoid or fusiform aspect and hyperdense foci or a diffusely increased density, unilateral, does not dissect along fascial planes.	Mild to moderate pain. No drop in hemoglobin.	Conservative; usually outpatient follow-up only	< 1 month
II	Bilateral, some dissection, blood between the muscle and transversalis fascia; no extension into the prevesical space.	Minor drop in hemoglobin.	Observation, short hospital stay. May need transfusion.	2-4 months
III	Bilateral, large, dissects between the transversalis fascia and muscle into the peritoneum and prevesical space.	Significant drop in hemoglobin and hemodynamic instability.	Reversal of anti-coagulants and blood transfusion. Angiographic interventions may be needed.	> 3 months

Computed tomography severity grades and suggested management strategy, modified and reprinted with permission from Osinbowale O et al.²³ © Sage publications.

Fortunately, the majority of cases of RSH can be successfully managed nonoperatively. Multiple case series have demonstrated that around 80% of patients may be managed with no invasive intervention, including bed rest, ice, compression, analgesia and fluid resuscitation.^{15,30} Type I and type II RSH are managed conservatively. Type III RSH is usually managed by blood transfusion and invasive treatment.¹³ In patients with coagulopathy, cessation of anticoagulation therapy or if needed reversal of the coagulopathy is sufficient to allow the bleeding to tamponade within the sheath. In patients with significant anemia or hemodynamic instability, transfusion of blood products is indicated. If despite these measures, the patient has persistent evidence of bleeding, the most appropriate initial intervention is angioembolization, which has been reported to control ongoing hemorrhage in virtually 100% of cases successfully.³⁰ It is rare for rectus sheath hematoma to require surgical intervention, and in fact, laparotomy for the evacuation of the hematoma and ligation of the bleeding vessel in many cases would pose a bigger risk of bleeding to the patient than is necessary, especially in patients with coagulopathy.³¹

Although RSH is self-limiting, it is associated with an overall mortality of approximately 4% whereas for those on anticoagulant therapy, it is 25%.^{20,24,25,26}

Conclusion

The incidence of spontaneous RSH is increasing as more and more patients are being treated with antiplatelet and anticoagulant therapies. RSH can frequently mimic other common abdominal emergencies leading to a delayed diagnosis. The diagnosis of RSH should be suspected in patients

who present with abdominal pain and an abdominal mass, especially if they are elderly, female, on anticoagulation therapy, or have a cough even in the absence of abdominal trauma or strain. Initial testing should include a complete blood count and CT of the abdomen and pelvis, where readily available. The treatment is mostly supportive with pain management and blood transfusions, although more aggressive therapy, including intravascular embolization or surgery, may be needed in cases of hemodynamic compromise. Although at presentation RSH can appear to be a life-threatening abdominal process, the outcomes are generally good with conservative measures, and many patients who are at high risk of thromboembolism can be safely treated with anticoagulation therapy after a diagnosis of RSH. Last but not least, timely diagnosis can prevent unnecessary diagnostic tests, unnecessary laparotomy and also decrease the morbidity and mortality.

References

1. Hershfield NB. The abdominal wall. A frequently overlooked source of abdominal pain. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14(3):199-202.
2. Manier JW. Rectus sheath hematoma *Am J Gastroenterol* 1972; 57: 443-452
3. S.B. Richardson. Rupture of the right rectus abdominis muscle from muscular efforts: operation and recovery, with remarks. *Am J Med Sci* 1957; 33: 41-45.
4. Siu WT, Tang CN, Law BK, Chau CH, Li MK. Spontaneous rectus sheath hematoma. *Can J Surg.* 2003;46(5)-390.
5. Werdehoff SG, BlomkainsAL. Rectus sheath hematoma [www.

- eMedicine.com Web site; updated January 19, 2005]. Available at <http://www.eMedicine.com>. Accessed July 27, 2005.
6. Lambroza A, Tighe MK, DeCosse JJ, Dannenberg JA. Disorders of the rectus abdominis muscle and sheath: a 22-year experience. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1313-1317.
 7. Salemis NS, Gourgiotis S, Karalis G. Diagnostic evaluation and management of patients with rectus sheath hematoma. A retrospective study. *International Journal of Surgery* 2010;8(4):290-293.
 8. Kapan S, Turhan AN, Alis H. Rectus sheath hematoma: three case reports. *Journal of Medical Case Reports* 2008;2(22).
 9. Varol E, Özyaydm M. Rectus sheath hematoma due to cough attacks in an elderly patient on oral anticoagulant therapy. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2007;7:235-236.
 10. Titone C, Lipsius M, Krakauer JS. Spontaneous' hematoma of the rectus abdominis muscle: critical review of 50 cases with emphasis on early diagnosis and treatment. *Surgery* 1972; 72(4):568-572.
 11. Miyauchi T, Ishikawa M, Miki H. Rectus sheath hematoma in an elderly woman under anti-coagulant therapy. *The Journal of Medical Investigation* 2001; 48(3-4): 216-220.
 12. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *Int J Surg* 2015;13:267-271.
 13. Berná JD, Garcia-Medina V, Guirao J, Garcia-Medina J. Rectus sheath hematoma: diagnostic classification by CT. *Abdom Imaging* 1996;21(1):62-64.
 14. Fitzgerald JE, Fitzgerald LA, Anderson FE, Acheson AG. The changing nature of rectus sheath haematoma: case series and literature review. *Int J Surg* 2009;7(2):150-154.
 15. Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma: review of 126 cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(2):105-110.
 16. Klingler PJ, Wetscher G, Glaser K, Tschmelitsch J, Schmid T, Hinder RA. The use of ultrasound to differentiate rectus sheath hematoma from other acute abdominal disorders. *Surg Endosc* 1999;13(11):1129-1134.
 17. Bober SE, Cohen HL, Setzen G, Garenani C. Rectus sheath hematoma simulating periappendiceal abscess. *J Ultrasound Med* 1992;11(4):179-180.
 18. Lohle PN, Puylaert JB, Coerkamp EG, Hermans ET. Nonpalpable rectus sheath hematoma clinically masquerading as appendicitis: US and CT diagnosis. *Abdom Imaging* 1995;20(2):152-154.
 19. Luhmann A, Williams EV. Rectus sheath hematoma: a series of unfortunate events. *World J Surg* 2006;30(11):2050-2055.
 20. Ducatman BS, Ludwig J, Hurt RD. Fatal rectus sheath hematoma. *JAMA* 1983;249(7):924-925.
 21. Moreno GA, Aguayo JL, Flores B. Ultrasonography and computed tomography reduce unnecessary surgery in abdominal rectus sheath hematoma. *Br J Surg* 1997;84:1295-1297.
 22. Ozucelik DN, Neslihan Y, Emet M, Coskun S. Spontaneous rectus sheath hematoma presenting acute abdominal pain: a case series and review of the literature. *Ann Saudi Med* 2005;25(3): 250-254.
 23. Osinbowale O, Bartholomew JR. Rectus sheath hematoma. *Vasc Med* 2008;13(4):275.

24. Teske JM. Hematoma of the rectus abdominis muscle: report of a case and analysis of 100 cases from the literature. *Am J Surg* 1946; 71:689.
25. Buffone A, Basile G, Costanzo M, Veroux M, Terranova L, Basile A. Management of patients with rectus sheath hematoma: Personal experience. *J Formos Med Assoc* 2015;114(7):647-51.
26. Gabel A, Muller S. Fatal hematoma during treatment with adjusted-dose subcutaneous heparin therapy. *N Engl J Med* 1999;340:61-62.
27. Alla VM, Karnam SM, Kaushik M, Porter J. Spontaneous rectus sheath hematoma. *West J Emerg Med* 2010;11(1):76-9.
28. Thomson H, Francis DM. Abdominal-wall tenderness: A useful sign in the acute abdomen. *Lancet* 1977; 2(8047):1053.
29. Fukuda T, Sakamoto I, Kohzaki S, Uetani M, Mori M. Spontaneous rectus rectus sheath hematomas: clinical and radiological features. *Abdom Imaging* 1996;21(1): 58-61.
30. Rimola J, Perendreu J, Falco J, Fortuno JR, Massuet A, Branera J. Percutaneous arterial embolization in the management of rectus sheath hematoma. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6): 497-502.
31. Salemis NS. Spontaneous rectus sheath hematoma presenting as acute surgical abdomen: an important differential in elderly coagulopathic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9(2):200.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

УСПЕШНО ОДЛОЖУВАЊЕ НА ПОРОДУВАЊЕТО НА ВТОРИОТ БЛИЗНАК ПО РАНА РУПТУРА НА ПЛОДОВИТЕ ОБВИВКИ КАЈ ПРВИОТ БЛИЗНАК: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Јадранка Георгиевска^{1,2}, Игор Самарциски^{1,2}, Ана Данева^{1,2}, Горан Кочоски¹¹ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Северна Македонија² Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Георгиевска Ј, Самарциски И, Данева А, Кочоски Г. Успешно одложување на породувањето на вториот близнак по рана руптура на плодовите обвивки кај првиот близнак: приказ на случај. *Арх Ј Здравје* 2020;12(2):81-85 DOI: <https://doi.org/10.5889/aph.2020.5193>

Клучни зборови: предвремно породување, предвремно претерминско прскање на воденикот, близначка бременост

***Кореспонденција:** Јадранка Георгиевска, Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: jadrantageo@yahoo.com

Примено: 28-мар-2020; **Ревидирано:** 16-мај-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Јадранка Георгиевска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Близначките бремености се високоризични бремености придружени со многубројни компликации, како: спонтан абортус, предвремно прскање на плодовите обвивки, предвремно породување, интраутерина смрт на едниот или двата близнака и др. Не постои консензус како да се постапува кај близначки бремености комплицирани со предвремно прскање на плодовите обвивки на едниот близнак и ризик од предвремно породување. Овие случаи се ретки во литературата. Ние презентираме случај на пациентка на 35 годишна возраст, хоспитализирана во установа од терциерно ниво, заради биамнијална бихоријална близначка бременост комплицирана со предвремно прскање на воденикот на првиот близнак во 19-та гестациска недела. Пред 16 години пациентката има едно породување со царски рез. Во консултација со пациентката следеше индукција на породувањето со породување на првиот близнак, мртов машки плод. Потоа беше ординирана антибиотска и токолитична терапија и пациентката беше задржана во болница уште една недела. Пациентката беше пуштена дома со редовни контроли на нејзината состојба и состојбата на плодот. Пациентката беше повторно хоспитализирана во 33-та гестациска недела со утерини контракции на кардиотокографија. По ординирање на кортикостероидна терапија за фетално белодробно зреење таа спонтано предвремно го породила вториот близнак, во добра кондиција и истиот беше испишан од болница по 16 дена. Кај близначките бремености докторите треба да размислуваат за одложување на интервалот на породување на вториот близнак, по породувањето на првиот близнак, со цел да му ги зголемат шансите за преживување, особено за бременостите помали од 30-та гестациска недела.

CASE REPORT

SUCCESSFULLY DELAYED DELIVERY OF SECOND TWIN AFTER EARLY SECOND TRIMESTER RUPTURE OF MEMBRANES OF THE FIRST TWIN: A CASE REPORT

Јадранка Georgievska^{1,2}, Igor Samardziski^{1,2}, Ana Daneva^{1,2}, Goran Kocovski¹¹ University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Skopje, Republic of North Macedonia² Faculty of medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Georgievska J, Samardziski I, Daneva A, Kocovski G. Successfully delayed delivery of second twin after early second trimester rupture of membranes of the first twin: a case report. *Arch Pub Health* 2020; 12 (2): 81-85 (English) DOI: <https://doi.org/10.5889/aph.2020.5193>

Key words: preterm delivery, preterm premature rupture of the membranes, twin pregnancy.

***Correspondence:** Jadranka Georgievska, University Clinic for gynecology and obstetrics, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: jadrantageo@yahoo.com

Received: 28-Mar-2020; **Revised:** 16-May-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020, Jadranka Georgievska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Twin pregnancies are high-risk pregnancies accompanied with multiple complications, such as: spontaneous abortion, preterm rupture of the membranes, preterm delivery, intrauterine death of one or both twins etc. There is no consensus about the management of twin pregnancies complicated with preterm rupture of the membranes of one twin and risk of preterm delivery. These cases are rarely found in the literature. We present a case of a 35 years old patient, hospitalized in a tertiary level institution, because of a diamniotic dichorionic twin pregnancy complicated with preterm rupture of the membranes of the first twin at 19 weeks of gestation. She had one delivery with Caesarean section 16 years ago. In consultation with the patient induction of labor was done with delivery of the first twin, a death male fetus. After that, antibiotics and tocolytic therapy were administrated and the patient remained in the hospital about one week. The patient was discharged at home with regular control of her condition and condition of the fetus. The patient was again hospitalized at 33 weeks of gestation with uterine contractions on cardiotocography. After administration of corticosteroid therapy for fetal lung maturation she delivered spontaneously the second twin in a good condition and she was discharged from hospital after 16 days. In twin pregnancies clinicians must think about delayed interval delivery of the second twin, after delivery of the first twin, with an aim to increase chances for survival, especially for pregnancies less than 30 weeks of gestation.

Introduction

Improvement of techniques for assisted reproduction and ovulation induction has increased the incidence of multiple pregnancies especially twin pregnancies. These pregnancies have many complications, such as: spontaneous abortion, preterm premature rupture of the membranes (PPROM), preterm delivery, intrauterine death of one or both twins etc. Preterm birth occurs in about 10-15% of all deliveries and is one of the leading causes for neonatal morbidity and neonatal mortality. Preterm rupture of the membranes is defined as spontaneous rupture of membranes before 37 weeks of gestation and is the cause for about one third of all preterm births^{1,2}.

There is no appropriate management of PPRM before 34 weeks of gestation and, hence some obstetricians use active and other conservative approaches by using antibiotic therapy and corticosteroids. The situation is very difficult in cases with twin or multifetal pregnancies³.

Most twin pregnancies complicated by a very early rupture of the membranes result in spontaneous delivery of both fetuses after a short latency period. According to the literature, delayed delivery of the second twin after delivery of the first twin is a very rare occurrence. There is absence of agreement for the best management of these pregnancies. Different treatment modalities are proposed in these situations, such as: prolonged bed rest, cervical cerclage, tocolysis, antibiotics and corticosteroids. However, it is not clear which of them is the adequate treatment. In cases where cervical cerclage is decided, it is important to be done in aseptic condition. It is recommended to ligate the cord of the first born twin near the cervix with an absorbable suture. After cer-

clage, antibiotics and tocolytics must be given to the patient during the next week. Women are recommended to stay in bed. After premature rupture of the membranes, maternal vital signs and inflammatory markers (white blood cell count and C-reactive protein) have to be evaluated by obstetricians on a daily basis for diagnosis of chorioamnionitis. Ultrasound scan has to be performed once a week and cardiotocography (CTG) every day in order to assess the status of the fetus. Suppression of premature contractions can be achieved with tocolytics like β -mimetics, magnesium sulfate or nonsteroid anti-inflammatory drugs.

In cases with diagnosed chorioamnionitis (maternal body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$; maternal tachycardia ≥ 110 beats/min; elevated CRP, leukocytosis $\geq 15,000$ cells/mm³), and maternal or fetal indications for delivery, or gestation reached 34 weeks, induction of labor or a Cesarean delivery are options for treatment.

In most cases, survival of the first born twin has been associated with gestational age and birthweight. The survival of the second born twin depends on many factors, including delivery interval between the first and the second twin and obstetrics problems during the latency period. In cases with longer delayed interval delivery of the second twin the chances for survival are greater^{4,5}.

On the other hand, delivery is recommended in cases with PPRM at or beyond 34 weeks of gestation. Couples have to be informed about complications related to prematurity: hypoplastic lungs, respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, neonatal sepsis, cerebral palsy, prolonged stay in the neonatal intensive care unit and long term out-

comes. PPRM is responsible for 30% of the neonatal morbidity and mortality in premature births. Therefore, appropriate management of PPRM is important for improving of neonatal and maternal outcomes⁶.

Case report

We present a case of a 35 years old patient, admitted to the University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje at 19 weeks of gestation with dichorionic diamniotic twin pregnancy because of premature rupture of membranes of the first twin. She had one child born with Caesarean section sixteen years ago. This pregnancy was spontaneous and was followed-up by her gynecologist.

On ultrasound examination anhydramnion on the first twin and normal amniotic fluid index (AFI) in the second twin were found and ultrasound parameters were normal for both twins. On gynecological examination with sterile speculum cervix was opened and amniotic fluid was present. At the same time, serum inflammatory markers were increased and antibiotics were prescribed. The couple was informed by obstetricians about the adverse outcomes of premature delivery of the twins and they chose induction with vaginal application of tablete Prostin E2 and infusion with Oxytocin. After that the pregnant woman had spontaneous vaginal delivery of a death male infant at 19 weeks of gestation and no resuscitation was initiated. After delivery of the first twin, the umbilical cord was ligated in the vagina. The patient and her husband were informed about the options for the second twin and the family decided for delayed-interval delivery of the second twin. She stayed in the hospital several days and received

antibiotics and tocolytic therapy. The patient was discharged from hospital for close outpatient management at 20 weeks of gestation with closed cervix, normal amniotic fluid index (AFI) and absence of fetal malformations on echosonography of the second twin. Serum inflammatory markers (serum C-reactive protein-CRP and white blood cells count) were normal.

She came for check-up again at 23 weeks of gestation at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje. Cervix length was satisfactory (38mm). On ultrasound examination the fetus growth was normal for 23 weeks of gestation, without fetal malformations, with normal AFI. Serum inflammatory parameters of the patient were normal.

The patient was admitted at 33 weeks of gestation in the Intensive care obstetrics unit of the University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje with signs for premature delivery. The cervix was opened about 3 cm and the patient had uterine contractions on cardiotocography. Corticosteroids were prescribed for fetal lung maturation. She delivered spontaneously healthy girl with birthweight of 1940 gr and birthheight of 45cm, with Apgar scores 7 and 8 at 1 and 5 min, respectively.

The patient was discharged from hospital the next day after delivery in a good condition. The neonate stayed at the intensive care unit of the Clinic and was discharged after 16 days in a good condition.

Discussion

PPROM is one of the main reasons for preterm delivery and increased maternal and neonatal morbidity and mortality.

One of the reasons for PPROM is vaginal infection. Another one is cervical incompetence. Therefore, a careful follow-up of patients with twin or multiple pregnancies is necessary to avoid these complications.

There is no consensus about situations with PPROM and twin pregnancy in the second trimester of pregnancy. In one study presented by Hsieh Y. et al. with 131 singleton and 48 twin pregnancies complicated with PPROM, the latency period in both groups for gestational age smaller of 30 weeks of gestation were statistically similar (4.4 ± 3.3 vs. 3.4 ± 2.9 days). For gestational age of 30 weeks and more, the latency period from PPROM to delivery was shorter in twins than in singleton pregnancies⁷. According to literature in cases with monochorionic diamniotic twin pregnancy there are small chances to delay delivery of both twins. In these cases if the first twin is born peri-viable, the obstetricians can try to delay delivery of the second twin with improved outcome⁸. In cases with diamniotic dichorionic twins it is possible to delay delivery after administration of antibiotics of broad spectrum and corticosteroids for lung maturation, but this delay of delivery maybe several days to week. We present an original case where we succeeded to delay the delivery of the second twin for almost 14 weeks after delivery of the first twin hence the second twin was born in a good condition and survived. In the literature only several similar cases have been reported. Klearhou N. et al. reported a case of diamniotic, dichorionic pregnancy complicated in 24 weeks of gestation with a premature rupture of the first amnion sac. After seven days, the first twin was delivered with unfortunate outcome. The second twin was left in womb. Antibiotics, tocolytics and cervical cerclage were applied.

Caesarean section was performed 48 days later, at 32 weeks of gestation and a live male infant was delivered and he survived⁹. One similar case in the literature was reported by Yousef et al. in 2018, who reported successful 19-weeks delayed-interval delivery following initial delivery of the presenting twin at 19 weeks of gestation¹⁰.

In our case with diamniotic dichorionic twin pregnancy, complicated with premature rupture of the first amniotic sac, we succeeded to delay the delivery of the second twin after delivery of the first twin at 19 weeks of gestation for 14 weeks and terminated pregnancy with a spontaneous delivery of the second viable twin.

All these cases have to be carefully monitored and delivered in a tertiary level institution with the highest level of care for both, the mother and the newborn.

Conclusions

Twin pregnancies are high-risk pregnancies accompanied with multiple complications, such as: spontaneous abortion, preterm rupture of the membranes, preterm delivery, intra-uterine death of one or both twins etc. There is no consensus about the management of twin pregnancies complicated with a preterm premature rupture of the membranes and risk of preterm delivery.

Clinicians have to think about delayed interval delivery of the second twin, after delivery of the first twin, with an aim to increase chances for survival of the second twin, especially in pregnancies less than 30 weeks of gestation. Weeks of gestation at preterm rupture of membranes and latency period from delivery of the first twin to delivery of the second twin are associated with neonatal morbidity and

mortality. Conservative approach can prove beneficial in cases with twin pregnancy and preterm premature rupture of the membranes at pregnancies less of 30 gestational weeks.

References

1. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 2008; 121: 788-801.
2. Trentacoste SV, Jean-Pierre C, Baergen R, et al. Outcomes of preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(8): 555-557.
3. Yu H, Wang X, Gao H, et al. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: a retrospective review. *Bio Science Trends* 2015; 9(1): 35-41.
4. Zajicek M, Yagel S, Ben-Ami M, et al. Outcome of Twin Pregnancies complicated by early second trimester rupture of membranes in one sac. *Twin Res Hum Genet* 2010; 13(6): 604-608.
5. Zhang J, Hamilton B, Martin J, et al. Delayed interval delivery and infant survival: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 470-6.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *J Fertil Steril* 2004; 82(1): 153-157.
7. Hsieh Y, Chang C, Tsai H.D. et al. Twin vs. Singleton Pregnancy. Clinical characteristics and latency periods in preterm premature rupture of membranes. *J Reprod Med* 1999; 44(7): 616-620.
8. Baltus T, Martin L.M. Successful delayed-interval delivery in monochorionic diamniotic twin pregnancy: A case report. *Case Rep Women's Health* 21(2018) e00093 www.elsevier.com/locate/crwh.
9. Klearhou N, Mamopoulos A, Daniilidis A, et al. Delayed interval delivery in twin pregnancy: A case report We present a case of delayed interval delivery in twins. *Hippokratia* 2007; 11(1): 44-46.
10. Yousef WS, Sabr Y. Delayed interval delivery and chorionicity. *Int Ann Med* 2018; 2(5).