Република Северна Македонија
Универзитет „Св.Кирил и Методиј"
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Бр.02- 1419/1
Дата 06.03.2024 год.
С к о п ј е

До

Член на Наставно-научниот совет

Т У К А

П О К А Н А

Врз основа на член 114 од Законот за високото образование и член 95 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје **СВИКУВАМ, VI** редовна седница на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, на ден **11.03.2024 година (понеделник)** со почеток во **13:00 часот** во Амфитеатарот во деканатот на Факултетот со следниов

Д Н Е В Е Н Р Е Д

1. Усвојување на записникот од V седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 13.02.2024 година.
2. Донесување на Одлуки за давање согласност за вршење на високообразовна дејност на факултети при УКИМ во Скопје, по дадена согласност од катедрите.
3. Донесување на Одлуки за мирување на Конкурсите за избор на лица во сите наставно-научни, научни, насловни и соработнички звања објавени од стана на Универзитет „Св. Кирил и Методиј„ во Скопје – Медицински факултет - Скопје на 02.10.2023 година, 12.10.2023 година, 18.11.2023 година, 05.12.2023 година, 05.02.2024 година и 07.02.2024 година.
4. Извештаи по рецензии.

а) ***Извештаи од комисии за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ*** *(позитивните извештаи на рецензентските комисии за оценка на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд за следните кандидати се едногласно прифатени од Советот на студиска програма од третиот циклус докторски студии)* ***за:***

1. Д-р Албулена Јашари Селмани на тема: „Епидемиолошки карактеристики на пациенти со дијабетична ретинопатија".
2. Д-р Блерим Адеми на тема: „Дијагностички вредности на серумското ниво на протеин S100β кај болеста на церебралните мали крвни садови што доведува до когнитивно нарушување".
3. Д-р Фатбардх Рамадани на тема: „Карактеристики на болестите на тиреоидната жлезда поврзани со инфекции со COVID 19 и анти-ковид вакцинации".

в) Извештаи од комисии за оцена на докторски дисертации по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Јана Нивичка Ќаева на тема: „Евалуација на ефектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација“, Билтен на УКИМ од 1299 од 15.1.2024 година, стр.231-241.

2. Д-р Бети Костадиновска Јорданоска на тема: „Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“, Билтен на УКИМ од 1299 од 15.1.2024 година, стр.245-257.

3. Д-р Елена Ристовска на тема: „Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам“, Билтен на УКИМ од 1300 од 1.2.2024 година, стр.193-203.

4. Д-р Лазар Чадиевски на тема: „Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија“, Билтен на УКИМ од 1300 од 1.2.2024 година, стр.204-216.

5. Д-р Даница Петкоска Спирова на тема: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“, Билтен на УКИМ од 1300 од 1.2.2024 година, стр.217-228.

6. Д-р Ивица Бојовски на тема: „Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“, Билтен на УКИМ од 1301 од 15.2.2024 година, стр.197-206.

7. Д-р Наташа Теовска Митревска на тема: „Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“, Билтен на УКИМ од 1301 од 15.2.2024 година, стр.207-216.

г) Извештаи од комисии за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд по јавно здравство од докторанти на Школата за докторски студии при УКИМ *(позитивните извештаи на рецензентските комисии за оценка на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд за следните кандидати се едногласно прифатени од Советот на студиска програма од третиот циклус докторски студии)* ***за:***

1. Д-р Митхат Еминовиќ на тема: „Употреба на COM-B модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на општина Тутин “.

5. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиуми, совети и комисии
   - Наставен одбор
   - Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина
   - Одбор за специјализации и субспецијализации
   - Наставно-научен колегиум за јавно здравство
   - Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство
   - Одбор за меѓународна соработка
   - Одбор за издавачка дејност

Напомена: Материјалите за седницата се достапни на <u>www.medf.ukim.edu.mk</u> се доставени на Вашата е-маил адреса (*доколку имате промена на Вашата е-маил адреса Ве молиме јавете се на тел: 3103 700*).

Д е к а н,
Проф.д-р Светозар Антовиќ

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

З А П И С Н И К

Од одржана **V** редовна седница на Наставно-научниот совет преку средствата за електронска комуникација (преку е-маил) со праќање на повратен е-маил (reply all), закажана за ден **13.02.2024** година.

Од вкупно 141 члена на Наставно-научниот совет, по предложениот дневен ред на седницата преку е-маил се изјаснија 122 членови (108 наставници и 14 студенти) и тоа: Светозар Антовиќ, Марија Вавлукис, Јулија Живадиновиќ Богдановска, Рубенс Јовановиќ, Симон Трпески, Ирена Костовска, Ники Матвеева, Билјана Бојаџиева Стојановска, Билјана Трпковска, Јасна Богданска, Даница Лабудовиќ, Лена Какашева Маженковска, Сунчица Петровска, Лидија Тодоровска, Јасмина Плунцевиќ Глигоровска, Гордана Јанкоска, Весна Котевска, Маја Јурхар Павлова, Славица Костадинова Куновска, Венјамин Мајсторов, Димче Зафиров, Јасмина Тројачанец Павловска, Круме Јаќовски, Мери Киријас, Весна Велиќ Стефановска, Моме Спасовски, Верица Попоска, Златко Јаќовски, Ана Угринска, Тања Маказлиева, Невена Маневска, Елизабета Србиновска Костовска, Христо Пејков, Лидија Попоска, Ѓулшен Селим, Билјана Герасимовска Китановска, Павлина Џекова Видимлиски, Злате Стојаноски, Александра Пивкова Вељановска, Дејан Докиќ, Деска Димитриевска, Дејан Спасовски, Лидија Петковска, Жанина Переска, Ненад Јоксимовиќ, Мери Трајковска, Владимир Андреевски, Бети Тодоровска, Снежана Марковиќ, Саша Јовановска Мишевска, Соња Бојаџиева, Аспазија Софијанова, Светлана Кочева, Силвана Наунова Тимовска, Илија Кировски, Крсто Гроздановски, Ирена Кондова Топузовска, Марија Цветановска, Гордана Китева Тренчевска, Наталија Долненец Банева, Анита Арсовска, Емилија Цветковска, Игор Петров, Димитар Боневски, Антони Новотни, Ненси Манушева, Славица Арсова Хаџи Анѓелковска, Стојан Бајрактаров, Ана Филипче, Виолета Клисаровска, Игор Стојковски, Сузана Николовска, Христина Брешковска, Реџеп Сељмани, Огнен Костовски, Ѓорѓи Трајковски, Владимир Рендевски, Александра Димовска Гавриловска, Илир Хасани, Андреја Гавриловски, Боро Џонов, Горан Кондов, Оливер Станков, Сашо Дохчев, Шабан Мемети, Васил Папестиев, Зоран Божиновски, Милан Самарџиски, Даниела Георгиева, Емилија Ѓошевска Даштевска, Јане Нетковски, Горан Димитров, Викторија Јовановска, Кристина Скепароска, Катерина Николоска, Анета Сима, Елена Џикова, Ирена Алексиоска Папестиев, Атанас Сивевски, Гордана Ристовска, Игор Спироски, Билјана Митревска, Цветанка Ѓеракароска Савевска, Татјана Макаровска Бојаџиева, Јордан Минов, Александар Петличковски, Катерина Ставриќ и Томислав Станковски, *студенти*: Јан Атанасовски, Тоше Николов, Александра Божинова, Весна Спасова, Ана Ќупева, Надица Танчева, Рита Ајдарага, Дарко Тимовски, Нина Костоска, Ана Филипче, Тома Бајрактаров, Ана Поповиќ, Георги Ставрески и Давид Дамјаноски.

Членови што не се изјасниле за седницата преку е-маил: Магдалена Богдановска Тодоровска, Александар Станков, Надица Митреска, Билјана Пргова Велјанова, Петар Јаневски, Никола Јанкуловски, Александар Чапароски, Христијан Костов, Смиља Туџарова Ѓоргова, Лазар Тодоровиќ, Никола Николовски, Миле Тантуровски, Јасминка Нанчева, *студенти*: Мелиса Дани, Драгана Занова, Пиринка Анастасова, Николина Трајаноска, Лео Спасески и Софија Костадиновска.

Материјалите за седницата на членовите на ННС им беа доставени на 09.02.2024 година.

Членовите на ННС со мнозинство гласови го прифатија предложениот дневен ред.

Членовите на ННС се изјаснуваа по следниов

Д Н Е В Е Н Р Е Д

1. Усвојување на записникот од IV седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 06.02.2024 година.
2. Информација за заклучоците во врска со Поеднечниот Колективен договор на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, донесени на седницата на Ректорската управа одржана на 08.02.2024 година.
3. Донесување на Одлука за усвојување на финансискиот план и донесување на завршните сметки (финансискиот годишен извештај) на Факултетот за 2023 година (*прилог)*.
4. Донесување на Одлука за промена на бројот на студенти запишани на студиската програма по општа медицина на англиски јазик.(*прилог предлог одлука)*
5. Донесување на одлука за давање на согласност за продолжување на работниот однос на лицата избрани во наставно-научни и научни звања кои се вработени на Медицински факултет во Скопје и кои доставиле изјава за продолжување на договорот за вработување (*прилог листа*).
6. Донесување на Одлука за утврдување на бројот на студенти кои ќе се запишат на втор циклус студии за академската 2024/2025 година и утврдување на средствата за студирање. (*прилог*).

Ад-1. Усвојување на записникот од IV *седница на Наставно-научниот совет одржана на ден* 06.02.2024 *година.*

ННС со мнозинство гласови го усвои записникот од IV седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 06.02.2024 година.

Ад-2. Информација за заклучоците во врска со Поеднечниот Колективен договор на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, донесени на седницата на Ректорската управа одржана на 08.02.2024 година.

Во врска со примената на Колективниот договор на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј„ во Скопје и зголемувањето на платите на вработените, на Ректорската управа која се одржа на ден 8.02.2024 година се донесоа Заклучоци кои беа доставени до сите членови на Наставо-научниот совет заедно со материјалите од седницата.

Ад-3. Донесување на Одлука за усвојување на финансискиот план и донесување на завршните сметки (финансискиот годишен извештај) на Факултетот за 2023 година.

ННС со мнозинство на гласови ја усвои Одлуката за усвојување на финансискиот план и донесување на завршните сметки (финансискиот годишен извештај) на Факултетот за 2023 година.

Ад-4. Донесување на Одлука за промена на бројот на студенти запишани на студиската програма по општа медицина на англиски јазик.

Наставно-научниот совет со мнозинство на гласови ја донесе следнава

О Д Л У К А
за измена на Одлуката бр. 02-5832/55 од 26.12.2023 година за утврдување на бројот на студенти кои ќе се запишат во прва година за академската 2024/2025

Член 1

Во член 1 од Одлуката за утврдување на бројот на студенти кои ќе се запишат во прва година за академската 2024/2025, бр. 02-5832/55 од 26.12.2023, во табелата во редот со наслов „ [1]Општа медицина на англиски јазик реш.бр.1409-167/3 од 15.04.2019" во колоната „Вкупно" бројот „100" се заменува со бројот „200".

Член 2

Останатиот текст од Одлуката бр. 02-5832/55 од 26.12.2023 година останува непроменет.

Член 3

Оваа Одлука влегува во сила со денот на донесувањето.

Ад-5. Донесување на одлука за давање на согласност за продолжување на работниот однос на лицата избрани во наставно-научни и научни звања кои се вработени на Медицински факултет во Скопје и кои доставиле изјава за продолжување на договорот за вработување.

ННС со мнозинство на гласови ја усвои Одлуката за давање на согласност за продолжување на работниот однос на лица избрани во наставно-научни и научни звања кои се вработени на Медицинскиот факултет во Скопје и кои доставиле изјава за продолжување на договорот за вработување на следниве лица:

1. **Проф.д-р Никола Лабачевски**
2. **Проф.д-р Владо Столевски**
3. **Проф.д-р Ирена Кондова Топузовска**
4. **Проф.д-р Емилија Велкова**

Ад-6. Донесување на Одлука за утврдување на бројот на студенти кои ќе се запишат на втор циклус студии за академската 2024/2025 година и утврдување на средствата за студирање.

Наставно-научниот совет со мнозинство на гласови ја донесе следнава

О Д Л У К А
за утврдување на бројот на студенти кои ќе се запишат на втор циклус студии за академската 2024/2025 година и висина на средства за студирање

Член 1

Се утврдува следниот број на студенти за запишување на втор циклус студии на Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скопје, Медицински факултет - Скопје, за академската 2024/2025 година за сите студиски програми од втор циклус студии и висина на средства за студирање:

Студиска програма	Траење на студиите во семестри	Бр. на студенти	Висина на средства за студирање
Клиничка логопедија реш.бр.1409-410/3 од 16.07.2019	2	50	1.150 евра во денарска противвредност
Физиотерапија во неврологија реш. бр. 08-283/6 од 30.08.2023	2	20	1.150 евра во денарска противвредност

Физиотерапија во ортопедија и хирургија реш.бр. 08-282/6 од 8.08.2023	2	20	1.150 евра во денарска противвредност
Медицинска сестра/техничар-специјалист за интензивна здравствена нега реш.бр. 08-285/4 од 25.04.2023	2	20	1.150 евра во денарска противвредност
Анестезија со реанимација реш.бр. 08-284/4 од 25.04.2023	2	20	1.150 евра во денарска противвредност
Инструментар/ка реш.бр. 08-1192/4 од 26.12.2022	2	20	1.150 евра во денарска противвредност

Член 2

Оваа одлука влегува во сила со денот на донесувањето.

Записничар
Дипл.прав. Радмила Митаноска,с.р.

Д е к а н
Проф.д-р Светозар Антовиќ, с.р.

РЕЦЕНЗИИ ЗА ЗА ОЦЕНА НА ПРЕДЛОГ-ДОКТОРСКИ ПРОЕКТ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУД ПО МЕДИЦИНА ОД ДОКТОРАНТИ НА ШКОЛАТА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ

РЕЦЕНЗИЈА ЗА ОЦЕНКА НА ПОДОБНОСТА НА ТЕМА ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Наставно-научниот совет на Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј" во Скопје, на својата II редовна седница, одржана на ден 26.12.2023 година, на предлог од Советот на трет циклус - докторски студии по медицина, а врз основа на член 73 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458 /2019 и број 458/2021 анекс) член 275 од Статутот на на Универзитетот "Св Кирил и Методиј" во Скопје (бр 425 од 28.06.2019) и член 52 од став 1 и став 2 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020) донесе одлука и формира Рецензентска комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов „ Епидемиолошки карактеристики на пациенти со дијабетична ретинопатија", на Англиски јазик "Epidemiological characteristics of patients with diabetic retinopathy", од студентот д-р Албулена Јашари Селмани, во состав:

1. Проф. Д-р Виктор Исјановска, ментор
2. Проф. Д-р Емилија Ѓошевска Даштевска, член
3. Доц. Д-р Искра Битоска, член

По разгледувањето на доставената документација и предложената тема за изработка на докторската дисертација, како и врз основа на направените согледувања и констатации, рецезентската комисија до Наставно-научниот совет го поднесува следниот:

И З В Е Ш Т А Ј

1. Мислење за кандидатот

д-р Албулена Јашари Селмани е родена на 31.05.1987 година во Приштина, Република Косово. По завршувањето на основното и средното училиште со одличен успех, се запишува на Медицинскиот факултет при Приштинскиот Универзитет. Студиите по општа медицина ги завршува во 2012година .Специјализацијата од областа на Офталмологија ја запишува во 2014 година на Универзитетскиот Клинички Центар во Косово и ја завршува во 2019 година, на специјалистичкиот испит од Комисијата е оценета со Одличен.

д-р Албулена Јашари Селмани работи како лекар специјалист офталмолог во Општата болница во Феризај, Косово.

Има реализирано професионални обуки во земјата и надвор од неа , посета на меѓународни конгреси и национални симозиуми.

Кандидатката д-р Албулена Јашари Селмани е автор и коавтор на научни публикации во домашни и меѓународни научни списанија, а има публикувано и во научни списанија со импакт фактор. Кандидатот има одлични познавања на Англискиот јазик, Германскиот и српскохрватскиот јазик како и компјутерски вештини

Постигнатите резултати од досегашниот професионален ангажман на кандидатот, д-р Албулена Јашари Селмани , во стручно-апликативната и научно-истражувачката дејност, ги потврдуваат нејзините способности за самостојна научно-истражувачка работа.

2.Мислење за предложената тема

Доставениот предлог-проект за изработка на докторската дисертација, со наслов

„ Епидемиолошки карактеристики на пациенти со дијабетична ретинопатија “, е изнесен на 20 страница и ги содржи сите потребни поглавја и елементи на едно научно истражување, вклучително: сеопфатен апстракт со клучни зборови; вовед со изнесени релевантни истражувања од полето; мотив и цели на истражувањето со изнесени цели и хипотези; материјал и методи со обработени дизајн, примерок, групи во истражувањето, мерните инструменти и предлог статистичка обработка; очекуваните резултати од истражувањето; како и листа од користената литература со соодветно избрани и коректно цитирани референци, 31 на број.

Воведот е организиран во подточки. Кандидатот првично ја истакнува важноста на разгледување на Дијабетес Мелитус како најчест здравствен проблем со сериозно влијание врз здравствените системи на глобално ниво од кое оболуваат над 537 милиони луѓе од светската популација , кои моментално страдаат од дијабетес, според IDF (Меѓународна федерација за дијабетес). Само во Косово , според ИКШПК, кај 5-7% од населението (над 120 илјади лица) се регистрира Дијабетес мелитус, од кои 70-80% имаат дијабетес тип 2, додека 20-30% имаат дијабетес тип 1. Во 2003 година, светската преваленца на дијабетес кај луѓето на возраст од 20-79 години изнесува 5,1% и се проценува дека ќе достигне 6,3%

до 2025 година. Некои од главните причини за овој растечки тренд може да се припишат на растот на бројот на населението, стареењето, урбанизацијата, преваленцата на дебелината и намалената физичка активност.

Наведените истражувања од страна на кандидатот, на тоа дека Дијабетесот е поврзан со краткорочни и долготрајни компликации, кои во многу случаи се неповратни. Една од најважните компликации на дијабетесот е дијабетичната ретинопатија, која е специфична компликација на дијабетес тип 1 и 2. Оваа компликација предизвикува илјадници луѓе да ослепуваат годишно. Ризикот од слепило од дијабетична ретинопатија кај луѓето со дијабетес е 29 пати поголем отколку кај оние без дијабетес. Во развиените земји, очните болести поврзани со дијабетес се пријавени како главна причина за слепило кај возрасни помлади од 75 години.

Според литературата кандидатот наведува дека Дијабетична ретинопатија (исто така: ретинопатски дијабетес) е болест на мрежницата на окото предизвикана од дијабетес мелитус. Зголеменото оштетување на малите крвни садови (микроангиопатија) предизвикува оштетување на мрежницата што на почетокот останува незабележано и на крајот може да доведе до слепило. Дијабетичната микроангиопатија влијае на мрежницата на ран и специфичен начин. Појавата на еволуција врз болеста и метаболичката контрола. Дијабетичната микроангиопатија во мрежницата покажува специфични промени како што се чести или тврди ексудати на микро-аневризма, интраретинални микро-хеморагии, вени со мониста и интраретинални микроваскуларни аномалии.

Дијабетичната ретинопатија (ДР) е една од најизнемоштените долгорочни микроваскуларни компликации на ДМ и е најчеста причина за слепило кај луѓето на работоспособна возраст ширум светот. Се проценува дека 34,6% од лицата со дијабетес на возраст >40 години имаат ДР и 10,2% имаат ретинопатија опасна по видот. Според Меѓународниот систем за клиничка класификација за дијабетична ретинопатија, ДР е пролиферативен или непролиферативен, според присуството или отсуството на бројни абнормални ретинални крвни садови. Кај ДМ тип 2, макуларниот едем, кој може да ги придружува и пролиферативните и непролиферативните промени, е важна причина за оштетување на видот.

Кандидатот истакнува дека Дијабетичната ретинопатија може да доведе до други сериозни заболувања на очите:

- Дијабетичен макуларен едем (ДМЕ). Со текот на времето, околу 1 од 15 луѓе со дијабетес ќе развијат ДМЕ. DME се случува кога крвните садови во мрежницата испуштаат течност во макулата (дел од мрежницата потребен за остар, централен вид). Ова предизвикува заматен вид.
- Неоваскуларен глауком. Дијабетичната ретинопатија може да предизвика абнормални крвни садови да растат надвор од мрежницата и да го блокираат истекувањето на течноста од окото. Ова предизвикува еден вид глауком(група очни болести кои можат да предизвикаат губење на видот и слепило).ж
- Одлепување на мрежницата. Дијабетичната ретинопатија може да предизвика формирање на лузни во задниот дел на окото. Кога лузните ја повлекуваат вашата мрежница од задниот дел на окото, тоа се нарекува влечно одлепување на мрежницата.

Кандидатот посебно ги истакнува варијабилните епидемиолошки фактори на глобално ниво, инциденцата на болеста на глобално ниво, го потенцира системскиот преглед во 2010 година каде се наведува 3,63 милиони луѓе ширум светот страдаат од умерено и тешко губење на видот поради ДР и нејзините поврзани последици, утврдено е дека преваленцата на оштетување на видот и слепило поради ДР е во нагорен тренд, иако вкупната преваленца на оштетување на видот и слепило се намалува. Наодите од прегледите на пресек студии во Европа , Југоисточна Азија и Океанија , покажуваат дека ДР е петта најчеста причина за умерено и тешко губење на видот и слепило, зад причините како што се некорегирана рефрактивна грешка , катаракта, макуларна дегенерација и глауком. Во Африка, ДР е шестата најчеста причина за оштетување на видот и слепило, зад горенаведените состојби и трахома. Според литературата во САД, 25-годишната кумулативна инциденца на оштетување на видот и тешко оштетување на видот е 13 и 3%, соодветно. Во Обединетото Кралство, покажаа дека во 2008 до 2010 година, ДР учествуваше со 6,1–8,3 % во оштетување на видот. Епидемиолошка и молекуларна генетика студија за дијабетична ретинопатија Санкара Нетралаја (SN-DREAMS) кај дијабетес тип 2, преваленцата на оштетување на видот и слепило беше 4 и 0,1%.

Во воведот кандидатката пишува за патофизиологијата на заболувањето, главните патишта кои водат до развој на дијабетска ретинопатија опасни по видот како ретинална исхемија (макуларен едем), зголемена васкуларна пропустливост, последици од ретинална исхемија (ретинална неоваскуларизација, крвавење во стаклестото тело, влечење на мрежницата, неоваскуларен глауком) Пишува за симптомите во раната фаза и подоцнешните фази на болеста, третманот, ја дава обимно и ETDRS класификација на дијабетична ретинопатија.
Мотивот на кандидатот за изработка на предлог-проектот за докторски труд произлегува од фактот што во изминатите години се следи зголемена инцинденца на дијабетичната ретинопатија, а истовремено и дијабетес мелитус во Косово. Кандидатот посочува дека особено недостасуваат информации во однос на застапеноста, факторите на ризик и програми за превенција , епидемиологијата на дијабетичната ретинопатија

Главна цел на трудот е да се истражат типовите на дијабетична ретинопатија, како и нивниот ефект врз сериозноста на визуелните слики на мрежницата, како и корелацијата со факторите на ризик за васкуларни заболувања.
Според поставениот истражувачки проблем, кандидатката поставува три хипотези кои очекува дека ќе се потврдат или отфрлат. Предложените хипотези ја формираат основата за испитување на односи и придонесуваат за подобро разбирање на епидемиологијата, патогенезата и управувањето со дијабетичната ретинопатија.
Следното поглавје од пријавата за изработка на докторската дисертација се однесува на предвидената методологија на истражувањето. Предлог проектот ќе претставува студија на пресек. Студијата ќе опфати вкупно 100 пациенти кои се јавуваат на Клиниката за офталмологија со поплаки за заматен вид и губење на видот . Овие пациенти ќе бидат селектирани последователно во текот на периодот на студијата, а нивната медицинска евиденција ќе биде прегледана за да се потврди дијагнозата на дијабетична ретинопатија. Студијата ќе се спроведува во период од шест месеци.

Податоците за оваа студија ќе се собираат преку комбинација на преглед на медицинско досие и директен преглед на пациентот. Ќе се користи стандардизиран формулар за собирање податоци за да се соберат релевантни информации од медицинската евиденција на вклучените пациенти. Собраните податоци ќе вклучуваат демографски карактеристики, медицинска историја (вклучувајќи времетраење и контрола на дијабетес) и офталмолошки наоди (вклучувајќи ја острината на видот, ретинален преглед и знаци на дијабетична

ретинопатија). Кандидатката наведува дека сите вклучени пациенти ќе бидат подложени на сеопфатен офталмолошки преглед. Испитувањето ќе вклучува проценка на визуелната острина со помош на Снеленова табела, мерење на интраокуларниот притисок со помош на тонометрија и проширен преглед на дно за да се оцени мрежницата и да се идентификуваат какви било знаци на дијабетична ретинопатија. Тежината на ретинопатија ќе биде оценета според воспоставените системи на класификација, како што е Студијата за ран третман за дијабетична ретинопатија (ETDRS) или Меѓународната скала за сериозност на клиничка дијабетична ретинопатија.

Ќе се се собираат податоци за проценка на видот од хипергликемично оштетување на мрежницата, типот на дијабетична ретинопатија со ОСТ (оптичка кохерентна томографија) која докажува присуство на макуларен едем или не, евалуација на едемот преку фундоскопски преглед, како и пациенти третирани со лекови или интравитреални инјекции со Avastin (Бевацизумаб). Ќе се испитуваат и факторите на ризик како времетраење на ДМ, став за дијабетес, бременост, хипертензија, хиперлипидемија, нефропатија, дебелина, анемија, националност, религија, пушење, операција на катаракта, возраста, полот, гликозата во крвта на гладно, вкупниот серумски холестерол, серумските триглицериди и HbA1c с и др.

Во текот на истражувањето ќе се формираат две групи, едната со компликации, другата без , секоја група ќе формира подгрупи (4 подгрупи) т.е. РД без компликации со макуларен едем/ со макуларен едем и РД со компликации со макуларен едем/без макуларен едем.

Од студијата ќе се исклучат пациенти помлади од 40 години, пациенти со катаракта матура (зрела катаракта), која се однесува на напредна фаза на катаракта каде што леќата на окото станува целосно матна, пациенти со хемофталмус, што е состојба која се карактеризира со крварење во окото, пациенти со повреда/ траума на окото, што укажува на лица кои доживеале физичко оштетување или повреда на окото.

Податоците кои ќе се добијат од истражувањето, ќе бидат статистички обработени со статистичката програма SPSS за Windows 23.0. Категориските променливи ќе се изразат како проценти на структура, а континуираните променливи ќе се изразуваат како средна вредност +/- SD, врз основа на дистрибуција на променливите податоци варијабли. и приказ на проценти на структура. Податоците ќе бидат табеларно и графички прикажани.

Статистичката значајност на разликите ќе бидат одредена со двостраниот Student's t тест за споредбите помеѓу две групи, Хи—квадрат. Во случај на на не нормална распределба на податоците ќе се користат соодветни непараметарски тестови . Ќе се користи логистичката регресија. Разликите ќе се сметаа за статистички значајни за $p \leq 0,05$.

Кандидатката очекува резултатите од истражувањето да понудат податоци од интерес за научноистражувачката и практична работа во областа на офталмологија поточно за дијабетичната ретинопатија во Косово. Од студијата се очекува да се усогласи со наодите од претходните истражувања кои идентификуваа позитивна корелација помеѓу повисоките нивоа на хипергликемија и зголемената сериозност на оштетувањето на видот во мрежницата. Анализата на податоците веројатно би открила постепено и постојано зголемување на сериозноста на оштетувањето на видот на мрежницата како што се зголемуваат нивоата на хипергликемија. Овој тренд би ја поддржал хипотезата дека хипергликемијата игра улога во прогресијата на дијабетичната ретинопатија

Докторската дисертација најверојатно ќе забележи и релативно висока инциденца на макуларен едем кај учесниците во студијата , факторите на ризик асоцирани со дијабетичната ретинопатија во Косово. Кандидатката наведува дека оваа дисертација ќе да фрли светлина и на потенцијалните фактори на ризик, клинички карактеристики, епидемиолошките обележја кај лица со дијабетична ретинопатија. Разбирањето на овие фактори може да помогне во рано откривање, интервенција и развој на ефективни стратегии за третман за да се спречи или минимизира губењето на видот кај погодените лица.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на анализата на поднесената документација и пријава за изработка на докторската дисертација, актуелноста на темата и процената на нејзината подобност, како и познавањето на способноста на кандидатот за стручна и научна работа, комисијата дава мислење дека поднесената пријава од кандидатот, д-р Албулена Јашари Селмани, за изработка на докторската дистертација на тема „ Епидемиолошки карактеристики на пациенти со дијабетична ретинопатија “, според својата актуелност, поставените цели,

изборот на материјалот и методологијата на истражувањето како и очекуваните резултати, во целост ги исполнува критериумите за изработка на самостоен научен труд.

Врз основа на горенаведеното, комисијата позитивно го оценува предлогот и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, да ја прифати предложената тема за изработка на докторската дисертација од кандидатот, д-р Албулена Јашари Селмани, и да овозможи понатамошна реализација на истражувањето и изработка на овој труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

1. Проф. Д-р Виктор Исјановска, ментор
2. Проф. Д-р Емилија Ѓошевска Даштевска, член
3. Доц. Д-р Искра Битоска, член

ДО НАСТАВНО-НАУЧНИОТ СОВЕТ НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТОТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" СКОПЈЕ

РЕЦЕНЗИЈА

за оцена на пријавена тема со предлог-доктроски проект за изработка на докторски труд со наслов: ”Дијагностички вредности на серумското ниво на протеин S100β кај болеста на церебралните мали крвни садови што доведува до когнитивно нарушување“, од студентот на трет циклус-докторски студии д-р Блерим Адеми

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата I редовна седница одржана на 06.11.2023 година, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект во состав: Проф. д-р Светлана Цековска, Проф. д-р Арбен Таравари и Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска.

По разгледување на приложената документација и предложената тема за изработка на докторски труд, Рецезентската комисија до Научно-наставниот совет го поднесува следниов:

И З В Е Ш Т А Ј

Оцена на предложената тема за изработка на докторска дисертација

Во пријавата за изработка на докторска дисертација на тема ”Дијагностички вредности на серумското ниво на протеин S100β кај болеста на церебралните мали крвни садови што доведува до когнитивно нарушување“ од асс. Д-р Блерим Адеми, јасно и концизно се објаснети воведот, мотивот и целите за изработка на студијата, методот на работа со пациентите кои ќе бидат вклучени во истражувањето, статистичката анализа на податоците, очекуваните резултати од истражувањето и користената литература.

Во **воведниот** дел кандидатот дава дефиниција на васкуларното когнитивно оштетување (ВКО) кое претставува една од главните пречки за здраво стареење и намален квалитет на животот кај постарите луѓе во индустријализираниот свет. Потенцира дека со зголемувањето на возраста се очекува намалување на одредени когнитивни способности, но кај некои поединци, сепак, намалената когнитивна функција напредува над очекуваниот когнитивен пад поврзан со возраста што резултира со дијагноза на благо когнитивно оштетување (БКО) или деменција. Се нагласува дека одржувањето на когнитивното здравје и превенцијата на деменцијата кај постарите возрасни е научен и јавно здравствен приоритет. Авторот го објаснува значењето на церебралните крвни садови за испорака на многу важни супстанции за мозокот како што се хранливи материи и кислород, кои се неопходни за невронскиот оксидативен метаболизам на енергетските материи. Дополнително се потенцира дека и без присуство на ризик фактори, васкуларното стареење доведува до хронична церебрална хипоперфузија (ХЦХ) која индуцира фенотипски промени во мозокот и го прави мозокот поранлив на болести. Задржувајќи се на ризик факторите, авторот ја посочува артериската хипертензија (АТ), којашто е дефинирана како систолен крвен притисок ≥ 140 mmHg или дијастолен крвен притисок ≥ 90 mmH, како потенцијално најчест модифицирачки ризик фактор.

Кандидатот наведува дека АТ претставува потенцијално важен механизам преку кој може да се спречат или да се одложат когнитивните нарушувања поврзани со возраста. За тоа говорат резултатите од повеќе епидемиолошки студии кои покажуваат дека зголемениот крвен притисок во 4-та и 5-та деценија од животот , особено нетретирана хипертензија, го зголемува ризикот за когнитивно оштетување 20-30 години подоцна. Хипертензијата кај поединците во нивните 70-ти години во овие студии е идентификувана како ризик фактор за БКО, состојба на суптилен когнитивен пад, за којашто се верува дека претходи на почетокот на деменцијата.

Понатаму кандидатот се задржува на болеста на малите крвни садови (БМКС), состојба поврзана со возраста, којашто го поттикнува БКО. Наведува дека БМКС претставува серија на клинички, имиџинг и патолошки синдроми кои настануваат од различни причини, што доведува до намален церебрален крвен проток, оштетена церебрална авторегулација и зголемена пропусливост на крвно-мозочната бариера (КМБ). Се наведува податок дека БМКС предизвикува до 45% од деменцијата и околу 20% од сите мозочни удари во светот, 25% исхемични (или лакунарни мозочни удари), при што околу 20% од тие пациенти остануваат нефункционални. Исто така објаснува дека БМКС може да се визуелизира рутински со компјутеризирана томографија (КТМ) и магнетна резонанца (МРИ) на мозокот.

Кандидатот во продолжение става акцент на неодамна предложениот термин од страна на невролозите означен како „вкупен резултат на БМКС”, којшто го сочинуваат четири визуелни биомаркери на БМКС: хиперинтензитет на бела маса (ХБМ), лакунарни инфаркти, проширени периваскуларни простори (ППП) и мозочни микрокрварења (ММК) преку кои се проценува севкупната тежина на БМКС. Вкупниот резултат н БМКС визуелно се оценува на скала од 0 до 4, на тој начин што поен се доделува на секој од следниве биомаркери: присуство на лакуни (лакуна е мала шуплина исполнета со течност што се смета дека го означува заздравениот стадиум на мал субкортикален инфаркт), присуство на ММК (мали кружни или овални области кои се фокуси на минати хеморагии како резултат на БМКС предизивикани од артериолосклероза или амилоидна церебрална ангиопатија), умерен до тежок ППП (периваскуларните простори се продолжување на субарахноидалните простори што ги опкружуваат церебралните микросадови, се поврзуваат со зголемен ризик од намалена когнитивна функција) и умерена до тешка ХБМ (многу чест наод на МРИ на мозокот кај пациенти со хипертензија над 65 годишна возраст и се поврзува со значително когнитивно оштетување).

Во продолжение следат информации во врска со еден биохемиски маркер, а тоа е протеинот S100β, којшто е протеин од фамилијата на протеини S100β и припаѓа на групата на кисели протеини коишто можат да се поврзат со калциумот и да влијаат на различни клеточни одговори. Овој протеин може да се ослободи екстрацелуларно при што неговото плазматско ниво се смета како маркер за оштетување на мозокот. Авторот потенцира дека протеинот S100β интрацелуларно регулира многу активности како што е трансдукција на сигналот и исто така интерферира со клеточната пролиферација, преживување и диференцијација. Кога пропусливоста на крвно мозочната бариера

(КМБ) е значително зголемена поради оштетување на одделни нервни клетки или под различни патолошки состојби, нивоата на протеинот S100β во плазмата се зголемува.

Во продолжение кандидатот особено детално објаснува што опфаќа терминот васкуларно когнитивно оштетување (БКО), потенцирајќи дека БКО е неодамнешен препознаен ентитет предизвикан претежно од цереброваскуларни болести. Вклучува цел спектар на когнитивни нарушувања, од благо когнитивно нарушување (БКН) до васкуларна деменција предизвикана од васкуларна исхемична или хеморагична етиологија и васкуларни фактори сами или во комбинација со невродегенерација и Алцхајмерова болест (АБ).

Мотив за изработка на студијата

Релативната оскудност на употребата на биохемиски маркери за рана дијагноза, следење на когнитивното оштетување, е мотив за изработка на студијата. Кандидатот потенцира дека когнитивното нарушување е еден од главните предизвици на јавното здравје на денешницата и дека е постигнат голем напредок во разбирањето на БМКС. Но, сепак сепак сеуште постојат многу дилеми за поврзаноста меѓу серумското ниво на одредени биомаркери, како што е протеинот S100β со когнитивнта дисфункција кај пациенти со БМКС. Затоа кандидатот ја истакнува потребата за проценка на раната дијагностичката вредност на биохемиските маркери, конкретно посочувајќи го протеинот S100β кај БМКС.

Со оглед на тоа што досега е докажано дека когнитивното оштетување е поврзано со протеинот S100β кај неколку болести, вклучувајќи благи трауматски повреди на мозокот и Паркинсоновата болест, кандидатот смета дека е логично да се претпостави дека протеинот S100β е поврзан со оштетување на когнитивните функции кај пациенти со БМКС. Според кандидатот резултатите од оваа студија би придонеле за согледување на клиничкото значење од одредувањето на серумското ниво на протеинот S100β во дијагностицирањето и следењето на когнитивната дисфункција кај пациентите со БМКС.

Цели на студијата

Целите на студијата се јасно и концизно дефинирани:

1. Да се евалуира поврзаноста меѓу серумското ниво на протеинот S100β и когнитивната дисфункција кај пациенти со болест на церебралните мали крвни садови;

2. Да се евалуира вредноста на серумското ниво на протеинот S100β во предикција на когнитивната дисфункција кај пациенти со болест на церебралните мали крвни садови и

3. Да се анализира влијанието на клиничките и биохемиските параметри врз когнитивната дисфункција кај пациентите во сите три групи: група испитаници со дијагностицирана БМКС со благо когнитивно нарушување, група на испитаници со БМКС со умерено и тешко когнитивно нарушување и контролна група испитаници без БМКС и когнитивни испади.

Материјал и методи

Во студијата којашто е дизајнирана како case-control студија ќе бидат опфатени најмалку 60 пациенти со и без когнитивно оштетување на возраст над 60 години. Можните кандидати ќе бидат вклучени во студијата врз основа на клиничките истории и амбулантските прегледи од дата базата на податоци на ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија-Скопје во периодот од јануари 2022 година до декември 2024 година, дијагностицирани со когнитивно нарушување. Пациентите ќе бидат поканети на преглед за реевалуација и спроведување на потребните испитувања. Сите пациенти ќе пополнат информирана согласност одобрена од етичкиот комитет при Медицинскиот факултет во Скопје.

Како единствен инклузионен критериум е вклучување во студијата на пациенти над 60 годишна возраст со или без когнитивна дисфункција. Кандидатот наведува повеќе ексклузиони критериуми, односно испитаници кои нема да бидат вклучени во студијата. Тоа се: пациенти кои имале интракранијални тумори; пациенти со мултиплекс склероза; пациенти кои биле зависни од алкохол, наркотици и други психијатриски дроги; пациенти кои имале тешка дисфункција на срцето, црниот дроб, бубрезите, хематопоетскиот систем и тироидната жлезда; пациенти кои имале очигледни визуелни и аудитивни нарушувања или не успеале да ги завршат поврзаните невропсихолошки тестови; пациенти со Алцхајмерова болест, пациенти кои страдале од оштетување на когнитивниот систем поради други болести, вклучувајќи тумори, инфекции, интоксикација, метаболички болести (како што е инсуфициенција на внес на витамин Б12 и фолна киселина) и пациенти со тешка депресија и шизофренија.

Испитаниците вклучени во студијата ќе бидат групирани во три групи: група испитаници со дијагностицирана БМКС со благо когнитивно нарушување, група на испитаници со БМКС со умерено и тешко когнитивно нарушување и како трета група ќе биде контролната група испитаници без БМКС и когнитивни испади. БМКС кај сите испитаници ќе се дијагностицира врз основа на направена магнетна резонанца на мозокот, додека когнитивната функција ќе се проценува со невропсихолошко тестирање со Mini-mental state examination (MMCE) и Addenbrooke's cognitive examination (ACE-III). MMSE е тест за проценка на шест области на менталните способности, вклучувајќи: ориентација во време и место (препознавање на датумот и местото кадешто се наоѓа), внимание/концентрација, краткорочна меморија (потсетување), јазични вештини, визуелно-просторни способности (визуелни и просторни односи меѓу објектите), способност за разбирање и следење на упатствата. Највисоката оценка што може да се постигне е 30 поени. Врз основа на постигнатиот резултат, односно бројот на поени ќе се направи поделбата на когнитивното нарушување: нормална когниција со 27-30 поени, благо когнитивно нарушување со 21-26 поени, умерено когнитивно нарушување со 10-20 поени и тешко когнитивно нарушување со 0-9 поени. Вториот тест кој ќе се користи (ACE-III) се состои од 19 активности, од кои пет од нив ги тестираат следните когнитивни домени: внимание, меморија, флуентност, јазик и визуелно-просторна обработка. Највисоката оценка што може да се постигне е 100 поени. Резултатот од 88 и повеќе се смета за нормален, под 83 е абнормален, додека пак меѓу 83 и 87 е неубедлив.

За потребите на студијата е направена дата база за собирање на податоци за секој испитаник, којашто ќе опфаќа: клинички податоци и биохемиски параметри, вклучувајќи возраст, пол, ниво на образование, Индекс на телесна маса (ИТМ), амбулантски измерен крвен притисок, серумското ниво на протеинот S100β и на параметрите од липидниот статус.

На денот на тестирањето на когнитивната функција, од секој испитаник вклучен во студијата ќе биде земена венска крв (5 mL). Потоа примероците на крв ќе се чуваат во ладилник на 4°C два часа, по што ќе се центрифугираат 10 минути на 3000 вртежи во минута. По одвојување на серумот, истиот ќе се складира во серумски епрувети (изработени од поливинил хлорид) и ќе чуваат на температура од -20 °C. За одредување на серумската концентрација на протеинот S100β ќе биде користен enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Параметрите од липидниот статус ќе бидат одредени со користење на стандардни биохемиски спектрофотометриски методи.

Статистичката анализа ќе биде спроведена со користење на Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), верзија 21.0. Добиените резултати ќе бидат статистички обработени со дескриптивна статистика, а за одредување на значајноста на разликите во нивото на анализираните параметри меѓу групите, ќе бидат користени тестови за независни примероци. За одредување на корелацијата меѓу серумското ниво на протеинот S100β и когнитивната дисфункција кај различните групи пациенти ќе се користи Pearson-овиот коефициент на корелација. Логистичката регресиона анализа ќе биде користена за анализа на факторите на ризик за когнитивнта дисфункција. Предиктивната вредност на маркерот S100β за дијагноза на когнитивната дисфункција ќе биде утврдена со изработка на ROC (receiver operating characteristic) крива.

Очекувани резултати

Се очекува студијата да даде одговор на неколку прашања кои се формулирани како цели на истражувањето.

1. Да се утврди поврзаност меѓу серумското ниво на протеинот S100β и когнитивната дисфункција кај пациенти со болест на церебралните мали крвни садови;

2. Да се потврди предиктивната вредност на маркерот S100β за рано откривање на когнитивната дисфункција кај пациенти со болест на церебралните мали крвни садови;

3. Се очекува дека резултатите од одредувањето на серумското ниво на протеинот S100β, како маркер за когнитивно нарушување, кое е последица на БМКС, ќе придонесат за спроведување на ран соодветен третман и спречување на понатамошното прогредирање на болеста.

Литература

Литературата која е користена соодветствува на проблематиката која се обработува во предложената тема за изработка на докторски труд и содржи 31 референци, кои се актуелни, односно референци кои се однесуваат на трудови објавени во последните пет години. Сите референци се коректно цитирани и ги покриваат областите од интерес.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на структурата на приложениот материјал, методолошкиот пристап, јасни и актуелни цели, комисијата смета дека предлог-докторскиот проект за изработка на докторска дисертација под наслов ”Дијагностички вредности на серумското ниво на протеин S100β кај болеста на церебралните мали крвни садови што доведува до когнитивно нарушување“ од д-р Блерим Адеми, е солидно подготвен, има научно-истражувачки карактер и е подобен за реализација. Резултатите од оваа дисертација покрај научна би имале и клиничка вредност во рано откривање на когнитивната дисфункција кај пациенти со болест на церебралните мали крвни садови.

Комисијата за оценка на подобноста на предлог-докторскиот проект за изработка на докторска дисертација во состав: проф. д-р Светлана Цековска, проф.д-р Арбен Таравари и Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска оцени и заклучи дека содржината на доставениот материјал ги задоволува пропозициите за изготвување на докторска дисертација и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, да ја прифати предложената тема и да спроведе понатамошна постапка.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Светлана Цековска

2. Проф. д-р Арбен Таравари

3. Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска

23.01.2024, Скопје

РЕЦЕНЗИЈА
за оцена на пријавена тема со предлог- докторски проект за изработка на докторски труд

Наставно-научниот совет на својата **II** работна седница, одржана на ден **26.12.2023** година, а по предлог на Советот на III циклус – докторски студии донесе

О Д Л У К А

за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд

се формира Комисија за оцена на тема за изработка на докторска дисертација од **д- р Фатбардх Рамадани** под наслов:

"Карактеристики на болестите на тиреоидната жлезда поврзани со инфекции со COVID 19 и анти-ковид вакцинации" во состав:

1. Проф. д-р Деска Димитриевска

2. Проф. д-р Снежана Марковиќ

3. Проф. д-р Славица Шубевска Стратрова

По разгледување на доставената документација и предложената тема за изработка на докторска дисертација, како и врз основа на направените согледувања и консултации, Рецензентската комисија го поднесува следниов:

И З В Е Ш Т А Ј

Оцена на предложената тема за докторска дисертација

Докторантот одбрал за тема интересна и актуелна проблематика. Бројните секвели од Ковид пандемијата и нивната поврзаност со болестите на тиреоидната жлезда претставуваат се поактуелен проблем. Поврзаноста на

заболувањата на тиреоидната жлезда (нивните карактеристики, како влошување и тераписки одговор) со Ковид инфекција или анти Ковид вакцини е од посебен интерес на клиничарите.

Во ***Воведот*** докторантот укажува дека Ковид 19 е респираторен синдром кој може да напредува до синдром на акутен респираторен дистрес, мултиорганска дисфункција и на крајот смрт. И покрај тоа што се смета за респираторна болест, познато е дека може да бидат засегнати и други органи и системи, вклучително и тиреоидната жлезда. Повеќето видови на корона вирус што ги инфицираат луѓето предизвикуваат блага респираторна болест, сепак, SARS-KoV-2 предизвикува сериозна болест. Најчестите симптоми вклучуваат треска, диспнеа, болки во грлото, инсомнија, диспепсија, замор и може да напредуваат во пнеумонија, синдром на акутен респираторен дистрес и дисфункција на повеке органи. Генетскиот материјал на SARS-KoV-2 е едноверижна РНК, а вирусот се состои од сферични честички, обвиткана со дијаметар од приближно 120nm.

И покрај тоа што првично беше опишано како респираторно заболување, со текот на времето беше забележано дека и други органи и системи може да бидат афектирани со ковид 19, како што се кардиоваскуларниот систем, централниот нервен систем, бубрезите, црниот дроб. Ендокриниот систем е исто така засегнат од Ковид 19, вклучувајќи ги панкреасот, надбубрежните жлезди, тестисите, репродуктивниот тракт, паратиреоидните и тиреоидната жлезда. Покрај тоа ендокрино-метаболните нарушувања како што се дијабетес мелитус и обезноста, се многу поврзани со тешки форми на болеста.

Не е изненадувачки што ендокриниот систем може да биде засегнат од SARS-KoV-2 бидејки и хипоталамусот и хипофизата, кои ја регулираат функцијата на повеќето ендокрини жлезди, имаат експресија на ензимот ACE2, главниот протеин на кој се врзува вирусот за да влезе во клетката на домакинот. ACE2 е трансмембрански протеин со активност на карбоксипептидаза, кој го раскинува ангиотензин 1 до ангиотензин 1-9 и ангиотензин 2 до ангиотензин 1-7. Вирусната обвивка содржи шилест гликопротеин, кој комуницира со ACE2, со висока специфичност и афинитет, што придонесува за висока преносливост и заразност на SARS-KoV-2. Потоа, честичката на вирусот влегува во клетката со ендоцитоза или со фузија на вирусната обвивка со клеточната мембрана. Спајк протеинот не е расцепен, така што ензимската активност на ACE2 не е релевантна за влезот на вирусот во клетката на домакинот.

Покрај хипоталамусот и хипофизата, и тиреоидната жлезда исто така поседува ACE2 и може да биде директно засегната од Ковид 19. Тиреоидната жлезда е одговорна за секреција на тиреоидни хормони: прохормонот тетрајодотиронин (T4) и активниот хормон тријодтиронин (T3). Всушност околу 90% од циркулирачкиот T3 кај луѓето се произведува со периферна конверзија на T4 во T3, од ензими наречени дејодинази. T3 и некои од неговите метаболити се главните регулатори на базалната метаболичка стапка со ефекти врз централниот нервен систем, кардиоваскуларниот, респираторниот и мускулно-скелетниот систем.

Тиреоидните хормони (ТН), до одреден степен го регулираат и имунолошкиот систем. Веќе е докажано дека тиреоидните хормони имаат влијание на имунолошкиот систем, и дека Th го модулираат специфичниот имунолошки одговор, вклучувајки го и целуларниот имунолошки одговор, активноста на природните клетки убијци, антивирусното дејство на интерферонот и пролиферацијата на Т и Б лимфоцити. Кај здрави субјекти постои позитивна корелација помеѓу нивото на тиреоидни хормони во серум и воспалителните маркери, моноцитно-активираната IL-6 експресија, процентот на мемориските Т клетки, количината на природните Т клетки убијци, и нивото на меморија CD3+/CD4+/CD45RO+ T helper клетки. Од друга страна, серумските тиреоидни хормони се во негативна корелација со смртта на лимфоцитите и со односот на нивните: цитотоксични CD3+/CD8+/CD45RO+ мемориски Т клетки.

Овие податоци сугерираат дека, тиреоидните хормони го стимулираат имунолошкиот систем адекватно да регира на инфекција. Иако веке е докажано дека хипотиреоидизмот и хипертиреоидизмот имаат спротивни ефекти врз некои параметри на имунолошкиот одговор, нема докази дека пациентите со слабо контролирани нарушувања на тиреоидната жлезда се поподложни на вирусни инфекции. Сепак, со оглед на улогата на тиреоидните хормони врз имунолошкиот систем, веројатно е дека пациентите со неконтролирана дисфункција на тиреоидната жлезда може да бидат изложени на поголем ризик од компликации при инфекции. Генерално хипотиреоидизмот има тенденција да го наруши активирањето на имунолошкиот систем, додека хипертиреоидизмот резултира со активирање на имунолошкиот одговор. Функцијата на тиреоидната жлезда може да има влијание во прогнозата на Ковид 19 и обратно, Ковид 19 може да има влијание врз функцијата на тиреотната жлезда. Всушност, детектирана е абнормална функција на тиреоидеа за време на инфекција со SARS-KoV-2 или дури неколку недели по нејзиното решавање. Документирани се различни нарушувања на функцијата на тиреодна жлезда кај пациенти со Ковид 19, вклучувајки синдром на не-тиреоидна болест (NTIS), субакутен тиреоидитис (SAT), тиреотоксикоза и хипотиреоидизам. Иако причинско-последична поврзаност помеѓу инфекцијата и појавата на дисфункција на тиреоидеа сеуште не е доволно разјаснета, овие извештаи предизвикуваат интерес за промените во функцијата на тиреоидната жлезда кај пациентите кои прележале Ковид 19.

Само три месеци по почетокот на пандемијата, првиот извештај за изменети тиреоидни хормони кај пациенти со Ковид 19, беше претставен во ретроспективна анализа на 274 случаи со Ковид 19 во регионот на Вухан. Авторите открија дека серумските нивоа на fT3 и TSH биле значително намалени кај починатите пациенти во споредба со опоравените пациенти, иако намалувањето на TSH сеуште било во рамките на нормалниот опсег. Слични опсервации беа реферирани во неколку други трудови, иако инциденцата на намалени нивоа на fT3 и NITS варираше во голема мера, веројатно како резултат на огромните разлики во тежината на болеста на групата вклучена во секоја студија. Во студија со 50 пациенти дијагностицирани со умерен до тежок Ковид 19, без претходна историја на болест на тиреоидна жлезда, Чен и сор пријавиле изменета функција на тиреоидеа кај повеке од 60% од пациентите.

Нискиот TSH, со или без пониски од нормала вредности на fT3 беа најчестите промени пронајдени кај овие пациенти. Интересно, нивоата на TSH и fT3 беа пониски кај пациенти со Ковид 19 во споредба со здрава популација и пациенти со пнеумонија без Ковид 19, што сугерира дека овие клинички обсервации може да бидат карактеристични за инфекцијата SARS-CoV-2. Во друга студија, Џанг и сор. реферираат за нарушување на функцијата на тиреоидната жлезда кај 28% од 71 пациент со Ковид 19, кои вклучуваат главно NITS (48%) и субклинички хипотиреоидизам (28%). NITS беше пронајден и кај повеке од 25% од Ковид 19 во друга кинеска група и неговото појавување беше поврзано со воспаление и сериозност на болеста. Во мај 2020 година, италијански извештај за случај го обезбеди првиот случај на субакутен тироидитис потенцијално поврзан со претходна блага инфекција со Ковид 19. Студијата THYRCOV ретроспективно ја евалуираше функцијата на тироидната жлезда кај група од 287 пациенти хоспитализирани за Ковид 19 во единиците за неинтензивна нега и откри дека тиреотоксикозата е нарушување на тироидната жлезда со повисока преваленца. Вирусните инфекции се сметаат за главен фактор во патогенезата на автоимуните болести на тироидната жлезда и веќе е пријавена врска помеѓу инфекцијата со SARS-CoV-2 и тироидитисот Хашимото и Грејвсовата болест. Интересен е податокот дека морфолошките промени на тироидната жлезда опстојуваат дури и по решавањето на СОВИД-19.

Бројни студии покажуваат развој на болест на тироидната жлезда, особено тироидитис, по администрацијата на вакцините против Ковид 19. Во моментов, повеќе од 30 статии известуваат за податоци за почетокот на субакутен тиреоидит (SAT) по вакцината против COVID-19. Оваа врска се чини поприсутна кај жените и главните симптоми се болка во вратот, палпитации, замор, треска и губење на тежината. Пациентите речиси секогаш имале тиреотоксикоза и покачени серумски воспалителни маркери. Првиот механизам предложен за објаснување на врската помеѓу вакцинацијата против Ковид 19 и болеста на тироидната жлезда е автоимуниот/воспалителен синдром индуциран од адјуванси (ASIA). Но, исто така, веќе е докажано дека антителата против протеините SARS-CoV-2 би можеле вкрстено да реагираат со ткивни антигени, вклучително и тироидна пероксидаза (TPO). Со оглед на можната врска на SAT со вирусните патогени, може да се очекува дека оваа патологија може да се појави и како доцна компликација на COVID-19. Во литературата има извештаи за случаи на SAT кои развиле пост-COVID-19 инфекција, па дури и по вакцините против COVID-19. Се наметнува прашањето за можните ефекти на пандемијата со Ковид 19 врз класичните карактеристики на SAT со споредување на клиничките, лабораториските, ултрасонографските и последователните карактеристики на SAT пациентите пред, за време и после пандемијата.

Мотивот за истражување произлегува од потребата за дефинирање на поврзаноста на Ковид пандемијата со зголемениот број на пациенти со болести на тиреоидната жлезда. Бројните секвели од Ковид пандемијата и нивната поврзаност со болестите на тиреоидната жлезда претставуваат се поактуелен проблем. Поврзаноста на заболувањата на тиреоидната жлезда (нивните карактеристики, како влошување и тераписки одговор) со Ковид инфекција

или анти Ковид вакцини е од посебен интерес на клиничарите кои секојневно се соочуваат со овој проблем.

Цели на истражувањето се :

- Да се одреди фреквенцијата на болести на тиреоидената жлезда кај пациентите кои прележале Ковид 19.

- Да се одреди фреквенцијата на болести на тиреоидената жлезда кај пациентите кои примиле вакцина против Ковид 19.

- Да се одреди тежината на болеста пред и после Ковид 19/вакцина против Ковид 19.

- Кај пациентите кои имале пореметување на тиреоидната функција пред пандемијата да се одреди стапката на корелација помеѓу тераписката доза пред и после Ковид 19.

- Да се одреди поврзаноста на IgG за SARS CoV-2 со карактеристиките на болестите на тиреоидната жлезда.

- Крајната цел е да се искористат податоците од студијата за унапредување на менаџирањето на болните со болести на тиреоидната жлезда и да се олесни донесувањето на одлуки за избор на најсоодветна терапија.

Во поднесокот детално е прикажана ***методологијата на истражувањето*** кое ќе биде изведено како студија на пресек ("cross-sectional study") со ретроспективен и проспективен пристап. Во студијата ќе бидат вклучени пациенти над 18 години, третирани во ЈЗУ Општа болница Феризај и ПЗУ Поликлиника Зека од Феризај, Косово поради дијагностицирана немалигна болест на тиреоидната жлезда. Планирано е да бидат вклучени 150 пациенти. Обезбедено е одобрение за отпочнување на студијата од Етичката комисија на Косово. Сите пациенти ќе потпишат информирана согласност.

Ќе се анализираат параметрите од медицинската историја на болните, патохистолошкиот, имунохистохемискиот и наодот од молекуларна дијагностика на биоптичен материјал (од примарниот тумор) и клеточен блок, биохемиски анализи и цитологија од плеврален излив.

Инструмент за прибирање на податоците ќе претставува специјално изготвен прашалник изготвен според потребите на студијата.

Ке се направат и анализираат следните параметри:

- Демографски карактеристики, пушачки статус, ЕХО на тиреоидна жлезда, биохемиски анализи, имунолошки параметри.
- Параметрите добиени од историја на болеста,
  - податок за прележан Ковид 19, време и тежина на болеста
  - Податок за примена вакцина против Ковид 19, време и тип на вакцина.
- Кај секој пациент ќе биде извршен ултрасонографски преглед на тиреоидната жлезда со курвилинеарна, конвексна нискофреквентна ултразвучна сонда, според стандардната методологија, со цел визуелизирање и морфолошка дескрипсија на тиреоидната жлездав.

• Кај секој пациент ке биде земена крв за Биохемиски лабораториски анализи. Ќе вклучат анализа на:

- FT4 TSH, Anti TPO, Anti Tg.
- Имунолошки анализи (IgG за SARS CoV-2)

Собраните податоци ќе бидат вчитани во база на податоци во програмот Microsoft Excel. Добиените податоци ќе се обработуваат со дескриптивни и аналитички методи преку статистичката програма S SPSS for windows 26.0.

Резултатите ќе бидат табеларно и графички прикажани. Сите статистички анализи ќе бидат направени при ниво на статистичка сигнификантност од пет проценти (p <0 .05).

Ќе бидат применети следните статистички методи:

1. Кај сериите со атрибутивни белези ќе бидат одредувани проценти на структура (%);

1.1 Разликите во анализираните параметри помеѓу групите ќе бидат тестирани со примена на Pearson Chi-Square / Monte Carlo Sig. (2-sided) / (p) и Fisher's Exact тест / Monte Carlo Sig. (2-sided) / (p);

2. Кај сериите со нумерички белези, ќе биде изработена дескриптивна статистика (Mean ☐Std.Dev.; ☐95,00%CI; minimum, maximum);

2.1 Дистрибуцијата на податоците ќе биде тестирана со: Kolmogorov-Smirnov тест; Lilliefors тестт; Shapiro-Wilks тест (p);

2.2 Разликите помеѓу две групи ќе бидат тестирани со t – тест за независни примероци (t/p) и Mann-Whitney U тест (Z/p), во зависност од дистрибуцијата на податоците;

Од ***резултатите*** од оваа студија се очекува да се потврди дека кај пациентите кои прележале Ковид 19, како и оние кои примиле вакцина, зголемена е фрекфенцијата на болести на тиреоидната жлезда. Студијата треба да покаже какви се долготрајните секвели на тиреоидната жлезда од SARS CoV-2.

Во ***Литературата*** коректно се цитирани 75 референци публицирани во последниве години.

З А К Л У Ч О К

Врз основа на биографските податоци на докторандот, солидната концепција и структура на докторската дисертација, прикажаниот методолошки пристап и актуелноста на темата, Комисијата за оцена на тема за изработка на докторска “Карактеристики на болестите на тиреоидната жлезда

поврзани со инфекции со COVID 19 и анти-ковид вакцинации” ја оценува како солидно подготвена и подобна за реализација. Резултатите од оваа дисертација, покрај научна, би имале и значајна клиничка вредност во терапевтскиот приод и следењето на пациентите со болести на тиреоидната жлезда.

Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет да ја прифати предложената тема за докторска дисертација и предлогот да го проследи во понатамошна процедура.

Скопје, 03.01.2024 г.

Рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Деска Димитриевска
2. Проф. д-р Снежана Марковиќ
3. Проф. д-р Славица Шубевска Стратрова

РЕЦЕНЗИИ ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКИ ДИСЕРТАЦИИИ ПО МЕДИЦИНА ОД ДОКТОРАНТИ НА ШКОЛАТА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФЕКТИТЕ НА АНТИ-ВЕГФ ТРЕТМАНОТ ВРЗ МОРФОЛОШКИТЕ И ФУНКЦИОНАЛНИ ПАРАМЕТРИ КАЈ ВЛАЖНАТА ФОРМА НА МАКУЛАРНА ДЕГЕНЕРАЦИЈА“ ОД Д-Р ЈАНА НИВИЧКА ЌАЕВА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ

ВО СКОПЈЕ

Врз основа на член 73 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник број 458/2019 и број 458/2021 – Анекс), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019 г.), член 91 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020) и член 61 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 245/2013), Наставно-научниот совет на својата I редовна седница, одржана на ден 6.11.2023 година, а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката д-р Јана Нивичка Ќаева со наслов: „Евалуација на ефектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај влажната форма на макуларна дегенерација“ во состав: проф. д-р Весна Димовска Јорданова (претседател), проф. д-р Дејан Докиќ (ментор), проф. д-р Милена Голубовиќ (член), проф. д-р Милица Ивановска (член) и проф. д-р Анита Арсовска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

И З В Е Ш Т А Ј

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Јана Нивичка Ќаева, со наслов: „Евалуација на афектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај влажната форма на макуларна дегенерација“, содржи 128 страници компјутерски обработен текст во фонт Ariel, со 1,5 проред, големина на букви 12, 159 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги и интернет-ресурси. Трудот е структуриран во 8 глави, и тоа: Вовед, Мотив и цели на докторскиот труд, Материјали и методи, Статистичка анализа, Резултати, Дискусија, Заклучок и Литература. Текстот е збогатен со повеќе од 20 табели, 8 графикони и 5 слики, а деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Првата глава од докторската дисертација започнува со вовед кој е правилно структуриран и започнува со дефинирање на сенилната макуларна дегенерација како болест која во развиените земји е главна причина за загуба на централниот вид. Понатаму, се надоврзува дефиницијата на ова офталмолошко заболување како стекнато, постепено, прогресивно заболување на ретината кое доведува до промени и нарушувања на централниот вид каде што неуродегенеративниот процес започнува на ниво на комплексот Брухова мембрана/хориокапиларис и комплекс на фоторецептори/и клетки на ретинален пигментен епител, retinal pigment epithelium (RPE). Во однос на класификација на промените кај ова заболување, посочени се двете широкоприфатени класификациони шеми во клиничката дијагностика на AMD, кои се базираат врз наодот на друзи и/или пигментни промени во вид на хиперпигментации или атрофија на пигментниот епител, додека пак понатамошно врз основа на локализираност, состав и тип друзите се поделени на: **базални ламинарни депозити** – сместени меѓу RPE и базална мембрана, изградени од богат липиден грануларен материјал и колагени влакна и **базални линеарни депозити** – по должината на внатрешноста на базалната мембрана сочинети од фосфолопидни везикули и гранули богати со калциум и аденозин дифосфат (ADP). Во делот на симптоматологија по видот опишано е постепено прогресивно или пак нагло акутно намалување на видната острина кај пациентите. Историски првиот опис на неоваскуларните форми, neovascular age related macular degeneration (NV ARMD), го дава Gass во 1967 година. Неколку години подоцна ја покажува поврзаноста на друзите и неоваскуларната сенилна дегенерација на макула, во 1970 година во својот прв атлас се осврнува на географските регии на атрофија. Blair во 1976 го дава и описот на географската атрофија на ретиналниот пигментен епител, retinal pigment epithelium (RPE), што се јавува кај „сенилна макуларна дегенерација“, кој е впрочем првиот назив за макуларна дегенерација поврзана со возраст, (age macular degeneration, or age related macular degeneration). Во делот на застапеност се споменува Framingham Eye Study како најдобра дата на податоци за инциденцата на ARMD. Епидемиолошки 8,7 % при наод на слепило кај офталмолошките заболувања отпаѓаат на макуларната дегенерација. На глобално ниво, 2015, е рангирана како 4-та најчеста причина за слепило, а 3-та за помало или поголемо намалување на видот. Дадени се и проценки за 2020 година – 189 милиони жители со оваа болест, и 2040 со бројка очекувана од 288 милиони жители на светско ниво. Процентуално е дадена застапеност на порастот на оваа промена кој е поврзан со возраста. Имено, се јавува кај повозрасни жители, над 65-та година, со најголема инциденца на застапеност над 80-та со 15 %. Во делот на патофизиологија на болеста, опишани се трите хипотези за настанување на промените, и тоа: улогата на ретиналниот

пигментен епител (РПЕ), генетика и инфламаторната компонента. Во историјатот на болеста како примарен наод се опишани друзите кај сувата форма на АРМД, кои се прекурзор за развој на важна АРМД. Во наредниот дел се опишани и дадени класификациони критериуми на двете основни форми на АРМД, и тоа: Според интернационалната класификација на заболувања, International Classification of Diseases, (ICD): **сува, неваскуларна форма** (Dry-Sicca AMD), на која отпаѓаат 85-90 % од случаите и која најчесто не доведува до посериозно оштетување во видната функција, и **влажна, неоваскуларна** (Wet-Exudative AMD) која опфаќа 10-15 % од пациентите со ARMD, но има голем ризик за тешко нарушување и/или загуба на видот. Наведени се и класификации врз основа на клиничкиот наод на очното дно според Универзитетот Бирминген во Алабама, (ALSTAR) Study, AREDS студијата, Age-Related Eye Disease Study, Интернационалната студиска група, (International ARM Study Group). Во засебен дел посебен осврт е даден на влажната макуларна сенилна дегенерација, каде што се опишани морфолошките карактеристики и каде што е напомнато создавањето на неоваскулани крвни садови, кои се основна одлика на оваа форма на АРМД. Набројани се основните заеднички карактеристики кај ексудативни AMD, и тоа: Пропуштање на течност и серумски компоненти како резултат на нарушена хемато-окуларна бариера, наод на ретинална течност, липидни или (цврсти) ексудати, субретинален хиперрефлектирачки материјал. Во делот на дијагностика даден е опис на дијагностичките методи во утврдување на АРМД. Тоа се фундускопскиот, односно офталмоскопскиот преглед кој се изведува по пат на директна или индиректна офталмоскопија и биомикроскопија со примена на лупи за преглед на задниот очен сегмент. Флуоресцин фундус ангиографија, fundus fluorescein angiography, (FFA), Индоцианин грин ангиографија, indocyanin green angiography, (ICGA), аутофлуоресценција, со посебен осврт, објаснување и историјат на методата на оптичка кохерентна томографија на задниот сегмент на окото, optical coherence tomography, (OCT), која е основна дијагностичка метода и метода за следење на влезот и во текот на третманот на пациентите во нашата судија. Еволутивниот процес на оптичка кохерентна томографија започнува во 1971 година со предложениот концепт за „гледање во внатрешноста на ткивата“. Таа дава целосна квантитативна и квалитативна морфолошка анализа на дегенеративните и ексудативни карактеристики кај влажни макуларни дегенерации, со можност за нивно следење in vivo. Заедно со оваа метода, како надополнување и метода која е неопходна за детектирање на неоваскуларните комплекси, е и методата на безконтрасна ОЦТ ангиографија. Мрежите од внатрешните кон надворешните слоеви гледани со OCTA in vivo може да се визуелизаираат и поделат на: капиларна мрежа во слојот нервни влакна, nerve fiber layer vascular plexus (NFLVP), површната капиларна мрежа, superficial vascular plexus (SVP), средишна капиларна мрежа, intermediate capillary plexus, (ICP), длабока капиларна мрежа, deep capillary plexus, (DCP). Во делот на биомаркери или параметрите кои ја карактеризираат влажната форма на АРМД даден е детален опис на секој ретинален биомаркер поединечно. Во окуларните биомаркери спаѓаат: Централна ретинална дебелина, central retinal thikness - (CRT), субретинална течност, subretinal fluid-(SRF), интаретинална течност, хиперефлективни фокални зони, (hyperreflective foci), тубуларни структури на надворешната ретина, (outer retinal tabulation), субретинален хиперефлективен материјал и фиброзна лузна, (subretinal hyperreflective material-SRHM and fibrous scarring), одлепување на ретиналниот пигментен епител, (pigment epithelial detachment-PED), атрофија на ретинален пигментен епител, (retinal pigment epithelial atrophy), дебелина на хороидеа, (chroidal thikness), витромакуларен сооднос, vitreomacular interface (vitreaomacular adherence-VMA or vitreomacular detachment-VMD). Во делот на биомаркери, кои не се поврзани со ОЦТ анализа, се наведени серолошки и генетски, инфламаторни и останати неофталмолошки

бимаркери. Во терапија на ова заболување зборуваме за употребата на антиангиогени агенси, нивниот историјат на развој. Набројани се видовите на препарати кои се користат за третман, начинот на апликација кој е трансклерален интравитреален каде што се инјектира самиот медикамент и како делува на промените на отокот, како и на неоваскуларниот комплекс. Факторот на раст претставува протеинска молекула која поттикнува низа клеточни процеси, како: миграција, пролиферација и диференцијација. Клеточната хипоксија е стимулатор за ослободување и активирање на (VEGF-A) протеин кој се врзува за (VEGFR-2) лоциран на ендотелните клетки, со што започнува процес на ангиогенеза. Во 1948 година Michaelson го опишува процесот на неоваскуларизација на ретината и ја поставува хипотезата за постоечки таканаречен („Factor X“), одговорен за ангиогенезата во услови на хипоксија на ткивото (Michaelson, 1948). Понатамошните студии сугерираат на тоа дека („Factorot X“) е всушност клеточно ослободениот ендотелиелен фактор на раст, (VEGF). (Senger и сор., 1983, Ferrara and Henzel, 1989, Aiello и сор., 1994, Miller и сор., 1997, Tolentino и сор., 2002). Ferrera и сор.,го развиваат првото моноклонално anti-VEGF-A антитело bevacizumab кое во 2004 година добива одобрување во третман на канцерогени болести од страна на асоцијацијата за прехрамбени продукти и лекови, FDA (food and drug association). Важноста на VEGF-A кај создавање на новоформирани крвни садови во офталмолошката гранка официјално е потврдена во 1994 година. Од останатите препарати се споменуваат и aflibercept, brolucizumab, pegabtanib. Кај нас единствен регистриран и одобрен за употреба медикамент за третман на влажните макуларни дегенерации поврзани со возраст е aflibercept. Препаратот е регистриран на лекови при МАЛМЕД на 4.1.2019 година.

Втората глава на докторската дисертација ги анализира **дизајнот на студијата**, накратко е опишано дека станува збор за проспективано обзервациона кохортна студија.

Во **третата глава** се објаснети **предметот**, **мотивот** и **целите** на студијата. Предмет на студијата е испитувањето на влијанието на ретиналните морфолошки биомаркери врз одговорот на анти-ВЕГФ третманот, како и нивното влијание врз функционалните параметри кај пациентите со овој тип на заболување. Мотивот произлегува од големата бројка на пациенти со наод на АРМД и потребата од навремено дијагностицирање и следење, со што ќе се овозможи времено отпочнување со лекување и сочувување и/или одржување на стабилна видна острина. Во целите на студијата главна цел ни е анализата на биомаркерите со помош на ОЦТ на задниот сегмент на окото. Кватнитативна и квалитативна анлиза на: ретиналната дебелина, ексудацијата и нејзината локализација, неоваскуларната мрежа и топографска анатомска локализација, субретиналниот хиперрефлектирачки материјал, дегенеративни цисти и тубулации, соодносот на витреално тело со макула. Преку анализата на промените на овие параметри при третманот со анти-ВЕГФ произлегува и втората цел, а тоа е утврдување на постоење на разлики во режимот на анти-ВЕГФ третманот во субгрупите на пациенти и нивната значајност определена согласно со проценката на промените на морфолошките и функционални параметри. Понатамошно е утврдување на корелации помеѓу испитуваните морфолошките и функционални параметри и утврдување на време до губиток на течност и евентуалните предиктивни фактори.

Во **четвртата глава** на докторската дисертација се презентирани **материјалот и методите** кои се примениле во истражувањето.

Испитувањето е спроведено на Универзитетската клиника за очни болести во Скопје, во период на времетраење од една година од влезот на пациентот во студијата. Испитувањето ќе се изведе по добивање на одобрение од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје и Клиниката

за очни болести во Скопје. Станува збор за проспективна кохортна студија. Во студијата се вклучени 80 очи кои имаат утврдена, дијагностицирана влажна форма на макуларна дегенерација поврзана со возраст. Сите пациенти се претходно не третирани, новодијагностицирани пациенти со nAMD со присутна, развиена хороидална неоваскуларна мрежа choroidal neovascularization (CNV) и намалена видна острина. Во студијата главен инклузионен критериум е наод на влажна АМД која се манифестира преку присуство на течност во некој или во сите компартменти на ретината визуелизирана на ОЦТ томограмот, како и наод на видлива новосоздадена неоваскуларна мрежа. Во останатите инклузиони критериуми влегуваат и: најдобро коригирана видна острина >20/200 по (Snellen) и возраст (пациенти над 60 год.). Ексклузиони критериуми за третман се: дијабетична пролиферативна ретинопатија, пациенти со катаракта, васкуларни оклузии, високи миопии, неконтролиран глауком, оптичка неуропатија, матурна катаракта, увеални реакции, ретинални дистрофии, хеморагии во витреално тело, аблации на ретината, неможност за воспоставување на комуникација (ментална ретардација) и/или одредени психијатриски заболувања, пациенти кои не се придржуваат до претходно утврдениот режим на третирање, хронична системска терапија со кортикостероидни препарати, претходна зрачна или хемотерапија, кардиоваскуларни заболувања (постинтервентна кардилолошка процедура, како и манифестна симптоматологија), неконтролирана хипертензија. Во третманот на пациентите со влажна АМД се употребува препаратот aflibercept. Медикаментот се администрира инравитреално по претходно локално аплицирање на анестетик во вид на капки. Во дадената согласност за учество во студијата за секој пациент посебно е отворена папка со податоци за историја, третман и тек на болеста и таа се внесува во датата на податоци. Податоците се собирани и чувани од страна на главниот испитувач. Снимањето и следењето на пациентите е исклучиво на апаратот на DRI OCT Triton, Swept Sourse Optical Coherence Tomography (OCT). Ќе бидат направени OCT-снимки и безконтрасна ангиографија на двете очи во зоната на macula lutea. Препаратот aflibercept се дава по т.н. режим на treat and extend treatment или (T&E). T&E како режим овозможува индивидуализирање на третманот, намалување на бројката на посети и апликации кај пациентите, а со самото тоа намалување и на можноста на компликации. Важно е да се напомене дека ваквиот режим дава можност на промени во интервалот на третман врз основа на активноста на болеста и анатомските промени на ретината. Лекувањето се започнува со иницијални 3 дози на оптоварување, кои се даваат со растојание од 4 недели меѓу себе (3-месечни последователни апликации на лекот) (IVT-AFL 2mg). При секоја месечна контрола, кај првите тримесечни апликации, кај секој пациент се утврдуваат:

- најдобро коригираната видна острина (BCVA)+IOP (висина на интраокуларниот притисок)
- OCTA+BCVA ќе се направи на влез во студијата при првата посета каде што добиениот наод е почетната, односно базалната вредност и

OCTA+BCVA на 3-тата контрола, при што се добиваат податоци за раниот одговор од третманот. По 8 недели од третата доза пациентите ја примаат 4-тата доза на aflibercept. И при оваа посета се прави контролна OCTA+BCVA, а врз основа на наодот (активност или неактивност на болеста), воспоставивме понатамошен режим на дозирање прилагоден на потребите за секој пациент со понатамошни контроли на пациентите. Доколку се утврди активност на болеста, се продолжува со 5-тата апликација на препаратот на интервал од 8 недели. При утврдување на неактивност на болеста се оди на продолжување на интервалот на апликации за уште 2 или уште 4 недели. По 5-тата доза на aflibercept, врз

основа на дадени критериуми за третман се оди на режим на одржување, продолжување или скратување на интервалот на апликации на лекот.

Во делот на поделба на групи:

Пациентите на почетокот на студијата до 5 месеци, 20 недели претставуваат единствена кохорта. По 20-та недела од почетокот на третманот, односно по примање на 4-тата доза на лекот, во зависност од активноста на болеста, се делат на две групи:

Група 1А (оние со активна болест на 5-тата апликација): кај оваа група на пациенти лекот се администрира по режим на одржување на секои 8 недели по иницијалните 3-месечни дози, сè до 12-тиот месец на излез од студијата.

Група 1Б (оние со неактивна болест на 5-тата апликација): кај оваа група на пациенти лекот се администрира по режим на продолжување на интервалот за +2 до +4 недели, сè до 12-тиот месец на излез од студијата.

Група 1В (оние кои не покажале подобрување на 5-тата апликација): дозирањето кај оваа група на пациенти е по режим на скратување на интервалот на апликации за -2 до -4 недели, до 12-тиот месец на излез од студијата.

Во **петтата глава** е објаснета е **статистичката анализа** на податоците добиени од истражувањето. За статистичка обработка на податоците добиени во текот на истражувањето беше направена база на податоци во статистичкиот програм SPSS 21,0. З

Категориските варијабли беа прикажани со апсолутни и релативни броеви, а за опишување на квантитативните варијабли се користеше дескриптивна статистика (просек и стандардна девијација).

За споредување на анализираните варијабли меѓу испитуваната и контролната група беше користен Student–t–test. За споредба на (0, 12,16, 28, 38 и 52-та недела) беше користен Paired sample test, Fisher exact test.

За испитување на категориски варијабли беше користен x2 test и McNeamar test. Како статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p<0,05$.

Во **шестата глава** на докторската дисертација се прикажани **резултатите од истражувањето,** кои во почетокот покажуваат споредба на демографските податоци. Студијата траеше 1 година – од февруари 2021 до февруари 2022, и вкупно беа вклучени 86 пациенти, од кои 78 ја завршија студијата. Во рамки на испитуваните групи, 47, односно 60,3 % беа жени, додека 31 беа мажи – 39,7 %. Хиперлипидемија беше присутна кај 56 % од испитаниците. Хиперхолестеремија кај 57,7 % од испитаниците. Зголемени вредности на триглицериди беа забележани кај 53 % од испитаниците. Зголемени вредности на крвниот притисок се забележаа кај 64,1 % од

испитаниците. Во однос на ретиналните маркери: тубулации беа присутни кај 18 % од испитаниците, а отсутни кај 82 %. Деструкција на елипсоидната зона беше присутен наод кај вкупно 11 пациенти или 9 %. Кај 10 (12,8 %) беше локализирана во пределот на фиброзната промена на ретината, додека кај 1 (1,3 %) наодот беше без присуство на формирана фибротична промена на ретината, по број на аплицирани дози најголем дел од испитаниците имаа по 6, односно 8 дози (25,6 %) додека 7 дози примија 16,7 %,10 дози примија 12,8 % , 8,3 % примија 9 дози, додека најмалку испитаници имаше со 11 дози 2,6 % и 5 дози 1,3 %, Во однос на типот на мрежа, најголем дел од испитаниците беа со наод на Тип 1 (38,5 %), 2 (32,1 %) и 4 (25,6 %), додека Тип 3 беа само 3,8 %. Направивме споредбена анализа на просечната BCVA по 12 месеци од третманот, со BCVA пред почеток на третманот. BCVA12 е статистички значајно поголема од BCVA0 (p=0.001). Направивме споредба на SRF, FVPED, PED, BCVA на 0 месец со секој понатамошен пресек на 12-та, 16-та, 28-ма, 38-ма и 52-ра недела. Кај сите овие параметри добивме статистички значајна разлика. Вредноста на IRF ја изразивме квантитативно. Во 12-тата недела од студијата IRF е присутен кај 29/78 испитаници или кај 37 %. Параметарот на CST го изразивме квантитативно со мерката на µm и направивме компарација на вредностите на 0-та и на 12-ти месец. На контролата на 3-тиот месец тубулации се присутни кај 14/78 или кај (18 %) проценти од третираните очи. Кај 67 пациенти или (86 %) проценти од 78 нема деструкција на ЕЗ на 12 недела од студијата. Типови на CNV мрежи на 3-тиот месец се следниве: Тип 1 – 38 %,Тип 2 – 32 %,Тип 3 – 4 %, Тип 4 – 26 %. SRF на 3-тиот месец е присутен кај 70/78 или 89 % испитаници. FVEPD на влез во студијата 47/78 или 60 % додека на 3-ти месец изнесува 55/78 или 70 %. Локација на FVEPD на 3 месеци кај 23 % во регија на фовеа, 26 % парафовеа, 21 % перифовеално, 28 % немаат наод (ресорбиран депозитен материјал). PED на влез во студијата се сретнува кај 47/78 или 60 % а на 3-тиот месец е присутен кај 69 % проценти. SHRM на влез во студијата 47/78 или 60 % а на 3 месеци е присутен 46/78 или 58 %. SHRM граница кај 42 % проценти нема, 51 % има граница, 7 % има нејасна ограниченост. SHRM со DLS на влез во студијата има 47/78 или 60 % а на 3-ти месец 28/78 или 35 %. SHRM со хиперрефлектирачки фоси има како наод кај 47/78 или 60 % на 0-та месец, додека на 3 месеци има кај 23/78 или 29 %. Тубулации на 6 месеци има кај 18 %. ЕЗ деструкција на 6 месеци нема кај 85 %, со фиброза има кај 12 %, без фиброзна промена во регијата има кај 3 %. Типови на мережи на 6 месеци, тип 1 38 %, тип 2 32 %,тип 3 4 % , тип 4 25 %. IRF е присутен 37 % на 6 месеци. FVEPD присутен е кај 71 %. FVEPD локација 23% фовеа, 26 % парафовеано, 21 % перифовеално, нема кај 28 %. PED присутен е кај 16 %. SHRM на 6 месеци е присутен кај 33 %. SHRM локација 24 % фовеа, 10 % парафовеално,5 перифовеално, нема наод кај 60 %. SHRM ширина нема 66 % (ресорбиран SHRM), 32 % под 1500 и 2 % над 1500µm ширина на протегање. SHRM граница нема кај 66 % има кај 18 %, нејасна кај 16 %. SHRM/DLS има на 23 %. На 6 месеци хиперрефлектирачки фоси има кај 24 %. На 6 месеци SHRM рефлективност нема кај 64 %, RNFL изодензна кај 7 %, изодензна на ONL кај 16 % и измеѓу кај 11 %. Ја споредивме просечната BCVA

52 по 52 недели од третманот со BCVA пред почеток на третманот. BCVA 52 е статистички значајно поголема од BCVA0 (p=0.001). CNV тип 1 на 12 месеци се сретна кај 38 %. Тип 2 кај 32 %, Тип 3 кај 3 % и Тип 4 кај 27 %. IRF не е присутен кај 62 % од испитаниците на 12 месеци. SHRM граница нема кај 42 %, има кај 51 % и нејасна кај 7 %. SHRM/DLS нема кај 50/78 или кај 64 %, додека има кај 36 % на крај од студијата. SHRM фоси нема кај 70 % од испитаниците, а има кај 28 %. SRF е присутен кај 20 % од испитаниците на крај од студијата. IRF е присутен кај 16 % од испитаниците на 12-тиот месец од почеток на студијата. FVPED на 12 месец е присутен кај 34/78 (43 %), додека го нема кај 57 %. FVPED на 12-тиот месец е локализиран 16 % фовеално, 16 % парафовеално, 11 перифовеално и нема (повлечен наод) кај 55 %. PED не е присутен кај 73/78 (93 %) на последната контрола. SHRM нема кај 63/78 (80 %) од испитаниците на 12 месеци, а има кај 20 %. SHRM локација на 12-тиот месец кај 58/78 нема кај 74 %, 15/78 во фовеа 19 %, кај 6 % е наодот парафовеално. SHRM граница нема кај 78 %, има кај 5 % и нејасна граница кај 16 %. SHRM/DLS е присутен кај 19/78 пациенти или кај 24 % од испитаниците. Фоси во 12-тиот месец од студијата не се сретнуваат кај 56/78 (71 %), а кај 29 % има присутни фоси. Кај 56/78 на 12-тиот месец од почеток на студијата нема рефлективност, или кај 71 %, е изодензна на RNFL кај 1 %, изодензна на ONL кај 4 % и измеѓу кај 23 %. Тубулации нема кај 61/78 или кај 78 % од пациенти на 1 година од влез во студијата. EZ деструкција на 52 нема кај 61/78 или кај 78 % ,кај 14/78 е со фиброза во регија кај 17 %, додека без фиброза во регија се среќава кај 5 %. Лузна е присутна кај 16 од 78 испитаници, или кај 20 %.

Во **седмата глава** на докторската дисертација, во обемната **дискусија**, кандидатката ги коментира резултатите од сопственото истражување кои се концизно и јасно објаснети. Добиените резултати истовремено ги споредува со веќе објавени резултати во литературата од таа област. Дискусијата ја започнавме со опис на секој параметар. Секој параметар кој беше дел од нашата студија го споредивме со светски студии, од каде што црпевме заклучоци кои параметри одат во прилог на нашата хипотеза, а кои не, односно кои се позитивни, а кои негативни предиктори во третманот на ова заболување. Централната ретинална дебелина како квантитативен параметар се одредува со помош на методата на оптичка кохерентна томографија на задниот очен сегмент. Ретиналната дебелина е вредност пресметана од внатрешната лимитна мембрана до ретиналниот пигментен епител/брухова мембрана на ретината. Централната субфовеална дебелина ја споредивме во видната острина, пред и на крајот од третманот. Просечната почетна CST на влез на студијата се движи од 229.00 до 518.00µm со средна вредност од 303.8974µm. На излез на 52-рата недела таа изнесува од 64.20190 до 94.92630 со средна вредност од 79.56410µm. Споредено со вредностите по BCVA, од почетокот до крајот на третманот имаме пад на вредноста на CST за 224.3333µm и пораст по вредностите на BCVA за 6 бројки по Snellen-ov оптотип. Во студијата CATT, на почетокот, 82 % од пациентите имале течност што ја зафаќа фовеата, а 30 % имале течност во сите

три ретинални компартменти (IRF, SRF или суб-RPE течност). Субретиналната течност е најзастапена на почетокот (82 %), проследено со IRF (75 %) и потоа под-RPE (49 %). CRT како параметар е компаративно анализирана и во студиите: PrONTO, HAWK/HARIER, WIEV1/2 HARBOR, LUCAS, TREX-AMD и TREND. Во првичните испитувања (на пр.: PrONTO, PIER и SAILOR) и во поновите испитувања (на пример, ATLAS, TREND и HAWK/HARRIER), дебелината на мрежницата се користи како 1 крајна точка на ефикасност на третманот. При следењето и третманот во нашата студија се доби статистички значајна вредност на промената на CRT и подобрувањето/влошувањето на BCVA, особено по 3-тиот месец од започнување со третманот. На 6-тиот и на 12-тиот месец не се доби статистички значајна разлика. **Субретиналната течност (SRF),** е единствениот имиџинг биомаркер, односно единствениот „патолошки" морфолошки параметар кој константно е асоциран со позитивен ефект по видната острина. Волуменот на **SRF** на влез во нашата студија кај групата испитаници се движи во рамки на средните вредности на висина од 2044.00µm и широчина од 3685.00µm или средна вредност од 1278355.00µm. BCVA е 3.95 по Snellen оптотип. На првиот пресек на 12-та недела по примени тримесечни апликации на (2mg aflibercept), SRF е со вредности од 762.00µm и 2541.00µm со средна вредност од 485507.00µm. BCVA на 12-та недела е 6.90. На овој пресек добивме вредности на волумен кои се за 792.848 µm повисоки во однос на вредноста пред започнување со третманот, но добивме пораст на видната острина од 2.95. Дополнително, како предиктор, го испитавме и **IRF** на почеток на студијата и на крај од студијата, и добивме дека при влез на студијата итраретинален флуид имаме кај 29 од 78 пациенти или кај 37 % од пациентите, додека по 1 година од третманот IRF се среќава кај 13 од 78 испитаници, односно кај 16 %. На 1-вата година од третманот кај нашите пациенти дојде до намалување на присуството на IRF од 411µm во висина до 1,382µm во широчина на протегање на промената. При компарација на BCVA на 0-та од 3.95 и BCVA од .90 на 52-ра недела добивме пораст на видната острина за 5.05 по Snellen оптотип. На крајот од третманот, за интраретиналниот флуид добивме податок дека намалувањето на неговото присуство во пределот на фовеата кај третираните пациенти е во позитивна корелација со порастот и придобивките по крајната најдобро искоригирана видна острина. За разлика од нашите добиени резултати, присуството на овој параметар во студиите во светот често е поврзано со лоша видна острина. Во студијата на CATT, очите со IRF имале полош наод по VA споредбено со очи без наод на IRF. • Од останатите ретинални параметри, односно ретинална течност го изанализиравме и серозниот PED. **PED** е присутен кај 34 пациенти пред почеток на лекувањето, додека е отсутен кај сите останати. Од 34 очи на почетокот, во 12-тата недела кај 20 очи дојде до ресорпција на течноста, додека пак кај пациентите каде што не се сретна на почетокот не се јави ни во текот на лекувањето на 12-тата контролна недела. Серозен PED на 0-тата недела е присутен кај 47 очи. Неговата висина и ширина се движат од 2472.00µm до 3808µm со средна вредност од 1469888.00.µm На 12-тата недела неговите вредности изнесуваат од 1992.00µm и 3318.00µm со средна вредност

од 696780.00µm. На првиот пресек имаме наод на намален волумен на течноста под ретиналниот пигментен епител по 3 примени дози на (2mg aflibercept).VA се подобри за 2.95. На 52-рата недела или на излез на студијата имаме пад на висината и широчината со вредности од 98.00µm и 562.00µm и средна вредност од 36024.00µm, како и повторен пораст на BCVA од 0.90. Кај нашите пациенти во нашата студија, PED како самостоен наод е позитивен предиктор по видната острина, исто така, според погореизнесените вредности, добивме и позитивен одговор на овој параметар на anti-VEGF третманот. Хипер**рефлектирачкиот материјал HRM**, е утврден дијагностички мониторинг биомаркер за CNV кај nAMD промените. Утврдена е поврзаноста на HRM со пропуштањето кај активните CNV, особено со субретинална CNV-мрежа. **SHRM** на влез на нашата студијата е присутен наод кај 47 испитаници (58 %) проценти. Фовеална локализација на наодот на 0-та имаме кај 13 очи, парафовеално, (површина од 0,24mm) кај 12 очи и перифовелано кај 2, додека кај 20 отсуствува како почетен параметар. На 6-тиот месец локацијата на SHRM е фовеално кај 29 очи, парафовеално кај 8 очи и перифовелано кај 4 очи, а кај 47 отсуствува наодот. На 12-тиот месец SHRM фовеално е кај 28 очи, парафовелано кај 18 и перифовеално кај 4 очи, а кај 28 отсуствува. При споредба на локализираноста со видната острина добивме пораст на видната острина на 6-тиот месец од третманот споредено со 0-тата недела. Исто така, дојде и до зголемување на бројката на очи, каде што добивме комплетна ресорпција на депозитниот материјал под ретината на 6-тиот и на 12-тиот месец. Студијата CATT покажала присуство на SHRM кај 77 % од сите испитаници на влезот на студијата. Во нашата студија SHRM на влез во студијата се сретна кај 60 % од испитаниците, додека по 1 година континуирано следење и третман се намали до 19 %. **Епителното одвојување на ретиналниот пигмент (PED)** е дефинирано како одвојување на ретиналниот пигментен епител (RPE) од внатрешниот слој на колагени влакна на Бруховата мембрана. За прв пат беше опишан од Гас во 1966 година како серозно надигнување на RPE. PED како маркер се сретна во влез на студијата кај 54 од 78 пациенти или 69 %, во 12-тата недела од третманот бројот изнесува 34 од 78 или 43 %, во 16-тата недела кај 42 %, во 28-тата недела 13/78 или 16 % а во 9-тиот и во 12-тиот месец кај дел целосно се ресорбира и остана како наод само кај 6 од 78 пациенти, или кај 7 % од испитаниците. **FVPED** во нашата студија пред третман е присутен кај 55 пациетни или кај 70 % од испитаниците, а на 12-тата недела кај 47 пациенти или 60 %. На последователни контроли на 9, односно на 12 месеци позитивен наод се сретна кај 35 од 78 пациенти, односно кај 44 % од испитуваната популација. Во нашата студија од почетокот на третманот имаме намалување на процентуалната застапеност на FVPED, како и на неговите вредности на висината, ширината и површината. Наодот оди во прилог на позитивниот одговор на anti-VEGF третманот на SHRM и негова локализација под RPE. Оттука, и хипотезата за ресорпција на нејасно ограниченот HRM и јасна организиранист и зголемување на рефлективитетот на заостаточниот депозитен материјал со релокализација на OCT томограмот под ретиналниот пигментен епител. **Надворешни ретинални тубулации (outer**

retinal tabulation), на ОСТ-томограм се прикажани во форма на хипорефлективни тубуларни структури ограничени со хиперрефлетивен прстен, локализирани во надворешниот и нуклеарен слој на ретината, честопати присутни над веќе формирана фиброзна лузна. Тубалации како параметар испитувавме на влез во студијата и на крај од студијата. На влез во студијата се сретнаа кај 14 од 78 испитаници, односно кај 18 %, додека на излез се сретна кај 17 од 78 испитаници, односно кај 21 %. Лузната како параметар на излезот од нашата студијата е присутна кај 23 (29 %) од 78, од кои фибротична кај 7 (9 %), а нефибротична кај 16 (20 %) пациенти. Кај очите во нашата студија на ангиофрагскиот наод на влез на студијата имаме најголема застапеност на тип-1 (38,5 %), тип-2 (32,1 %) и тип-4 (25,6 %), додека тип-3 беше присутна само кај 3,8 % проценти. Во однос на неоваскуларните комплекси и ретиналната течност резидуална SRF, на 24-тиот месец во студијата на HARBOR, како и во други постхок анализи била асоцирана со подобар исход по видот кај тип-2 мрежите и кај тип 1 со тип 2 мрежата. Кај очите во нашата студија резидуа на течност на 52-рата недела беше присутна кај 20 % и присуство на CNV tip-2 од 32 % споредено со CNV tip-1 од 38 %. Со ова добивме и податок за anti-VEGF одговорот на CNV каде настана ретракција на тип-2 мрежата кај тип-1 доминантните неоаскуларни комплекси. Тип -2 доминатнта мрежа заоста кај 32 % и резидуа на SRF. Хиперрефлектирачките фоси, HRF, како наод на nAMD томограмот се прикажани во вид на ситни хиперрефлектирачки точки во неуросензорните слоеви на ретината особено покрај лезиите исполнети со течност. Во нашата студија хиперрефлектирачките фоси беа застапени со: 78 % на почетокот пред третманот и 28 % на 52-рата недела од третманот. Кај пацинтите во оваа студија не направивме корелација на наодот на HRF со крајната BCVA или пак со текот и прогресија на болеста. Мора да се напомне дека кај еден мал број пациенти се следеше хроницитет на присуството на HRF со дополнително присуство на резидуа на флуид и/или формирање на атрофична зона на RPE. Кај нив, на крајот, добивме значително полош исход по крајната видна острина. Заради малиот број на испитаници со ваков наод немаме изработени корелации помеѓу наведените варијабли. Во нашата студија по однос на бројката на аплицирани дози на препаратот на aflibercept, најголем дел од испитаниците имаа по 6, односно по 8 примени дози (25,6 %), додека 7 дози примија 12,8 %, 8,3 % примија 9 дози. Со примени 11 дози имаше најмал број на очи, или 2,6 %, додека 1,3 % примија по 5 дози до крајот на третманот. Во студијата го спроведовме одобрениот режим на лекување со препаратот на aflibercept, каде што по 3-те ударни и месечни апликации на препаратот понатамошното проактивно дозирање беше прилагодено согласно со потребите на секој пациент, притоа се водевме од најдобро искоригираната видна острина, како и наодот на ОСТ. Потребни се поголеми и проспективно дизајнирани студии за да се разбере дали постои значајна разлика во одговорот на третман, како и на понатамошна анализа на ретиналните биомаркери и изнаоѓање нови, кои ќе бидат понатамошен предикторен параметар во за текот на болеста и очекувањата од третманот.

Во **осмата глава,** јасно и кратко се одбележани добиените заклучоци**,** како и користа од понатамошно имплементирање на студијата и нејзините пронајдоци.

Деветтата глава од дисертацијата ја содржи приложената литература, која е обемна, прегледна и коректно цитирана по прифатените стандарди.

Предмет на истражување

Предмет на истражување во овој докторски труд е воспоставување алгоритам, односно план на следење и третирање на промените кај неоваскуларната сенилна макуларна дегенерација, преку следењето на морфолошките маркери и следењето на видната острина, како би се постигнала инактивност на болеста, би се задржала подолг временски период, а притоа за пациентот да се обезбедат минимални контролни посети и помал број на апликации.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата.

Сенилната макуларна дегенерација е хронична прогресивна болест која го зафаќа центарот за јасен вид. Се јавува кај старосна популација над 60-та година. До скоро беше не откриен офталмолошки ентитет кој доведува кај огромна бројка на пациенти за трајно оштетување на видот. Со примена на методата на снимање на задниот очен сегмент на окото кој се изведува на Клиниката за очни болести во Скопје денеска имаме можност за егзакта и навремена дијагностика, како и навремен почеток со третман.

Краток опис на применетите методи

Студијата траеше 1 година, од февруари 2021 до февруари 2022. Беа вклучени вкупно 86 пациенти, од кои 78 ја завршија студијата. Кај сите пациенти на влезот беше направено ОЦТ-снимање надополнето со ангио. Утврдена беше влезната видна острина, впишани морфолошките параметри пред започнување на третманот, како и типот на неоваскуларниот комплекс. Се започна со 3-месечни дози на препаратот на aflibercept, по што се продолжи со понатамошно проактивно дозирање по речиж на одржување, скратување или екстензија. Параметри по кои се водевме беше наодот на течност во ретина, како и стабилност на видната острина. Контролни пресеци беа направени на 12-та, на 16-та, на 28-та, 38-та и 52-та недела.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Во резултатите најдовме корелација на флуидите со видната острина, при што се утврди дека намалувањето на течностите, како и на самата субфовеална макуларна дебелина придонесува во подобрување на архитектониката на ретиналните слоеви, а самото тоа и до пораст на видната острина. Во однос на хиперерефлективниот материјал, осврт дадовме на неговата локализација, неговата дебелина, и широчина која влијае врз видната острина, односно нејзино подобрување или влошување. Централната локализација даде позитивен исход само при негова комплетна ресорпција, или пак негова редукција, и локализација

под ретиналниот епител, зголемувањето на неговиот волуменот ни беше параметар за активирање на болеста. Во нашата студија, за разлика во другите светски студии, интраретиналниот флуид даде позитивен одговор на анти-ВЕГФ лекувањето. За крај, споредбено со светските студии и анализи, направивме евалуација за тоа кои кај нас се покажаа како позитивни, а кои како негативни биомаркери кај nAMD.

Оцена на трудот

Докторската дисертација на кандидатката д-р Јана Нивичка Ќаева, со наслов: „Евалуација на ефектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај влажната форма на макуларна дегенерација“, претставува истражување во областа на офталмологијата, поконкретно во областа на заболувања на задниот сегмент на окото. АРМД како заболување бележи нагорен тренд на инциденцата, а воедно се намалува и возрасната граница при која се манифестира болеста. Мотивот за овој докторски труд, помеѓу другото е, да се испитаат и определени параметри на самата болест, за да се процени нивната улога и влијание врз натамошниот развој на болеста. Влажната форма на ова заболување претставува сериозен здравствено-социјален проблем, имајќи предвид дека кај овие лица постои значајно намалување на централниот вид, кој е особено важен за извршување на секојдневните функции, особено гледање на близина, читање или возење на автомобил. Болеста ја афектира возрасната популација и има релативно брза еволуција, што значајно го намалува визуелниот комфор и квалитетот на живот на овие индивидуи.

Редовните офталмолошки прегледи на очното дно, односно на мрежницата, заедно со стандардните дијагностички методи како оптичка кохерентна томографија (ОЦТ) и оптичка кохерентна томографија со ангиографија (ОЦТ-А), денес претставуваат стандарден протокол за рано откривање и правовремено започнување на третманот со интравитреални инјекции на различни видови на препарати кои ја успоруваат еволуцијата на болеста и нејзините компликации (анти-ВЕГФ терапија)

Сепак, станува збор за хронична терапија, со потреба од чести клинички посети на пациентите кои треба да примаат месечни инјекции, што претставува товар за пациентите и понекогаш причина за дисконтинуитет во терапијата. Од таа причина, современата офталмологија постојано е во потрага по нови анти-ВЕГФ препарати, со продолжено дејство, кои би ја намалиле потребата од чести инјекции и би го редуцирале притисокот врз офталмолозите и институциите. Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Јана Нивичка Ќаева, со наслов: „Евалуација на ефектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за изработка на докторски труд.

Исполнетост на законските услови за одбрана на трудот

Кандидатката пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила како прв автор, во меѓународни научни списанија, следниве рецензирани истражувачки трудови:

1. Улогата на морфолошките карактеристики на субретиналниот хиперрефлектирачки материјал врз регулација на активноста на влажната форма на сенилна макуларна дегенерација и одговорот на анти-вегф третманот.

Нивичка Ќаева, Ј., Голубовиќ Арсовска, Милена, Димовска Јорданова, Весна, Челева, Весна, Трпевска Шекеринов, Наташа, Петрушевска, Андријана.

– Македонско списание за офталмологија. Број 2/волумен 9/2022

2.Евалуација на ефектите на анти-вегф третманот врз субретиналната течност кај влажната форма на макуларна дегенерација.

Нивичка Ќаева, Ј., Трпевска Шекеринов, Н., Пандилов, С., Велковска, Б., Челева Марковска, В., Голубовиќ Арсовска, М.

– Македонски медицински преглед, 2022.

Заклучок и предлог

По внимателното разгледување и анализа на докторската дисертација со наслов: **„Евалуација на ефектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација“** на кандидатката **ас. д-р Јана Нивичка Ќаева,** Комисијата оценува дека докторскиот труд претставува самостоен научноистражувачки труд, со јасно дефинирани цели, релевантни резултати и апликативен клинички придонес.

Влажната форма на макуларна дегенерација денес претставува една од водечките ретинални болести кои придонесуваат за значајно намалување на видот и висок визуелен морбидитет. Од тие причини, влажната АМД е предмет на истражување на голем број на рандомизирани светски клинички студии кои се занимаваат со испитување на нови модалитети, видови на лекови и протоколи на лекување. Крајната цел е идентификување на дополнителните фактори и параметри кои се тесно асоцирани со прогресијата на болеста и воведување нови стратегии на третман кои ќе го олеснат и подигнат нивото на квалитет на живот кај овие лица.

Анализираниот докторски труд има клиничка и научна апликативност, а токму испитувањето и проценката на наведените функционални и морфолошки параметри претставува негов главен придонес. Добиените резултати и изведените заклучоци претставуваат значајна основа за нивна имплементација во практичната работа и третманот на пациентите со влажна форма на сенилна дегенерација на макулата.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во состав на УКИМ да ја прифати позитивната оценка и да закаже

јавна одбрана на докторската дисертација со наслов: „Евалуација на ефектите на анти-ВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација“ на кандидатката ас. д-р Јана Нивичка Ќаева.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Весна Димова Јорданова, претседател, с.р.

Проф. д-р Дејан Докиќ, ментор, с.р.

Проф. д-р Милена Голубовиќ, член, с.р.

Проф. д-р Милица Ивановска, член, с.р.

Проф. д-р Анита Арсовска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФЕКТОТ НА ЕСМОЛОЛ ВРЗ НАМАЛУВАЊЕ НА ПЕРИОПЕРАТИВНАТА ИСХЕМИЈА НА МИОКАРДОТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ“ ОД Д-Р БЕТИ КОСТАДИНОВСКА ЈОРДАНОСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 26.12.2023 година, по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина, а врз основа на член 112 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија бр. 82/2018), член 275 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 458 од 17.10.2019) и член 63 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020), донесе Одлука за оцена на докторската дисертација на кандидатката д-р Бети Костадиновска Јорданоска со наслов: „Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“, во состав: проф. д-р Мирјана Шошолчева (претседател), проф. д-р Биљана Јанеска (ментор), проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил (член), проф. д-р Андријан Карталов (член) и проф. д-р Билјана Кузмановска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

И З В Е Ш Т А Ј

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Бети Костадиновска Јорданоска, со наслов: „Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“, содржи 126 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 106 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги и интернет-ресурси.

Трудот има апстракт на македонски и англиски јазик и е структуриран во 10 глави, вовед, мотив за изработка на студијата, цели на истражувањето со хипотеза, материјал и методи, статистичка обработка на податоците, резултати, дискусија, ограничување на студијата, заклучни согледувања, користена литература и клинички импликации. Текстот е збогатен со 21 табела, 9 слики, 28 графикони и 5 прилози. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Првата глава од докторската дисертација претставува **Вовед,** во кој е изложен литературниот преглед и е дадена опширна елаборација на предметот на истражувањето. Тој е правилно структуриран и започнува со дефиниција за коронарната артериска болест и нејзината епидемиологија. Реалните очекувања за зголемена инциденца се должат, пред сè, на зголемената преваленца на дебелина, дијабетес и метаболички синдром, стареењето на населението, но и проблемите во социјалните односи и психолошкиот стрес. Според Светската федерација за срце, се очекува да се зголеми глобалниот финансиски трошок на повеќе од еден трилион американски долари до 2030 година поради зголемената инциденца. Во однос на регионалната дистрибуција, последните податоци од 2020 год. покажуваат дека коронарната артериска болест покажува

највисока преваленца во централна и источна Европа. Падот на стапката на смртни случаи поради коронарната артериска болест и тоа околу половина се припишува на подобрување на третманите, додека половина на превенцијата со модификација на факторите на ризик. Машкиот пол е добро познат фактор на ризик и следствено, преваленцата на коронарната артериска болест е повисока кај мажите во споредба со жените и тоа во сите возрасни групи. Во Република Северна Македонија, во структурата на морталитетот по причини за смрт кардиоваскуларните заболувања се наоѓаат на прво место. Следува краток опис на коронарната артериска бајпас хирургија како ефикасна стратегија на миокардна реваскуларизација која последниве 20-тина години бележи голем напредок во тековните техники со што истата може да биде спроведена со низок периоперативен морбидитет и морталитет, со одлични долгорочни резултати. Бројни методи и стратегии за протекција на миокардот се користат за намалување или спречување на периоперативен инфаркт и/или постисхемична коморна дисфункција со што се намалува оперативниот ризик од коронарната артериска болест. Во понатамошниот дел од воведот, кандидатката детално ги опишува историските аспекти на миокардната реваскуларизација со кардиопулмонален бајпас од средината на минатиот век до денес. Наброени се бројните техники за заштита на срцето со создавање мирно и безкрвно поле за поправање на интракардијалните дефекти. Сепак, и покрај користењето на најефективна миокардна протекција кај пациенти со висок ризик срцето сè уште е подложено на значајна акутна глобална исхемиско-реперфузиона повреда за време на операција што резултира со зголемен ризик од периоперативен миокарден инфаркт и нарушена систолна функција на левата комора. Оттаму произлегува потребата за откривање на нови терапевтски стратегии кои ќе ја подобрат заштитата на миокардот. Воведот продолжува со детален опис на периоперативната миокардна повреда и инфарктот и тоа прво со набројување на причините за нивната појава меѓу кои значајно место зазема генетската предиспозиција, акутната глобална исхемично-реперфузиона повреда индуцирана од клемување и деклемување на аортата и системскиот воспалителен одговор. Во понатамошниот дел од воведот следи објаснување на механизмите на исхемично-реперфузионата повреда кои се базирани на внатреклеточни механизми. Како последица на исхемично-реперфузионата повреда се јавува постисхемично „зашеметување“ кое е реверзибилно, и апоптоза и/или некроза кои се неповратни. Како индикатори на периоперативниот инфаркт во кардиохирургијата, наброени се серумските биомаркери на миокардна некроза како што е серум креатин киназа МВ изоензимот (CK-MB), тропонинот Т (TnT; стандарден и високо сензитивен), и тропонин I, и притоа се потенцира дека тропонин Т има поголема прогностичка точност. Како златен стандард за визуелизација на миокардна фиброза и/или инфаркт е наведена магнетната резонанца на срце. Понатаму, следува систематски опис на техниките за протекција на миокардот и тоа, кристалоидна и крвна кардиоплегија и контроверзите околу тоа која е подобра. Следува опис на ендогени терапевтски стратегии за кардиопротекција и тоа, исхемично прекондиционирање, далечно исхемично прекондиционирање и исхемично посткондиционирање. Понатаму, систематски се опишани фармаколошките методи на миокардна протекција и тоа со волатилни анестетици, инхибитори на размена на натриум-водород, аденозин, акадесин, глукоза-инсулин-калиум, циклоспорин и бета-адренергични блокатори. Во натамошниот дел од воведот, кандидатката детално ја опишува примената на бета-блокаторите во кардиохирургијата. Следи детален опис на есмолол кој е кардиоселективен бета блокатор со краток полуживот од 9 минути поради хидролиза на естераза и поради овие својства е лек од прв избор за употреба како додаток во кардиоплегија кај пациенти кај кои би се избегнале можните несакани ефекти (хипотензија, брадикардија, срцева слабост) од дадените бета-блокатори со подолго дејство во интраоперативниот период. Воведот завршува со опис на методот на кардиоплегија во Клиничката болница „Аџибадем Систина”, при што се користи модифицирана крвна кардиоплегија во однос 4/1 со крвта како носач на дополнителните хипотермични супстрати и тоа во иницијална фаза со хипотермичен раствор со висока доза на К+ под контролиран притисок (100-120 mmHg),

антеграден проток и хипотермија на растворот (<10 степени) во волумен од 1000 ml и одржувачка доза која се состои од хипотермичен раствор со ниска доза на К+ под контролиран притисок (100-120 mmHg), со антеграден проток во волумен од 500 ml со повторување кое се изведува на секои 15 минути.

Втората глава од докторската дисертација го анализира **мотивот на студијата**, кој произлегува од согледувањата во воведот, дека и покрај тоа што е направен виден напредок во стратегиите за протекција на миокардот во последниве две децении сепак и понатаму самата кардиохируршка операција е поврзана со бројни компликации кои се јавуваат во постоперативниот период поради несоодветна заштита на миокардот произлегува и мотивот на оваа студија. Мотивот за оваа докторска дисертација е да се процени вредноста на примената на есмолол бета-1 селективен адренергичен блокатор со кусо дејство врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест кои се подложени на коронарна артериска бајпас-хирургија.

Третата глава ги содржи **целите на истражувањето,** кои се прецизно дефинирани во 6 точки и кореспондираат со добиените резултати и донесените заклучоци на крајот од дисертацијата. Целите на истражувањето се утврдување дали примената на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол непосредно пред коронарна артериска бајпас-хирургија и како додаток во самата кардиоплегија би обезбедила дополнителна заштита на миокардот следена преку нивото на тропонин Т во серум; дали примената на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол би ја намалила појавата на нарушување на срцевиот ритам во периоперативниот и постоперативниот период; дали примената на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол би ја намалила потребата на инотропна поддршка во постоперативниот период; дали примената на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол би влијаела на должината на престој во интензивна нега и на должината на болничкиот престој; дали примената на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол се јавува како независен предиктор за подобра заштита на миокардот следена преку клинички, електрокардиографски и лабораториски маркери; и дали со примена на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол тој ќе се јавува како независен предиктор на подобра интрахоспитална прогноза. Ова поглавје завршува со презентирање на **хипотезата на истражувањето,** каде што кандидатката наведува дека навремено давање на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол непосредно пред коронарна артериска бајпас-хирургија и како додаток во кардиоплегија обезбедува дополнителна заштита на миокардот и ја намалува исхемично-реперфузионата повреда.

Во **четвртата глава** се презентирани **материјалот и методите** што се примениле во ова истражување, кое претставува проспективна, рандомизирана, контролирана клиничка студија. Во студијата се вклучени 100 високоризични пациенти на возраст од 40 до 80 години со коронарна артериска болест, која според препораките на професиналните здруженија упатува на реваскуларизација со коронарна артериска бајпас хирургија. Истражувањето е изведено во период од две години (2021 – 2023). Оперативниот третман, како и периоперативното и постоперативното водење на пациентите се изведени во ПЗУ Клиничка болница „Аџибадем Систина" во Скопје, на одделот Кардиохирургија. Испитувањето е спроведено по добиена согласност од стручниот колегиум на ПЗУ Клиничка болница „Аџибадем Систина" во Скопје, како и од Етичката комисија од Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје. Сите пациенти кои ги исполнувале критериумите за вклучување потпишале информирана писмена согласност за нивно учество во студијата. Пациентите биле групирани во две рандомизирани групи според тоа дали примале *есмолол,* бета-1 селективен адренергичен блокатор или плацебо. За соодветна

рандомизација на пациентите е користена компјутерски генерирана листа на случајни броеви. Критериумите за вклучување во студијата опфатиле пациенти со дијагностицирана коронарна артериска болест со левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ) ≤ 50% или левокоморна крајна дијастолна димензија (ЛКЕДД) ≥ 60 mm, определни ехокардиографски и индицирани за хируршка реваскуларизација; пациенти со миокарден инфаркт со ST-сегментна елевација (СТЕМИ) и миокарден инфаркт без ST-сегментна елевација (НСТЕМИ) кои не биле погодни за перкутана коронарна интервенција (ПКИ), а биле индицирани за кардиоваскуларна хирургија само откако ќе се изведело стабилизирање на општата состојба и нормализирање на срцевите биомаркери; пациенти со коронарна артериска болест кои поради тежината на ангиографскиот наод на коронарните артерии морале да се реваскуларизираат за време на истата хоспитализација. Според критериумите за исклучување, во студијата не се опфатени пациенти кај кои е била индицирана итна хируршка реваскуларизација како што се пациенти со СТЕМИ, НСТЕМИ кои имале пролонгирана исхемија, пулмонален едем рефрактерен на медикаментозен третман и кардиоген шок, пациенти кои имале потреба од придружна кардиохируршка операција (валвуларна хирургија и хирургија на аорта), пациенти кои имале потреба од било каков облик на периоперативна механичка циркулаторна поддршка, пациенти кои имале повторна коронарна артериска бајпас хирургија и пациенти кои имале алергиска реакција на есмолол. Пациентите кои биле вклучени со студијата при прием пополнувале прашалник кој бил креиран за потребите на студијата. Се земало анамнеза, се изведувал детален физикален преглед, се земале лабораториски анализи, електрокардиографија, рендгенографија и проценка на белодробната функција, коронарна ангиографија, ултразвук на каротидните артерии, како и предоперативна и постоперативна трансторакална ехокардиографија при што биле мерени внатрешните димензии на левата комора во дијастола и систола и на десната комора во дијастола, индексирани левокоморен крајно-дијастолен и крајно-систолен волумен, левокоморна ејекциона фракција и тип на левокоморна дијастолна дисфункција, дебелина на ѕидовите на левата комора во дијастола, внатрешната димензија и индексираниот волумен на левата и десната преткомора, движењето на митралниот и трикуспиден прстен кон врвот на левата, односно десната комора (MAPSE, TAPSE) и проценка на пулмоналниот артериски притисок во систола, а дополнително е проценувана и левокоморната сегментна кинетика. Предоперативно кај сите пациенти била оптимизирана и адаптирана терапијата која веќе пациентите ја примале според препораките од 2017 година на Европското здружение за кардиологија и Европското здружение за Кардио-Торакална Хирургија за периоперативна медикаментозна терапија кај кардиохируршки пациенти. По направените клинички и дијагностички иследувања, следело проценка на предвидената смртност и постоперативните компликации со користење на калкулаторот на светското здружение на торакални хирурзи и скоринг системот за предвидување на 30 дневен морталитет кај кадиохируршките пациенти, а бил проценуван и EuroSCORE II ризик скорот. Хируршкиот третман се одвивал во општа ендотрахеална анестезија со поставување на инвазивен мониторинг. Хируршката реваскуларизација се одвивала според зацртан протокол и примена на машина за екстракорпорална циркулација (Stoeckert S3 Heart Lung Machine) како on-pump техника. Вклучувањето на есмолол одело според приложениот протокол и тоа првата доза на есмолол (1mg/kg во раствор од 10 mg/ml) се давал преку централен венски катетер по канулирање на аортата односно непосредно пред клемување на аортата. Втората доза на есмолол (2 mg/kg во раствор од 10mg/ml) се давал заедно со антеградна ладна крвна кардиоплегија. Максималната доза на есмолол даден пред клемување на аортата бил 100 mg, додека, максимална доза на есмолол даден со кардиоплегијата бил 200 mg. Контролната група на испитаници добивале плацебо (физиолошки раствор) во ист волумен. По изведената хируршка техника следел процес на реперфузија со воспоставување на спонтана или стимулирана срцева активност и процес на одвојување од екстракорпоралната циркулација. По завршување на оперативната интервенција, интубираниот

пациент се префрлал во единицата за интензивно лекување со тенденција за брзо екстубирање. Кај секој пациент било мерено нивото на тропонин Т во серум, непосредно по доаѓањето во интензивна нега, по 4 часа, по 12 часа, како и првиот и вториот постоперативен ден. Највисоката вредност на тропонин Т била означена како врвна постоперативна концентрација. Кај секој пациент бил пресметуван и вазоактивниот инотропен скор (ВИС) во периодот на самата операција, како и во постоперативниот период. Доколку имало појава на нарушување на срцевиот ритам во постоперативниот период била вклучена антиаритмична терапија, а се следеле честотата и должината на нарушувањето. По хемодинамска, ритмолошка и респираторна стабилизација, пациентот се префрлал на одделот за стационарно лекување до отпуст.

Во **петтата глава** е презентирана **статистичката обработка на собраните податоци**. Податоците се анализирани со користење на SPSS-компјутерска статистичка програма верзија 25.0(IBM SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Притоа, се употребени различни статистички тестови, како што се: категориските обележја претставувани во проценти; континуираните обележја изразувани со средна вредност ± стандардна евијација (SD); Pearson Chi-square тест кој е изведуван за споредба меѓу две групи на категориските параметри; Student-t тестот кој е изведуван за споредба меѓу двете групи на континуирани параметри; поврзаноста меѓу параметрите и нивната вредност се испитувани со Pearson и/или Spearman корелација и повеќекратна линеарна регресиона анализа е изведувана за утврдување на улогата на есмололот како независен предиктор за поединечни прогностички маркери. Резултатите од регресионата анализа се претставени како веројатност/ризик (Odds ratio), со 95 % доверливост (CI) и веројатност приспособена за сите други измерени фактори на ризик. За сите анализи, вредноста на $p<0.05$ се смета за статистички значајна.

Во **шестата глава** кандидатката ги прикажува **резултатите од истражувањето** кои се добиени со обработка и анализа на 100 испитаници, пациенти со коронарна артериска болест кои ги исполниле критериумите за влез во студијата. Резултатите од презентираната студија се прикажани табеларно и со графикони кои го олеснуваат нивното следење и се поделени во 5 дела. Во првиот дел се обработени основните клинички предоперативни карактеристики на испитуваната популација. Во однос на возраста, пациентите биле просечно на 65-годишна возраст, најмладиот бил на 41-годишна возраст, а најстариот на 80-годишна возраст, доминантно пациенти од машки пол со зголемена телесна маса. Од ризик-факторите за атеросклероза, најчесто застапени биле артериска хипертензија со 89 % и дислипидемија со 85 % застапеност. Дијабетес мелитус како ризик-фактор бил присутен кај малку над половина од пациентите (57), од кои кај 33 (58%) бил регулиран со орална антидијабетична терапија, кај 6 (11%) со комбинација на орална и инсулинска терапија и кај 18 (32 %) бил даван само инсулин. Пациентите во испитуваната група биле активни пушачи во 69 % пред коронарна артериска бајпас-хирургија. Исто така, кај пациентите од претходни заболувања доминара коронарна артериска бајпас-хирургија со претходно направена перкутна интервенција со 19 % и каротидна болест со 18 % застапеност. Доминантно биле пациенти кои имале поизразено ограничување на вообичаена физичка активност. Според Европскиот систем за процена на ризик од кардиохируршки зафати (EuroSCORE), пациентите во просек припаѓале во нискоризичната група (Euro-SCORE 1–2), односно 65 % биле со низок ризик, 31 % со среден ризик (Euro-SCORE 3–5), а само 4 % биле со висок ризик (Euro-SCORE > 6). Исто така, скорот според Здружението на торакални хирурзи бил во принцип понизок што го одразувал и понискиот ризик од интрахоспитален смртен исход. Во однос на медикаментите, пациентите најчесто примале бета-аденергични блокатори, АКЕ-инхибитори или блокатори на рецептори на ангиотензин, статини и антитромбоцитни лекови. Од лабораториските испитувања кои рутински се изведувале предоперативно нивото на ензимите (СК, СК-МВ, тропонин Т) било генерално зголемено, што се очекувало бидејќи се работело за пациенти со потврдена коронарна артериска бајпас-хирургија, додека пак, останатите лабораториски испитувања кои се изведувале, како што се испитувањата на

крвната слика (хемоглобин, хематокрит, тромбоцити), црнодробната и бубрежната функција и тестовите за коагулација, биле во референтните граници. Според измерените ехокардиографски параметри, пациентите имале во просек уредни внатрешни димензии на левите и десните кавитети со почетно редуцирана левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ) и присутна концентрична хипертрофија на левата комора (ЛК) во прилог на нејзино притисочно оптоварување. Во однос на типот на коронарна артерија (КА) со значајно стеснување (>70%) најчесто биле зафатени левата предна десцендентна (92 %), десната (92 %) и циркумфлексната (73 %), додека, пак, болеста на главното стебло (стеснување > 50%) или "left main" била присутна кај 42 % од пациентите. Кај сите пациенти во испитуваната популација процентуалната застапеност на бројот на графтови по пациент покажала најголема застапеност на 3 графта. Во однос на нарушувања на срцевиот ритам кај пациентите во периоперативниот период се појавил преткоморен фибрилофлатер кај 3%, коморна фибрилација кај 47 %, при што е изведена дефибрилација кај 44 % од пациентите. Времето на кардиопулмонален бајпас во просек изнесувал 71,82 минути, времето на аортната клема во просек била 42, 52 минути, додека времето на реперфузија било околу 25 минути. Овие вредности се во рамките кои индицираат ефикасна кардиохируршка интервенција. Во најголем процент пациентите биле интубирани помалку од 24 часа, а кај 4% имало потреба од реинтубација. Во однос на инотропниот скор во операциона сала, тој во просек изнесувал 7,41, а највисок инотропниот скор во првите 24 часа постоперативно во просек изнесувал 9,66. Исто така, инотропната поддршка при излегување од операциона сала била применета кај 85 % од пациентите, а во ЕИЛ отсуствувала кај 11 %, дадена е кај 47 % во првите 24 часа, односно кај 42% во време подолго од 24 часа, додека, пак, вазопресорна поддршка отсуствувала кај 13% од пациентите, дадена е кај 66 % во првите 24 часа, односно кај 21 % во време подолго од 24 часа. Највисоката доза на епинефрин и норепинефрин во првите 24 часа изнесувала 0,02 μg/kg/min, односно 0,09 μg/kg/min соодветно, додека највисока вредност на лактат во серум во првите 3 часа изнесувала 2,85 mmol/l. Во однос на постоперативните компликации, најчесто се појавувал преткоморен фибрилофлатер кај 39 % случаи, кој бил репетитивен кај 13 % од пациентите, додека само кај 5,0 % од пациентите перзистирал и по отпуштање на пациентот од болница. Должината на интрахоспиталниот престој во просек изнесувал 7,5 дена, од кои околу 3 дена поминати во ЕИЛ, додека, пак, интрахоспитална смрт се појавила само кај еден пациент. Во однос на постоперативниот тропонин Т во серум, тој бил мерен при влегувањето во ЕИЛ (нулто време), по 4 и 12 часа, а потоа првиот и вториот ден од болничкиот престој. Исто така, била пресметувана и врвната вредност на тропонин Т. Во вториот дел од ова поглавје е направена споредба на измерените параметри кај пациенти со и без даден есмолол. Пациентите во обете групи биле речиси идентични по возраст со незначајно поголема застапеност на оние од женски пол во групата со есмолол и биле речиси со идентично зголемена телесна тежина. Во однос на клиничките класификации (класите на Асоцијацијата за срце во Њујорк и Канадското кардиоваскуларно здружение), како и хируршките скорови (EuroSCORE и STS score) пациентите во групата со есмолол имале статистички незначајно пониски вредности, односно поповолни клинички и претхируршки перформанси. Во однос на факторите на ризик за атеросклероза, не постоела статистички значајна разлика во нивната застапеност кај пациентите со и без есмолол. Исто така, лабораториските испитувања кои рутински се изведувале предоперативно не се разликуваат во двете групи пациенти освен, нивото на ензимот ALT кое било значајно повисоко кај пациентите на кои потоа им бил даван есмолол. Според измерените ехокардиографски параметри пациентите кои примале есмолол имале статистички значајно помали левокоморни внатрешни димензии и со гранична значајност помали крајни волумени во дијастола како и помал левопреткоморен волумен. Во однос на типот на коронарната артерија постоела речиси идентична распределба на застапеноста на која било коронарна артерија меѓу пациентите од двете групи и бројот на имплантирани графтови бил речиси идентичен во обете групи пациенти. Левата внатрешна мамарна артерија исто така била подеднакво користена во обете групи пациенти.

Споредбата на периоперативните карактеристики кај пациентите поделени на оние со и без даден есмолол покажала отсуство на значајни разлики меѓу групите. Срцевата фреквенција веднаш по востановување на срцев ритам била незначајно повисока, односно незначајно пониска 10 минути по востановување на срцев ритам кај пациентите на кои им бил даден есмолол во однос на оние без него. Во однос на времето на коронарен бајпас, времето на аортна клема и времето на реперфузија биле статистички незначајно покуси кај пациентите со есмолол, во однос на пациентите без есмолол. Следат резултати кои покажуваат дека автоматското востановување на срцевиот ритам било процентуално незначајно позастапено и се појавило за покусо време кај пациентите на кои им бил даден есмолол. Во однос на нарушувањата на срцевиот ритам кај пациентите на кои им бил даден есмолол непосредно по деклемување, статистички незначајно поретко се појавил преткоморен фибрилофлатер а со гранична статистичка значајност поретка била појавата на коморна фибрилација и следствено поретко била изведувана дефибрилација. Инотропниот скор во салата бил статистички незначен, а највисокиот инотропен скор во првите 24 часа бил статистички значајно понизок кај пациентите кои добивале есмолол во споредба со другите, додека процентуалната застапеност на инотропи при излегување од операциона сала била речиси идентично распределена во обете групи пациенти. Исто така, инотропната поддршка со статистичка значајност и вазопресорна поддршка со гранична значајност во помал процент била применувана по 24 часа. Највисоката доза на епинефрин и норепнефрин во првите 24 часа била статистички значајно пониска кај пациентите кои примале есмолол во споредба со другите. Нивото на лактати во серум во првите 3 часа било статистички значајно пониско кај пациентите кои примале есмолол во споредба со другите. Споредбата на периоперативните и постоперативните компликации покажала отсуство на статистички значајни разлики меѓу групите освен што преткоморен фибрилофлатер значајно почесто се појавил кај пациентите кои не примале есмолол. Вкупниот број на денови поминати во ЕИЛ, како и вкупниот болнички престој бил статистички значајно понизок кај пациентите кои примале есмолол во споредба со оние без него. Интрахоспитална смрт се појавила само кај еден пациент кој не примал есмолол. Во однос на тропонин Т во серум, кој бил мерен во постоперативниот период според протокол при влегувањето во ЕИЛ (нулто време), по 4 и 12 часа, потоа првиот и вториот ден од престојот, сите вредности, вклучително и врвната вредност, покажале пониски вредности кај пациентите на кои им бил даван есмолол, а статистичка значајност се добила во споредбата на нултото време, времето по 4 часа и неговата врвна достигната вредност во серум. Во следниот дел од ова поглавје се анализирани резултатите од направената корелација на дадениот есмолол со сите периоперативно и постоперативно следени параметри со цел да се утврди дали примената на брзодејствувачкиот бета-1 адренергичен блокатор есмолол би обезбедила дополнителна заштита на миокардот. Резултатите од направените корелации покажале дека давањето на брзо дејствувачкиот бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол доведува до помал процент на појава на коронарна фибрилација по деклемување и на постоперативен преткоморен фибрилофлатер, до помал инотропен скор и негова помала највисока вредност како и до помал процент на употреба на инотропи во ЕИЛ. Исто така давањето на есмолол било поврзано со значајно пониски највисоки дози на епинефрин и норепинефрин во првите 24 часа и со значајно пониско ниво на лактати во серум во првите 3 часа постоперативно. Пациентите кои примале есмолол значајно покусо време во денови поминувале во ЕИЛ, а вкупниот болнички престој бил значајно покус. Најдена е значајна поврзаност на давањето на есмолол со помало ниво на тропонин Т во серум во нулто време, по 4 часа и со помалата вкупна негова врвна вредност. Во четвртиот дел од ова поглавје се анализирани резултатите од линеарната регресиона анализа која била направена со цел да се потврди дали давањето на брзодејствувачкиот бета-1 селективен адренергичен блокатор есмолол би се јавил како независен предиктор за појава на помала срцева повреда во текот на коронарната артериска бајпас хирургија. Во линеарната регресиона анализа биле вметнати маркерите на срцева повреда како зависни варијабли (тропонин, лактати во серум, инотропен скор),

а како независни варијабли биле вметнати оние параметри кои би можеле да имаат влијание врз миокардната повреда: возраст, фактори на ризик (пушење, хипертензија, дијабетес), срцева фреквенција веднаш и по 10 минути од востановување на срцев ритам, количество на кардиоплегија, време на кардиопулмонален бајпас, време на аортна клема, време на реперфузија и давање на есмолол. Како независни значајни предиктори за помала миокардна повреда, проценета преку нивото на тропонин во серум во шесте времиња, лактати во првите 3 часа по интервенцијата и инотропниот скор, се издвоиле следниве: есмолол се покажал како значаен независен предиктор за вредноста на тропонин Т, измерен 4 часа по интервенцијата, лактатите во серум, измерени 3 часа од интервенцијата, највисокиот измерен инотропен скор во првите 24 часа постоперативно, додека срцевата фреквенција 10 минути по востановувањето на срцев ритам се покажала како значаен независен предиктор за вредноста на тропонин Т, измерена 2 дена по интервенцијата. Во последниот, петти дел од ова поглавје се обработени резултатите од линеарната регресиона анализа, која била направена со цел да се одредат независните предиктори за должината на престој во ЕИЛ и должината на престој во болница. При тоа, како независни варијабли во линеарната регресиона анализа биле внесени сите оние што биле значајно поврзани со времето: Euroscore, појава на преткоморен фибрилофлатер постоперативно, нивото на инотропниот скор и неговата највисока вредност, времето на интубација, давањето на инторопи и вазопресори во ЕИЛ, нивото на епинефрин и/или норепинефрин, највисокото ниво на тропонин и давањето на есмолол. Како независни значајни предиктори за должината на престој во ЕИЛ и за должината на престојот во болница се издвоиле следниве вредности: највисоката вредност на тропонинот, времето на интубација (механичка вентилација: <24 часа, 24 до 72 часа, >72 часа) и највисоката вредност на инотропниот скор.

Во **седмата глава** е содржана обемната **Дискусија**, каде што кандидатката ги коментира резултатите од сопственото истражување и истовремено ги споредува со објавени резултати од студии од постар и од понов датум, но и со најнови извори во стручната литература што се во контекст на темата. Тоа е направено објективно, непристрасно и строго придржувајќи се кон принципите на научноистражувачка работа базирана на докази. Во почетниот дел на дискусијата, кандидатката ги споредува и ги потврдува своите резултати во однос на возраста со најновите податоците од датабазата на Здружението на торакални хирурзи и податоците од датабазата на EuroSCORE, со посебен акцент дека во последните години се зголемува возраста на пациентите кои се индицирани за коронарната артериска бајпас-хирургија. Афилало и сор. во својата мултицентрична студија демонстрирале дека кај пациентите до 75-годишна возраст не постоела линеарна поврзаност помеѓу возраста и оперативниот морталитет и морбидитет. Таа преминувала во прогресивна кај пациентите по нивната 75-та година. Поради тоа, во студијата на кандидатката кај секој пациент над 75-та годишна возраст било пристапувано индивидуално со проценка на сите придружни коморбидитети, ризик-фактори и ангиографски карактеристики. Констатираните резултати за поголема процентуална застапеност на мажите во однос на жените е слична како и во многу други студии кои опфаќаат голем број на пациенти оперирани од коронарна артериска болест, а и останал непроменет и се задржал последите 40 години иако најновите сознанија се дека разликите меѓу машкиот и женскиот пол се намалуваат и прибижуваат. Од друга страна, бројни студии кој се направени на пациентки со коронарна артериска болест потвдуваат дека женскиот пол претставува ризик за полош постоперативен исход кај овие пациенти. Во студијата на кандидатката кај пациентите доминира зголемена вредност на индексот на телесна маса (BMI) и овој просек е сличен со западноевропскиот. Релацијата меѓу BMI и коронарна артериска болест останува и понатаму доста контраверзна и со посебен интерес за истражување. Многу добро е познат таканареченио „парадокс на обезитетот” каде што обезните пациенти имаат помалку развиена коронарна артериска болест. Рубинштејн и сор. во својата студија прикажале дека обезните пациенти кај кои е направена коронарна ангиографија биле помлади и имале помала преваленца

на левокоморна стеноза. Грегори и сор. ја испитувале релацијата помеѓу BMI и тежината на коронарна артериска болест, како и влијанието на BMI на едногодишниот морталитет од срцеви и несрцеви причини. Во нивната студија биле вклучени вкупно 13 936 испитаници во регионот во Канада, каде што повеќе од 71 % од населението е со прекумерна телесна тежина. Со своите резултати покажале дека обезните пациенти се помлади и дека се презентираат со поблага форма на коронарна артериска болест од необезните иако имаат повисока преваленција на хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес. Оваа студија ги потврдила наодите на Рубинштејн и сор. и ја потврдила инверзната релација меѓу BMI и тежината на коронарна артериска болест. Во истата студија BMI не се појавил ниту како независен фактор асоциран со смртност од срцева или друга причина. Во истражувањето на кандидатката од ризик-факторите за атеросклероза и коронарна артериска болест најчесто биле застапени артериската хипертензија и дислипидемијата. Во однос на ризик-факторите за атеросклероза, во оваа студија не постои статистичка значајна разлика во нивната застапеност кај пациентите со или без даден есмолол иако процентот на застапеност на овие варијабли е многу поголем од објавениот во светската литература со претпоставка дека за оваа висока преваленца големо влијание имале свеста, стресот, начинот на живеење и правилната исхрана кај пациентите. Во истражувањето на кандидатката речиси сите пациенти примале антихипертензивна, антитромботична, диуретска терапија, како и терапија за маснотии. Исто така, лабораториските испитувања кои рутински се изведувале предоперативно, како и испитувањата на крвната слика (хемоглобин, хематокрит, тромбоцити), црнодробната, бубрежната функција и тестовите на коагулација покажале вредности во граница на референтните, додека, пак, нивото на ензимите (CK, CK-MB, тропонин T) било генерално зголемено што се очекувало бидејќи се работело за пациенти со потврдена коронарна артериска болест. Овие резултати се во согласност со резултатите добиени од литературата. Кандидатката, во својата студија, изразеноста на симптомите кај испитаниците ја следи со помош на клиничките класификации, при што се покажало дека пациентите припаѓаат на третата група која се однесува на оние кои имаат средно ограничување на активност, додека, пак, за процена на ризик од кардиохируршки операции биле користени EuroSCORE и STS score, при што од анализата се потврдило дека најголем дел од пациентите припаѓале на нискоризичната група. Овие резултати се во согласност со последните објавени во литературата. Констатираните резултати во однос на периоперативните варијабли и нарушувањата на ритамот по периоперативниот период во истражувањето на кандидатката корелираат со резултатите добиени од литературата. Исто така, просечното време на исхемија, времето на кардиопулмонален бајпас и времето на реперфузија се во рамките кои индицираат ефикасна кардиохируршка интервенција. Многу студии го истакнуваат ризикот од бројни постоперативни компликации и смрт кај пациенти кои се подложни на пролонгирано време на срцева исхемија и коронарна артериска болест. Ал-Сараф и сор. стратифицирале 3799 кардиохируршки пациенти на база на Euro SCORE скоринг системот во две групи, пациенти со низок и интермедиерен ризик (EuroSCORE<6) и пациенти со висок ризик (EuroSCORE >6). При тоа авторите покажале дека пациентите кај кои имало продолжено време на срцева исхемија и кардиопулмонален бајпас имаат полош клинички исход. Спектарот на постоперативни компликации вклучувал продолжена механичка вентилација, поголема побарувачка на трансфузија, бубрежни компликации, продолжена хоспитализација и интрахоспитален морталитет. Во студијата на кандидатката кај сите испитаници за време на кардиопулмонален бајпас биле дадени иницијално 1145 ml ладна крвна кардиоплегија, а дополнително уште 1080 ml, при што минимална вредност на хематокритот за време на кардиопулмонален бајпас бил 27 %. Овие резултати се во согласност со студиите во литературата. Во понатамошниот текст, кандидатката наведува дека кај 40 % од испитаниците биле дадени транфузиски деривати во периоперативниот период, што е во поголем процент од пријавените резултати во литературата. Единствено објаснување за поголема потреба од крв и крвни деривати во студијата на кандидатката било ненавременото предоперативно прекинување на

антитромбоцитната и антикоагулантната терапија. Констатираните резултати за постоперативниот тек и постоперативните компликации кои не се во голем процент со најголема застапеност на преткоморен фибрилофлатер се вклопуваат во резултатите од повеќе студии. Во истражувањето на кандидатката кај сите пациенти постоперативниот тропонин Т во серум бил мерен на влез во ЕИЛ (нулто време), по 4 и 12 часа, потоа првиот и вториот постоперативен ден. Добиените вредности на тропонин Т биле во согласност со поновите наоди во литературата, но се разликуваат од наодите во предходните студии првенствено заради дозата на дадениот есмолол и времето на давање на истиот. Имено, Бињами и сор. во својата студија покажале дека есмолол даден непосредно по канулација на аортата ги намалува метаболните побарувања на миокардот, подобрувајќи го заштитниот ефект на кардиоплегијата за време на кардиопулмоналниот бајпас. Овие резултати корелираат со резултатите добиени во студијата на кандидатката. Во студијата на кандидатката споредбата на антропометриските мерења и големина за клиничките скорови на претхируршките перформански поделени на оние со и без есмолол не покажале статистичка значајност. Исто така, споредбата на периоперативните карактеристики кај пациентите поделени на оние со и без есмолол покажале отсуство на значајни разлики меѓу групите. Во анализата направена од кандидатката било утврдено дека времето на кардиопулмонален бајпас, времето на аортна клема и времето на реперфузија биле незначајно покуси во однос на пациентите без есмолол. Исто така, автоматското воспоставување на срцевиот ритам било процентуално позастапено и се појавило незначајно за покусо време кај пациентите на кои им бил даден есмолол. Во однос на нарушувањата на срцевиот ритам, кај пациентите на кои им бил даван есмолол непосредно по деклемување незначајно поретко се појавувал преткоморен фибрилофлатер, а со гранична статистичка значајност поретка била појавата на коморна фибрилација и следствено била поретко изведувана дефибрилација. Овие резултати добиени во истражувањето на кандидатката корелираат со резултатите од студијата Сан и сор., во која биле вклучени 60 пациенти со ревматска болест на митрален залисток. Сан и сор. докажуваат дека есмололот има позитивен ефект во опоравување на срцето по кардиопулмонален бајпас, односно многу подобро се воспоставува и се одржува рамнотежа меѓу потребите и испораката на кислород во миокардот и со тоа се скратува периодот на опоравување на срцевиот мускул, побрзо се воспоставува срцев ритам, помала е појавата на вентрикуларна аритмија и потребата од привремен пејсмекер по воспоставување на сопствен ритам. Овие резултати корелираат со резултатите добиени во истражувањето на кандидатката. Во истражувањето на кандидатката, споредбата на измерените вредности на тропонин Т во серум во постопертивниот период според зададениот протокол покажала дека сите вредности кај пациентите на кои им бил даден есмолол, вклучително и највисоката вредност на тропонин Т биле со пониски вредности, а статистичка значајност била добиена при споредба за нултото време, времето по 4 часа и неговата највисока вредност во серумот во однос на пациетите кои биле без есмолол. Резултатите од истражувањето на кандидатката се совпаѓаат со резултатите во студијата на Бињами и сор., во која биле вклучени 46 пациенти доминантно со валвуларна патологија и во помал процент пациенти со коронарна артериска болест, при што есмолол бил даван по протокол во две времиња кои според анализите од предходните студии биле со најдобар протективен ефект врз миокардот. Бињами и сор. потврдуваат дека есмололот ја намалува за 46% вредноста на највисоката концентрација на тропонин Т во серум која во 76% од пациентите вклучени во студијата се случува во првите 4 часа постоперативно додека кај останатите 24 % се случува во првите 24 часа. Во студијата на кандидатката споредбата на потребата од инотропна и вазопресорна постоперативна поддршка кај пациентите, највисокиот инотропен скор, и највисока даза на епинефрин и норепинефрин била статистички значајно помала во групата која добивала есмолол во споредба со другите кои не добивале есмолол. Споредбено, во групата на пациенти кај кои им бил даден есмолол, бројот на денови во ЕИЛ, како и вкупниот болнички престој биле статистички значајно покуси во однос на групата на пациенти без есмолол. Овие резултати во студијата на кандидатката корелират со

резултатите на Зангрило и сор., кои во нивната студија во која биле вклучени 200 пациенти со валвуларна патологија, коронарна артериска болест и комбинирана патологија докажувале дека есмололот ја намалува потребата од инотропна поддршка во постоперативниот период, вредноста на највисокиот инотропен скор во првите 24 часа, појава на синдром на низок минутен волумен и стапката на рехоспитализација во период од една година постоперативно. Целокупната анализа на податоците во мета-анализата која е направена од Зангрило и сор., во која се обработени податоци од 778 пациенти во 20 рандомизирани помали студии, го потврдува фактот дека есмолол даден за времена кардиопулмонален бајпас ја намалува миокардната исхемија во тој период и води до помала стапка на срцеви аритмии во периодот по кардиопулмонален бајпас но нема влијание во употребата на инотропна поддршка во периоперативниот и постоперативниот период, должината на болничкиот престој и моталитетот. Неколку автори во оваа мета-анализа докажале дека есмолол даден за време на кардиопулмонален бајпас доведува до помал клеточен едем, подобра лимфна дренажа и пониски вредности на лактати во серум. Понатаму, Корк и сор. во својата студија укажуваат дека есмолол може да го намали оштетувањето на миокардот преку неколку механизми и тоа првенствено намалувајќи ги метаболните потреби на миокардот, намалувајќи ја активноста на итраклеточната липаза, како и намалувајќи ја повредата преку масни киселини во периодот на реперфузија. Во студијата на кандидатката нивото на лактати во серум во првите 3 часа е значајно пониско кај пациентите кои примале есмолол во споредба со другите. Овие резултати корелираат со резултатите добиени од Корк и сор. кои во нивната студија докажале дека есмолол ја намалува концентрацијата на лактати во серум, односно ја намалува исхемијата на миокардот во период на кардиопулмоналниот бајпас. Во однос на постоперативните копликации во истражувањето на кандидатката, не биле докажани статистички значајни разлики помеѓу двете групи на пациенти, освен што преткоморен фибрилофлатер се појавил значајно поретко кај пациентите кои примаа есмолол. Со цел да се утврди дали примената на брзодејствувачки β-1 селективен адренергичен блокатор-есмолол би обезбедила дополнителна заштита на миокардот за време на кардиоулмонален бајпас во студијата на кандидатката била направена корелација на дадениот есмолол со сите периоперативни и постоперативно следени параметри. При тоа од добиените резултати се потврдило дека корелацијата на есмолол со појава на коронарна фибрилација по деклемување, постоперативно преткоморен фибрилофлатер, вредност на инотропен скор во операциона сала и највисокиот инотропен скор во првите 24 часа, највисоките дози на епинефрин и норепинефрин во првите 24 часа, нивото на лактати во првите 3 часа постоперативно, денови на болнички престој во ЕИЛ и вкупниот болнички престој, како и вредности на тропонин Т во серум во нулто време, по 4 часа и вкупната врвна вредност на тропонин Т во серум, била негативна и статистички значајна. Овие резултати добиени во истражувањето на кандидатката се совпаѓаат со резултатите добиени во студијата на Бињами и сор. Од линеарната регресиона анализа направена од кандидатката е утврдено дека за тропонин Т измерен 4 часа од интервенцијата, за највисокиот инотропен скор во првите 24 часа постоперативно, за лактати во серум во првите 3 часа по интервенцијата, есмололот бил значаен независен предиктор. Додека, пак, за вредноста на тропонин Т во серум измерен 2 дена од интервенцијата помалата срцевата фреквенција 10 минути по воспоставување на срцев ритам се покажала како значаен независен предиктор. И на крај, во истражувањето на кандидатката, како независни значајни предиктори за должина на престој во ЕИЛ и должина на болнички престој се издвоиле: највисоката вредност на тропонинот, времето на интубација и највисока вредност на инотропниот скор. Исто така, овие резултати од студијата на кандидатката корелираат со резултатите добиени во студиите на Бињами и сор. и Зангрило и сор.

Осмата глава ги содржи **ограничувањата на студијата**. Кандидатката смета дека како прво ограничување на студијата била бројката од 100 пациенти со коронарна артериска болест кои биле вклучени во студијата бидејќи примерокот е мал и недоволен за споредба со резултатите од светската литература. Друг потенцијален недостаток е што во студијата не била направена

стратификација на пациентите со коронарна артериска болест кои биле вклучени во студијата според степенот на нарушување на левокоморната срцева функција или нејзините димензии со што би се овозможила понатамошна споредба помеѓу групите за да се види во колкав процент е кардиопротективното дејство на есмололот кај различни групи на пациенти со коронарна артериска болест. Исто така, како потенцијален недостаток на студијата е времето на следење на пациентите, односно во студијата на кандидатката биле следени раните постоперативните компликации и морталитет. Студијата не била дизајнирана за да се следат мајорните постоперативни компликации во период од една година, како и следењето на морталитетот во првиот месец постоперативно и следењето на едногодишниот морталитет. Исто така, студијата на кандидатката не ги следела бројот и причините за рана и доцна рехоспитализација на пациентите. Кандидатката смета дека доколку би се направила стратификација на пациентите кои биле вклучени во студијата и на тоа би се надоврзало следењето на мајорните постоперативни компликации во период од една година, би имале целосна слика за кардиопротективната вредноста на есмолол како додаток пред коронарната артериска бајпас-хирургија и како и во самата кардиоплегија.

Деветтата глава ги содржи **заклучните согледувања**, кои се коректно формулирани и ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето со работната хипотеза. Врз основа на добиените резултати од ова истражување се заклучува дека бета-1 селективен адренергичен блокатор, есмолол даден непосредно пред коронарната артериска бајпас-хирургија и како додаток во самата кардиоплегија обезбедува дополнителна заштита на миокардот следена преку нивото на тропонин Т во серум, ја намалува потребата на инотропна поддршка во постоперативниот период, ја намалува појавата на нарушувања на срцевиот ритам во периоперативниот и постоперативниот и ја намалува должината на престој во ЕИЛ и должината на вкупниот болнички престој. Исто така, кандидатката заклучува дека бета-1 селективниот адренергичен блокатор, есмолол се јавува како независен предиктор за подобра заштита на миокардот следена преку клинички, ехокардиографски и лабораториски маркери и како независен предиктор за подобра интрахоспитална прогноза.

Во **десеттата глава** се презентирани **клиничките импликации на студијата** и **литературата**. Кандидатката смета дека коронарната артериска бајпас хирургија претставува ефикасна стратегија за третман на пациенти со коронарна артериска болест. Самата кардиохируршка операција е поврзана со бројни компликации како резулатат на периоперативна исхемија на миокардот поради неадекватна заштита на миокардот. Бидејќи пациентите со коронарна артериска болест се многу повеќе чувствителни на исхемија за време на самата операција, кандидатката смета дека примената на бета-1 селективниот адренергичен блокатор, есмолол е од големо значење за дополнителна заштита на миокардот. Со тоа би се намалила потребата од инотропната поддршка во периоперативниот и постоперативниот период, би се намалила појавата на преткоморен фибрилофлатер, би се намалиле раните постоперативни компликации, би се намалил претстојот во ЕИЛ и вкупниот болнички престој како и би се намалила стапката на смртност. Исто така, кандидатката смета дека овие сознанија добиени од ова истражување, секако, можат да бидат искористени во иднина за евалуација на ефектот на бета-1 селективниот адренергичен блокатор, есмололот кај пациенти со валвуларна патологија или комбинирана вавуларна патологија со коронарна артериска болест. На крајот од ова поглавје е приложена литература, којашто е обемно претставена со 106 референци. Таа е прегледна и коректно цитирана по прифатените стандарди. Изборот на референците е соодветен и опфаќа како базични, така и современи клинички публикации од областа, меѓу кои има голем број публикации од понов датум. Како посебен додаток се приложени 5 прилози според кои се внесувани потребните варијабли, и тоа предоперативните наоди во образец даден во прилогот бр. 1, интраоперативните и постоперативните варијабли во образец даден во прилогот бр. 2, податоци за вклучување на есмолол во периоперативниот период во образец даден во прилогот бр. 3, податоци за вредностите

на тропонин Т во серум одредувани во точно зададени временски интервали во постоперативниот период во образец даден во прилогот бр. и образец за информираната согласност во прилогот бр. 5.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Бети Костадиновска Јорданоска, со наслов: „Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“, претставува истражување во кардиоанестезијата. Изработката на темата на оваа докторска дисертација има за цел да ги унапреди и прошири знаењата за заштита на миокардот за време на кардипулмонален бајпас. Од научното истражување во оваа докторска дисертација произлегуваат препораки за примена на брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор, есмолол, врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест кои се подложени на коронарна артериска бајпас хирургија.

Докторската дисертација на кандидатката д-р Бети Костадиновска Јорданоска, со наслов: „Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за подготовка на докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор) следниве рецензирани истражувачки трудови:

[1]Автор-и: **Kostadinovska-Jordanoska B.**, Nikolic A, Stefanovski I, Radoeski A, Bedzeti F, Bislimovski D: ,,Effect of esmolol cardioplegia on postoperative complications and length of in-hospital stay after coronary artery bypass surgery“ - Macedonian Journal of Anaesthesia, Vol6, N'3, December 2022.

[2] Автор-и: **Kostadinovska Jordanoska Beti**, Nikolic Aleksandar, Stefanovski lvica, Radoeshki Aleksandar, Bedzeti Fadilj, Bislimovski Darko: ,,Effect of esmolol cardioplegia on inotropic support and inotropic score after coronary artery bypasss surgery “- Acad Med J 2023;3(1):60-70.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Научен придонес на оваа докторска дисертација е во сознанието за вредноста на примената на есмолол, брзодејствувачки бета-1 селективен адренергичен блокатор врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест кои се подложени на коронарна артериска бајпас хирургија. Со негова примена се обезбедува дополнителна заштита на миокардот кај пациентите со коронарна артериска болест кои се посебно чувствителни на исхемија на миокардот за време на самата кардиохирушка операција. Исто така, се намалува потребата од инотропна поддршка во периоперативниот и постоперативниот период, појавата на преткоморен фибрилофлатер, престојот во единиците за интензивна нега, како и вкупниот болнички престој, раните постоперативни компликации и стапката на смртност. Оваа студија отвора можност за спроведување на дополнителни истражувања на поголема група пациенти или спроведување споредбени анализи кај пациенти со вавуларна патологија или комбинирана валвуларна патологија со коронарна артериска болест.

Подрачјето на примена на оваа докторска дисертација е во областа на кардиоанестезијата.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатката **д-р Бети Костадиновска Јорданоска** со наслов: **Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест.**

КОМИСИЈА

Проф. д-р Мирјана Шошолчева, претседател, с.р.

Проф. д-р Биљана Јанеска, ментор, с.р.

Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил, член, с.р.

Проф. д-р Андријан Карталов, член, с.р.

Проф. д-р Билјана Кузмановска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЗНАЧЕЊЕ НА АВО-КРВНОГРУПНИОТ СИСТЕМ ЗА ПОЈАВАТА НА ВЕНСКИОТ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ" ОД Д-Р ЕЛЕНА РИСТОВСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Врз основа на член 73 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и бр. 458 – Анекс/2021), член 61 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје (Универзитетски гласник бр. 245/2013), член 91 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020) и член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019), по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина, Наставно-научниот совет, на својата II редовна седница одржана на 26.12.2023 година, донесе Одлука бр. 0905-5832/179 за формирање на Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов: „Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам", од докторантката д-р Елена Ристовска, асистент на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав: д-р Татјана Макаровска Бојаџиева, редовен професор на Медицинскиот факултет во Скопје (претседател), д-р Маријан Бошевски, редовен професор на Медицинскиот факултет во Скопје (ментор), д-р Миленка Благоевска, редовен професор на Медицинскиот факултет во Скопје (член), д-р Елизабета Србиновска Костовска, редовен професор на Медицинскиот факултет во Скопје (член), и д-р Анита Христова Димчева, научен советник на Медицинскиот факултет во Скопје (член).

Комисијата, во наведениот состав, детално ја разгледа и ја оцени докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Елена Ристовска и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Елена Ристовска, со наслов: „Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам", содржи 118 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 184 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, монографии, меѓународни водичи од експертски групи, конференциски извештаи, препораки за постапка од национални стручни здруженија и научни и стручни интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 8 поглавја, вклучувајќи вовед, мотив и цели на истражувањето, материјал и методи на работа со статистичка обработка, резултати, дискусија, заклучок и литература. На поглавјата им претходат листа на кратенки и резиме на македонски и англиски јазик. Деловите се систематизирани со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Анализа на трудот

Докторантката одбрала тема за разработка на значењето на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам во нашата популација, мултифакториелно заболување со висок морталитет, секогаш во фокусот на клиничарите и истражувачите.

Вовед

Во воведниот дел, кандидатката го посочува клиничкото значење на еритроцитните антигени за трансфузијата, бременоста, трансплантацијата на ткива и органи, како и нивното биолошко значење како транспортери на различни молекули, ензимска и рецепторна функција. Образложен е составот на еритроцитните антигени и нивната важност за структурата и стабилноста на еритроцитната мембрана.

Кандидатката дава осврт на историјатот, наследувањето и дистрибуцијата на АВО-крвногрупниот систем, клинички најзначајниот крвногрупен систем во трансфузионата медицина. Следува осврт на молекуларната биологија и утврдувањето на бројни полиморфизми во АВО-гените. Постоењето на голем број алелски варијации на трите алели А, В и О во рамките на АВО-системот, кои со методите на молекуларна биологија PCR-SSP и RT-PCR, овозможуваат диференцијација на пет основни алели: О1, О2, А1, А2 и В, комбинирани во 15 АВО-генотипови. Испитувањето на полиморфизмите на АВО гените, наоѓаат примена во форензичната медицина, трансфузионата медицина, трансплантацијата на клетки, ткива и органи, во клеточната и развојна биологија, како и во утврдување на нивна поврзаност со појавата на одредени заболувања како што се кардиоваскуларни, гастроинтестинални, малигни, инфективни заболувања и други. Канидатот дава осврт на поврзаноста на АВО-крвногрупниот систем и појавата на венскиот тромбоемболизам со посочување на функционалниот ефект на АВО локусот врз коагулациониот систем, преку измерени пониски нивоа на von Willebrand факторот (vWF) и факторот VIII кај индивидуите со О крвна група, во споредба со не-О крвните групи, за што механизмот не е во целост расветлен. Понатаму во текстот кадидатот посочува побрза протеолиза на vWF од страна на протеазата ADAMST13 кај О крвна група. Многу научници ја испитувале и сеуште се во тек истражувања на поврзаноста на АВО крвната група, како генетски фактор на ризик со појавата на венскиот тромбоемболизам. Сознанијата за одредена предиспонираност кон венскиот тромбоемболизам поврзани со АВО системот, може да бидат корисни во делот на адекватна превенција со менување на начинот на живот, здравственото однесување и животната средина, со што конечно се влијае на зголемување на јавното здравје.

Следува клиничка поделба на венскиот тромбоемболизам (ВТЕ) на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (ПЕ).

Во понатамошниот текст, кандидатката ја изложува етиологијата на ВТЕ, осврнувајќи се на тромбофилијата, како збир на наследни и стекнати нарушувања на коагулацијата во насока на хиперкоагулабилност и зголемена предиспонираност кон венска тромбоза. Кандидатката дава осврт на вродените и стекнатите дефицити на природните инхибитори на коагулација; антитромбинот III (ATIII), протеинот С (PC) и протеинот S (PS), потоа следат познатите вродени тромбофилни маркери, мутацијата на FV Leiden G1691A и мутацијата на фактор II протромбин (FII G20210A). Следи осврт на останати тромбофилни маркери, како што се; мутацијата на фактор VII (проконвертин) G10976A, мутацијата на генот на плазиноген активатор инхибиторот тип 1 (PAI-15G/4G), фибрин стабилизирачкиот фактор XIII V24L:c 103 G>T и фибриногенот бета (FGB) 455 G/A. Вклучен е и осврт на мутациите на гени од фолатниот метаболизам, кои резултираат со хиперхомоцистеинемија и протромботичен ефект, преку нарушување на васкуларната

функција со механизми на оксидативен стрес и изменета клеточна метилација. Со испитување на мутацијата на метилен тетрахидрофолат редуктазата MTHFR 677C>T, мутацијата на MTHFR 1298A>C, метилтетрахидрофолат хомоцистеин метилтрансфераза MTR (A275G) и метилтетрахидрофолат хомоцистеин метилтрансфераза редуктаза MTRR (A66G). Во делот на стекнатата тромбофилија, кандидатката дава осврт на антифосфолипидниот синдром, вклучително лупус антикоагулант антителата (LA).

Во завршниот дел од воведот, кандидатката ги изложува епидемиолошките карактеристики на ВТЕ во различни популации, истакнувајќи дека во најмалу 50 % од пациентите со ВТЕ може да се докаже тромбофилен дефект, односно потецијално утврдени ген-ген интеракции, како и ген-околински интеракции, вклучително состојби на зголемен тромботичен ризик, коморбидитети и начин на живот.

Во продолжение, кандидатката истакнува дека ВТЕ е фатална болест и голем товар на глобалниот здравствен систем, така што неодамнешни истражувања ја користат вештачката интелигенција (АІ) за дијагностицирање и како можност да се даде попрецизно предвидување на појавата на венскиот тромбоемолизам и, конечно, подобрена клиничка применливост.

Во прилог на мултифакториелноста на етиологијата на венскиот тромбоемболизам, се многубројни податоци од истражувања на АВО-крвногрупниот фенотип и генотип во комбинација со постојните маркери на тромбофилија, при што се утврдува додатен тромботичен ризик, кој е варијабилен во различни популации.

Исто така, од направените истражувања се предлага АВО-молекуларната типизација да биде вклучена во проценката на тромбофилија, како додатен тромбофилен маркер, при што највисок тромботичен ризик е поврзан со АВО-генотиповите; *A1A1, A1B* и *BB,* разгледувани изолирано или придружени со досега испитуваните протромботични генски полиморфизми за VTE (фактор II G20210A, фактор V Leiden G1691A, фактор VII G10976A, фактор XIII V24L:c 103 G>T, FGB 455 G/A, PAI-1 5G/4G, MTHFR C677:c 665 C>T, MTHFR A1298c:c 1298 A>C, MTR A2756G, MTRR A66G).

Мотив

Како мотив за научното истражување, кандидатката ја наведува поврзаноста на АВО-генотипот и тромбофилијата со појавата на венскиот тромбоемболизам. Фактот дека венскиот тромбоемболизам е во фокусот на интерес на клиничарите, за да се добие поегзактна проценка на тромбогениот ризик, дијагностицирање, соодветно лекување и проценка на можноста за рекуренција на ВТЕ, е дополнителен мотив за истражувањето, особено што досега во нашата популација не е испитана поврзаноста на АВО-крвногрупниот систем со појавата на венскиот тромбоемболизам.

Од дефинираниот мотив произлегуваат јасно дефинираните цели на истражувањето кои се однесуваат на испитувањето на поврзаноста на АВО-крвногрупниот генотип и генетските ризик-фактори за појавата на тромбоза. Една од целите е да се утврди дали генетската предиспозиција за тромбоза е повисока кај индивидуите кои не се ОО крвногрупен генотип во споредба со оние што го поседуваат истоименот генотип, односно ОО генотип.

Кандидатката определува долгорочна цел која би можела да произлезе од резултатите од студијата, односно АВО-генотипот да биде вклучен како дополнителен маркер во сетот на лабораториски тестови за тромбофилија.

Кандидатката, како цели на истражувањето, ги поставува:

- застапеност на АВО-фенотиповите кај пациенти со ДВТ и/или ПЕ и контролната група;
- застапеност на АВО-генотиповите кај пациенти со ДВТ и/или ПЕ и контролната група.

- застапеност на маркери за тромбофилија (мутации на фактор II G20210A, фактор V Leiden G1691A, фактор XIII V34L:c 103 G>T, фактор VII G10976A , FGB 455 G/A, MTHFR C677:c 665 C>T, MTHFR A1298c:c 1298 A>C, MTR A2756G, MTRR A66G, PAI-1 5G/4G) кај пациенти со DVT и/или PE;
- поврзаност на АВО-фенотипот со појавата на ДВТ и/или ПЕ;
- поврзаност на АВО-генотипот со појавата на ДВТ и/или ПЕ;
- поврзаност на АВО генотипот со тромбофилните маркери кај пациенти со ДВТ и/или ПЕ;
- поврзаност на АВО-генотипот со одреден тромбофилен маркер или во комбинација со два или повеќе тромбофилни маркери, со евентуално степенување на тромботичниот ризик;
- разлика во поврзаноста на одреден АВО-генотип со инциденцата на тромбоемболиски заболувања кај мажите во споредба со жените.

Материјал и методи

Истражувањето е осмислено како проспективно лонгитудинално со контрола на случаи (case–control) и е спроведено на Институтот за трансфузиона медицина во Скопје, во периодот од септември 2018 до септември 2023 година. За спроведување на истражувањето е добиено одобрение од Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет во Скопје.

При изработката на оваа докторска дисертација биле анализирани 52 пациенти со потврдена дијагноза на венски тромбоемболизам, длабока венска тромбоза и/или пулмонална емболија потврдена со: ултрасонографија, компјутерска томографија, коагулациски тестови и историја на заболувањето кои се лекуваат во амбулантите на Институтот за трансфузиона медицина и контролна група од 50 здрави испитаници кај кои не е дијагностициран ВТЕ и немаат лична и семејна историја за ДВТ и/ или ПЕ. Испитаниците во контролната група соодветно се совпаѓаат според демографски карактеристики, пол и возраст со испитаниците во групата на пациенти. Преваленцата на АВО-крвните групи во контролната група ја репродуцира застапеноста на крвните групи во популацијата во РС Македонија.

Критериумите за вклучување и исклучување на испитаниците во студијата се јасно дефинирани. Вклучени биле пациенти со дијагностициран ВТЕ на возраст од 18 до 75 години, а во контролна група вклучени се здрави испитаници на возраст од 18 до 65 години.

Испитувањето се вршеше во амбулантите на Институтот за трансфузиона медицина во Скопје: анамнеза, преглед, пополнување на прашалник, пополнување на информирана согласност и земање на крвниот примерок за АВО-генотипизација, истовремено со останатите земени примероци при дијагностката и лекувањето на ВТЕ, како и земање на примероци од испитаниците во контроланата група, кои немаат лична и семејна историја на ВТЕ. Лабораториското тестирање се вршеше во лабораториите за серолошко и молекуларно одредување на крвни групи во Институтот за трансфузиона медицина во Скопје.

Испитаниците биле поделени во две групи: група на испитаници кај кои е дијагностицирана длабока венска тромбоза (ДВТ) и/или пулмонална емболија (ПЕ) и контролна група на испитаници кои во својата медицинска историја немаат ДВТ и/или ПЕ.

Сите испитаници кои биле вклучени во студијата добиле формулар со информации за целите и текот на истражувањето и имаат потпишана информирана согласност за доброволно учество во студијата. Протоколот на студијата е во согласност со етичките принципи на Хелсиншката декаларација.

Во студијата се спроведени три групи на испитувања за кои се користени следните методи:

- АВО-фенотипизација – определување на антигени од АВО-системот (A, B, AB, O) со серолошки методи со примена на моноклонални серуми anti-A, anti-AB, anti-B на плочка и со микроаглутинациски тест (Column Agglutination Technique-CAT) во ID гел картичка /DiaMed со конфигурација/профил "ДиаКлон A, B, D ctl / A 1 , B. АВО-фенотипизација се одвиваше во лабораторијата зе серолошка крвногрупна типизација кај дарители на крв;
- АВО-генотипизација – определување на алели од АВО-системот (*A1, A2, O1, O2, B)* со молекуларни методи, полимераза верижна реакција со секвенсно специфични прајмери (PCR-SSP) и полимераза верижна реакција во реално (вистинско) време односно real-time PCR (RT-PCR) се одвиваше на Одделот за молекуларна биологија при Институтот за трансфузона медицина со користење на приборот и уредите, кои се редовно валидирани согласно со препораките за обезбедување на контрола на квалитет;
- определување на маркери за тромбофилија (фактор II G20210A, фактор V Leiden G1691A, фактор XIII V34L:c 103 G>T, фактор VII G10976A , FGB 455 G/A, MTHFR C677:c 665 C>T, MTHFR A1298c:c 1298 A>C, MTR A2756G, MTRR A66G, PAI-1 5G/4G) со примена на RT-PCR молекуларната метода.

Статистичка обработка на податоците

Статистичката обработка на податоците била направена со примена на статистичките програми STATISTICA 8.0 и SPSS 23.0.

Разликата помеѓу набљудуваната и очекуваната фреквенција беше тестирана со примена на x^2 (Chi-square) тестот, p-вредноста < 0,05 се сметаше за статистички значајна. Логистичка бинарна униваријантна анализа е применета за утврдување на предиктивна вредност на АВО генотипот и генетските ризик-фактори за тромбоза, начинот на живот и коморбидитетите (кај ДВТ и/или ПЕ).

Pearson's корелацијата исто така е применета за утврдување на предиктивна вредност на АВО-генотипот и генетските ризик-фактори за тромбоза, начинот на живот и коморбидитетите (кај ДВТ и/или ПЕ). Според Pearson's корелацијата, значајна корелација (поврзаност) се смета вредноста на $p < 0,05$.

Кај сериите со атрибутивни белези (АВО-фенотипови и АВО-генотипови кај пациентите со ВТЕ и контролната група, маркери за тромбофилија / кај пациенти со ДВТ и/или ПЕ) се одредени проценти на структура (%).

Поврзаноста на АВО-фенотипот со појавата на ДВТ и/или ПЕ; поврзаноста на АВО генотипот со појавата на ДВТ и/или ПЕ; поврзаноста на АВО генотипот со тромбофилните маркери кај пациенти со ДВТ и/или ПЕ, е тестирана со примена на Pearson Chi-Square / Exact Sig.(2-sided) / (p) и Fisher's Exact Test / Monte Carlo Sig. (2-sided) / (p).

Разликата на анализираните атрибутивни белези помеѓу пациенти со дијагноза на ВТЕ (ДВТ и/или ПЕ) и контролната група е тестирана со примена на Pearson Chi-Square / Exact Sig.(2-sided) / (p) и Fisher's Exact Test / Monte Carlo Sig. (2-sided) / (p). За статистички сигнификантна се сметаше вредноста на $p<0,05$. За целите на ова истражување изведена е дескриптивна анализа, за да се утврдат демографските карактеристики и ризик-факторите кај пациентите со ВТЕ, локализацијата на ВТЕ (ДВТ и/или ПЕ), а исто така релативна фреквенција на тромбофилните маркери кај пациентите со ВТЕ, како и АВО-фенотипови и АВО-генотипови кај пациентите со ВТЕ и во контролната група.

Резултати

Резултатите се прикажани во текстот, табеларно и со графички слики. Кандидатката ги споредува пациенти со ВТЕ (ДВТ и/или ПЕ) и контролната група, според возраст и од добиените резултати поголема застапеност имаат пациентите со ВТЕ постари од 45 години со 57,7 % застапеност, како и пациентите од машки пол со 57,7% (30/52). Според националност со најголема застапеност се македонците во групата на пациенти со ВТЕ и во контролната група со 69,2 % и 82,0 % застапеност соодветно, потоа следат албанците со 23,1 % и 12,0 соодветно, и останатие националности со 7,7% и 6,0% соодветно кај пациентите со ВТЕ и контролната група. Од добиените резултати, статистички сигнификантна корелација е пронајдена помеѓу не-*OO* генотиповите и појавата на венскиот тромбоемболизам во нашата популација. Застапеноста на не-*OO* генотипоите во групата на пациенти со ВТЕ изнесува 86,5 % (45/52) во однос на *OO* генотиповите со застапеност од 13,5% (7/52). Статистичката анализа со примена на x^2 тестот (p=0,027) утврди статистички значајна корелација помеѓу не-*OO* крвните групи и појавата на VTE во популацијата во Р.С. Македонија.

Застапеноста на *OO* генотипот е значително помала кај пациентите со VTE со 13,5 % наспроти контролната група каде што овој генотип е со поголема застапеност која ознесува 34 % што е статистички сигнификантна разлика (p <0,05).

Генотиповите *O1A1* и *O1B* се поврзани со појавата на ДВТ (Pearson correlation), а во статистички сигнификантна корелација со појавата на ПЕ е *A1A1* генотипот (p<0,05). Статистичката анализа покажа статистички значаен ризик за тромбоемболиски заболувања кај носителите на генотиповите *O1A1/O2A1* со застапеност од 40,4 %, во споредба со контролната група каде што нивната застапеност е помала и изнесува 26,0% (p=0.029). Генотиповите BB и A1B се со поголема застапеност во групата на пациенти со ВТЕ со по 7,7 % застапеност во споредба со контолната група каде нивната застапеност е помала и изнесува 2 %, но без потврдена статистичка сигнификантност. Со најголема застапеност е генотипот *O1A1* во групата на пациенти со ДВТ, ПЕ и ДВТ и ПЕ дијагноситицирани истовремено со застапеност од 35,7%, 55,6% и 50,0% последователно.

Од добиените резултати, застапеноста на мутацијата FV Leiden е 9,6 %, а застапеноста на мутацијата на протромбинот F II G20210A е 5,8 % во групата на пациенти со ВТЕ. Застапеноста на FV Leiden, генерално, е пониска кај испитуваните пациенти со ВТЕ во споредба со податоците во литературата. Најголема застапеност имаат полиморфизмите од метил фолатниот матаболизам (MTR, MTRR, MTHFR C677T и MTHFR A1298C) со 44,3 % застапеност, земени предвид хомозиготи на полиморфизмот MTHFR C677T и двојни хетерозиготи во рамки на два гена. Со најголема застапеност се пациентите со не-*OO* генотип, истовремено носители на полиморфизми од метил фолатниот метаболизам со 38,5%, каде што се можни ген-ген интеракции.

Во значајна корелација со појавата на ВТЕ се следниве варијабли (p < 0,05); FII G20210A, MTRR, MTHFR C677T со појавата на ДВТ, а FII G20210A, MTR и MTHFR C677T со појавата на ПЕ, со примена на логистичката бинарна униваријантна анализа.

Исто така, со примена на логистичката бинарна униваријантна анализа, во значајна корелација со појавата на ВТЕ (ДВТ и ПЕ) е PAI-1 полиморфизмот (p < 0,05). PAI-1 има сигнификантна поврзаност со појавата на ДВТ и ПЕ (p<0,05) според Pearson-овата корелација, а PAI-1 хомозиготите се во статистички значајна корелација со појавата на ПЕ во нашата популација (p<0,05).

Во значајна корелација со појавата на ВТЕ се: обезноста со BMI>30 kg/m^2, имобилизацијата и артериската хипертензија (Pearson correlation, p<0,05).

Генотипот *A1A1* од сите не-ОО генотипови е фактор на ризик за појавата на венски тромбоемболизам (p<0,05) кај испитуваните пациенти, односно во статистички сигнификантна корелација со појавата на ПЕ во нашата популација.

Од генетските ризик-фактори FII, MTR, MTRR, MTHFR C677T и PAI-1 имаат статистички сигнификантна поврзаност со појавата на венски тромбоемболизам (p<0,05), а од другите фактори на ризик, хипертензијата, хепатореналните и респираторните заболувања, обезноста и метаболитичкиот синдром, исто така, имаат сигнификантна поврзаност со појавата на венски тромбоемболизам (p<0,05) кај испитуваните пациенти.

Дискусија

Дискусијата претставува критичка споредба на добиените резултати и сознанијата од ова испитување со досега објавените студии од истото поле на истражување.

Резултатите, според целите на испитувањето, се добиени во систематична анализа и се корелирани меѓу себе за прв пат кај пациентите со венски тромбоемболизам со утврдени АВО-генотипови во нашата популација.

Дискутирано е докажана поврзаност на АВО-крвногрупниот систем со појавата на ВТЕ во нашата популација, така што инциденцата на венскиот тромбоемболизам кај не ОО генотиповите е статистички сигнификантнтно повисока, во однос на ОО генотиповите за p=0,027 (p<0,05), што е во согласност со најголем дел од добиени резултати од литературата. Според Wu и соработниците постои конзистентна поврзаност помеѓу венскиот тромбоемболизам и не-О крвните групи. Тие користејќи комбинирана група од ОО/А(2)А(2)/А(2)О како индекс, комбинацијата од А(1)А(1)/А(1)В/ВВ со OR 2,44 (95% CI 1,79-3,33) и А(1)О/ВО/А(2)В и OR од 2,11 (95% CI 1,66-2,68). Оттука, не-О крвните групи, особено А(1)А(1), А(1)В, ВВ сочинувале значителен дел од фракцијата на пациенти со ВТЕ, така што се сугерира дека АВО генотипизацијата е многу важна алатка во проценката на тромботичниот ризик. Контрадикторни се резултати од кинеската case control студија на Xuefeng Sun и сор., каде што е утврдена слаба корелација на не-О крвните групи и ризикот за појава на ВТЕ, во споредба со испитаниците со О крвна група.

Во понатамошниот дел од дискусијата, според добиените резултати, генотиповите *О1А1* и *О1В* се поврзани со појавата на ДВТ, а во статистички сигнификантна корелација со појавата на ПЕ е *А1А1* генотипот (p<0,05). Од добиените резултати кај пациентите со ВТЕ кај 9,6 % од нив е утврдена мутацијата FVLeiden, а кај 5,8 % е утврден не-*ОО* генотип, така што овие индивидуи се издвоени со повисок тромботичен ризик, што е од особено значење во делот на секундарна превенција и спречување на рекуренција на ВТЕ кај овие лица. Според Lima и соработниците се сугерира АВО генотипизација рутински да се изведува кај пациентите со венска тромбоза носители на FVLeiden, поради повеќекратно зголемениот тромботичен ризик.

Според добиените резултати од актуелната студија, најчесто застапенииот *О1А1* генотип со 40, 4 % застапеност кај пациентите со ВТЕ, во групата на пациенти со ДВТ тој е застапен со 35,7 %, кај пациентите со ПЕ е со уште поголема застапеност од 55,6% и во третата групата на пациенти кај кои истовремено била дијагностицирана ДВТ и ПЕ има застапеност од 50%, што го издвојува генотипот *О1А1* како најчесто утврден генотип кај пациентите со ВТЕ, во значајна поврзаност со појавата на ВТЕ во нашата популација. Овие резултати се во согласност со резултатите на Tirado и сор. во однос на поврзаност на А1 алелот со хиперкоагулабилност од перманентно измерените повисоки нивоа на FVIII, што доведува до појава на ВТЕ. И според резултатите од студијата на Morreli и соработниците, повисокото ниво на FVIII останува фактор на ризик за појава на ВТЕ, односно повисоките измерени нивоа на FVIII кај носителите на А1 и В-алелот. И од резултатите на Wiggins и сор. кај носителите на А1-алелот во споредба со О1-алелот, ризикот за ВТЕ бил зголемен за 56 %.

Goumidi поддржува молекуларно одредување на АВО-крвните групи за попрецизна проценка на тромботичниот ризик, испитувајќи четири вообичаени

полиморфизми (SNPs) од ABO-локусот и со нивна анализа се овозможува поточна проценка на ризикот за појава на ВТЕ.

Според Kereš и сор. пациентите со генотип *A1B* и *BB* имаат зголемен ризик за појава на ПЕ, додека пациентите со генотип *O1O1* имале значително помал ризик, додека во нашата популација статистички сигнификантна поврзаност со појава на ПЕ има A1A1 генотипот, додека *A1B* и *BB* генотиповите се со поголема застапеност во групата на пациенти со ВТЕ во споредба со контролната група, но без потврдена статистичка сигнификантност.

Во статистички сигнификантна корелација со појавата на ВТЕ е PAI-1 полиморфизмот, а хомозиготите на PAI-1 се во статистички сигнификантна корелација со појавата на ПЕ.

Од добиените резултати од актуелното истражување и ретроспективната case control студија на Арсов и сор., спроведена во нашата популација кај пациенти со ВТЕ и кај здрави испитаници, преваленцата на мутацијата на FVLeiden кај пациентите со ВТЕ изнесувала 21, 1 %, а во контролната група 5,5 %, што е значително повисока од утврдените 9,6 % застапеност на мутацијата на FVLeiden кај пациентите со ВТЕ во актуелното истражување, што може да се должи на повозрасната група на вклучени пациенти со ВТЕ и локализација на дистален ВТЕ.

Генотипот *O1A1* и MTHFR C677T полиморфизмот имаат сигнификантна поврзаност со појавата на ВТЕ во нашата популација ($p<0,05$).

Мета-анализа спроведена во 2018 година, за да се утврди корелација помеѓу полиморфизмите на генот за метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) и ризикот за ВТЕ, при што биле истражени 99 студии објавени на PubMed, Medline, Embase и Web of Science. Оваа анализа покажува дека полиморфизмите на генот за MTHFR може да послужат како потенцијален маркер на ДВТ, така што добиените резултати се во согласност со добиените резултати од оваа мета анализа. Од резултатите со примена на логистичка бинарна униваријантна анализа во статистички значајна корелација со појавата на ДВТ се MTRR и MTHFR C677T, а со ПЕ во значајна корелација се MTR и MTHFR C677T.

Од резултатите, обезноста (BMI $\geq 30 kg/m^2$) со метаболитичкиот синдром е во статистички сигнификантна корелација со појавата на ВТЕ во нашата популација.

Поголем дел од пациентите со ВТЕ се носители на повеќе тромбофилни маркери истовремено, што ја потврдува мултифакториелноста на венскиот тромбоемболизам и ген-ген интеракциите кои синергистички делуваат за појавата на ВТЕ. Одредувањето на ABO генотипот ќе претставува важна алатка за клиничарите во иднина, која ќе помогне да се одредат индивидуите со висок ризик за ВТЕ, особено кога A1 и B алелите се во комбинација со одредени тромбофилни маркери, каде што тромботичниот ризик е повеќекратно зголемен. Според данската компаративна студија на Sode и сор. се истакнува дека ABO крвната група е најважен фактор на ризик за појава на ВТЕ, која детерминира тромбоген ризик од 20 %, потоа следи FVLeiden со 10 % и FII G20210A со 1 %.

Резултатите од студијата на Jukic и сор., спроведена во хрватската популација, е потврдена поврзаност на не-OO генотиповите со зголемен ризик за тромбоза, што е во согласност со добиените резултати. Така, според Jukic и сор., не-OO крвногрупниот генотип во комбинација со FVLeiden го зголемува ризикот за развој на венска тромбоза за 9 пати, додека мутацијата на протромбинот FII G20210A нема никакво значење, а полиморфизмот на MTHFR C677T, го зголемува тромботичниот ризик за 4 пати. Од добиените резултати FII, MTR, MTRR, MTHFR C677T имаат статистички сигнификантна поврзаност со појавата на венски тромбоемболизам во нашата популација($p<0,05$).

Според резултатите од американската проспективна лонгитудиналната етиолошка студија на тромбоемболизмот (LITE), не-O крвната група е независно поврзана со зголемен ризик за идиопатски (непровоциран) ВТЕ, а истовремено претставува додатен фактор на ризик кај носителите на FVLeiden.

Кандидатката понатаму во дискусијата потенцира дека начинот на живот и генетските ризик-фактори можат да ја модифицираат поврзаноста на АВО-крвната група и ризикот за појава на ВТЕ, затоа истовремено треба да бидат земени предвид при проценка на тромботичниот ризик. Во нашата популација во статистички сигнификантна корелација со појавата на ВТЕ се обезноста, имобилизацијата и хипертензијата, а во статистички сигнификантна корелација со појавата на ДВТ е артериската хипертензија, како и реналните, хепаталните и респираторните заболувања. Според John и соработниците, утврден е одреден степен на поврзаност на кардиоваскуларните ризик-фактори со појавата на ВТЕ. Според панелот од неколку утврдени кардиоваскуларни ризик-фактори, резултатите одат во прилог на постојана поврзаност на постарата возраст, пушењето и метаболитичкиот синдром со повисок ризик за ВТЕ. Студиите со повисок квалитет се похомогени и статистички ги потврдуваат овие сигнификантни асоцијации на кардиоваскуларни ризик-фактори со појавата на ВТЕ. Предикција на појавата на ВТЕ кај лица со висок ризик е попрецизна кога е вклучена комбинација на клинички и генетски фактори на ризик, како и земање предвид на интеракции на SNP-SNPs, односно ген-ген интеракции, како и ген-околински интеракции при одредување на тромботичниот ризик за појавата на ВТЕ.

Познавањето на АВО-крвните групи е од интерес за персонализиран пристап за одржување на здравјето и превенција на болести. Утврдуената поврзаност на АВО крвните групи со појавата на ВТЕ, во најголем дел од досегашните спроведенио истражувања се потврдува зголемен тромботичен ризик кај носителите на А1 и В алелите во хомозиготна експресија или во хетерозиготна експресија придружени со О алел, како и зголемен ризик кај диплотипот *A1B* во споредба со *O1O1/O1O2* генотиповите. Оваа студија покажува поврзаност на не-ОО генотипот со појавата на VTE и зголемен тромботичен ризик кај носителите на А1-алелот.

Кандидатката заклучува поврзаност на АВО-локусот со тромбофилните маркери, постојните коморбидитети и начинот за живот, за сеопфатна предикција на појавата на ВТЕ кај овие индивидуи и можност за спроведување на посоодветна примарна и секундарна превенција на венскиот тромбоемболизам, со што ќе се намалат морталитетот и морбидитетот од ВТЕ кај нас и во светот.

Заклучоци

Донесените заклучоци говорат за зголемен ризик за појавата на ВТЕ кај испитаниците носители на не-*OO* генотипови во споредба со *OO* генотиповите во рамки на АВО крвногрупниот систем во нашата популација. Генотипот *A1A1* е фактор на ризик за појавата на ВТЕ во нашата популација, така што со АВО-генотипизација може да ги издвоиме индивидуите со повисок тромботичен ризик. Со најголема застапеност е *O1A1* генотипот во групата на пациенти со ВТЕ со 40,4 %, а во корелација со појавата на ДВТ се *O1A1* и *O1B*-генотиповите и во корелација со појавата на ПЕ се *O1A1* и *A1B*, но без потврдена статистичка сигнификантност. Тромбофилни маркери со најголема застапеност се полиморфизмите од метил фолатниот метаболизам со 38,5 % застапеност кај пациентите со ВТЕ со не-*OO* генотип. PAI-1 полиморфизмот и мутацијата на фактор II G20210A се фактори на ризик за појавата на VTE во нашата популација. Артериската хипертензија, хепатореналните и респираторните заболувања, обезноста и метаболитичкиот синдром се, исто така, фактори на ризик за појавата на ВТЕ.

Заклучено е дека е потребен сеопфатен пристап кон ВТЕ, како мултифакториелна болест, главно генетски детерминирана, со адитивен ефект на АВО-генотипот со тромбофилните маркери, како ген-ген интеракции, кои понатаму треба да бидат анализирани во комбинација со коморбидитетите и начинот на живот, кои делуваат во синергизам и резултираат со појава на ВТЕ.

Литература

Цитирани се 184 референци, од понов и најнов датум, што зборува за актуелноста на обработената тема.

Предмет на истражување

Предмет на истражување на оваа докторска дисертација е одредување на поврзаноста на АВО-генотипот со појавата на венскиот тромбоемболизам во нашата популација.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Се работи за прва студија во РС Македонија која ја испитува поврзаноста на АВО-генскиот локус со појавата на венскиот тромбомемболизам во рамки на мултифакториелниот ВТЕ. Поврзаноста на АВО-крвногрупниот систем со појавата на ВТЕ е досега докажана во бројни студии во различни популации во светот.

Краток опис на применетите методи

Во докторската дисертација се вклучени пациенти со дијагностициран ВТЕ на возраст од 18 до 75 години кои се јавиле на преглед во Институтот за трансфузиона медицина во Скопје; 52 пациенти со утврдена ДВТ, ПЕ и истовремено утврдена ДВТ и ПЕ, како и 50 здрави испитаници во контролната група.

Анализирани и компарирани се податоците добиени од специјално дизајниран прашалник: демографски карактеристики, утврден АВО-генотип, АВО-фенотип во двете групи, понатаму тромбофилија кај пациентите со ВТЕ, како и семејна анамнеза за ВТЕ, присутни коморбидитети, начин на живот и состојби на зголемен тромботичен ризик, како и вклучена хормонска терапија, имобилизација и хируршка интевенција.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од ова истражување покажуваат асоцираност за АВО-крвногрупниот систем со појавата на венскиот тромбоемболизам.

Не ОО генотиповите се во статистички сигнификантна корелација со појавата на ВТЕ во нашата популација. Генотипот А1А1 е во статистички сигнификантна корелација со појавата на ПЕ, додека генотипот О1А1 е најчестиот генотип кај пациентите со ВТЕ.

Во корелација со појавата на ДВТ се *О1А1* и *О1В* генотиповите, а во корелација со појавата на ПЕ се *О1А1* и *А1В*, но без потврдена статистичка сигнификантност.

АВО генотипот е додатен фактор на ризик за појавата на ВТЕ и треба да биде земен во предвид во сетот на маркери за тромбофилија. Генетските фактори на ризик за ВТЕ: PAI-1 полиморфизмот, мутацијата на FII протромбин, полиморфизмите од метилфолатниот метаболизам (MTR, MTRR, MTHFR C677T), како и хипертензијата, хепатореналните и респираторните заболувања, обезноста и метаболитичкиот синдром, исто така, имаат сигнификантна поврзаност со појавата на венски тромбоемболизам кај испитуваните пациенти.

Оцена на трудот

Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Елена Ристовска, со наслов: „Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам“, врз основа на добиените резултати и донесените заклучоци, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува условите и стандардите за изработена докторска дисертација.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката, пред одбрана на докторскиот труд, ги објавила (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со имапкт-фактор) следниве рецензирани трудови:

1. Elena Ristovska , Tatjana Makarovska Bojadjieva , Emilija Velkova , Anita Hristova Dimceva , Bojan Todorovski , Marija Tashkovska , Rada Grubovic Rastvorceva , Marijan Bosevski. Rare blood groups in ABO, RH and KELL systems- Biological and clinical significance. Contributions. Sec. of Med. Sci., XLIII 2, 2022:1857-9345.

2. Elena Ristovska, Tatjana Makarovska Bojadjieva, Marija Tashkovska, Marijan Bosevski. Antigen frequency of Kell, Duffy, Kidd, MNS and Lutheran blood group systems in population of North Macedonia- toward rare blood group registry. Vol. 3 No. 1 (2023): Acad Med J.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главните научни придонеси на оваа докторска дисертација се однесуваат на утврдената поврзаност на АВО-крвногрупниот систем со појавата на венскиот тромбоемболизам во нашата популација. Врз основа на АВО-крвногрупната фенотипизација и генотипизација направена кај пациенти со ДВТ и/или ПЕ, како и кај контролната група, се прикажа потенцијалната улога на алелите од АВО-системот во појавата на ВТЕ, а со тоа и нивното дијагностичко и прогностичко значење. Се утврдува и дополнителен ризик за ВТЕ како резултат на интеракција помеѓу одредени алели од АВО-системот и одредени тромбофилни маркери, па така добиените резултати одат во прилог на испитувањето на АВО-генотипот како дел од лабораториските тестови за тромбофилија.

Подрачјето на примена се однесува на значајна клиничка вредност на добиените резултати за разјаснување на етиологијата на венскиот тромбоемболизам, како мултифакториелен клинички значаен ентитет.

Можните понатамошни истражувања би се однесувале на испитување на АВО-генотипот кај пациенти со непровоциран венски тромбоемболизам, на возраст под 45 години, анализиран заедно со тромбофилијата, коморбидитетите и начинот на живот кај пациентите со ВТЕ.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати оваа позитивна оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Елена Ристовска со наслов: „Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам“.

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Татјана Макаровска Бојаџиева, с.р._____
2. Проф. д-р Маријан Бошевски, с.р._____
3. Проф. д-р Миленка Благоевска, с.р._____
4. Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, с.р._____
5. Н. сов. д-р Анита Христова Димчева, с.р._____

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ ВО ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИТЕ СО АКУТНА ЛЕУКЕМИЈА“ ОД Д-Р ЛАЗАР ЧАДИЕВСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата II редовна седница одржана на 26.12.2023 година, а по предлог на Советот на III циклус – докторски студии, студиска програма Медицина, во согласност со член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и 458-Анекс/2021), член 61 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 245/2013) и член 91 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020) формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот д-р Лазар Чадиевски со наслов: **Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија**, во состав: проф. д-р Борче Георгиевски (претседател), проф. д-р Лидија Чевреска (ментор), проф. д-р Оливер Каранфилски (член), проф. д-р Ирина Пановска Ставридис (член) и проф. д-р Александра Пивкова Велјановска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

И З В Е Ш Т А Ј

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Лазар Чадиевски, со наслов: **Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија**, содржи 173 страници компјутерски обработен текст во фонт Georgia, со 1,0 проред, големина на букви 12 и наведени 175 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, студии, метаанализи и извори на податоци достапни во електронска форма. Текстот е збогатен со 61 графикон и 50 табели.

Трудот е самостојна научна студија од областа на хематологијата, поточно алогената трансплантација на хематопоетски матични клетки, работена на Универзитетската клиника за хематологија.

Трудот ги содржи сите поглавја на еден научноистражувачки проект: Вовед, Мотив, Цели, Материјал и методи, Статистичка обработка, Резултати, Дискусија на резултатите од анализираните податоци, Заклучоци, како и листа на библиографски податоци. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се овозможува лесно следење на материјата и прикажаните податоци кои произлегуваат од оваа научна анализа. Начинот на презентирање и елаборирање на проблемите и научната мисла на кандидатот се концизни, јасно прикажани и разбирливи.

Во сегмент од докторатот, насловен како *Содржина*, рационално, систематично и последователно се наброени елементите кои се содржани во целосниот докторат.

Во **воведниот дел**, кој е и првата глава на докторскиот труд, извршено е дефинирање на акутните леукемии како малигни хематолошки заболувања со акцент на јасната потреба од агресивно и ефикасно лекување на заболувањето. Алогената трансплантација на хематопоетски матични клетки (ХМК) е дефинирана како единствена тераписка опција со најголем потенцијал за излекување на акутните леукемии. Презентирани се историски податоци за почетоците и еволуцијата на алогената трансплантација на ХМК во медицината и хематологијата. Во однос на акутните леукемии, даден е осврт на нивната епидемиологија, етиологија и ризик-фактори, со истакнување на особините на клиничката презентација на заболувањето, како и дијагностичките постапки кои се неопходни за јасно и прецизно дефинирање на акутната леукемија. Класификацијата и одредување на профилот на ризик на акутната леукемија е од големо значење за јасно дефинирање на терапискиот пристап и одредување на местото на алогената трансплантација на ХМК. Понатаму, во воведниот дел, се дава осврт на терапискиот пристап кај пациентите со акутна леукемија каде што се прикажани стандардните протоколи на комбинирана цитостатска хемотерапија при започнување на лекувањето, како и протоколите за консолидација и терапија на одржување. Истакнати се можните компликации од лекувањето, како и потребата од интензивен супортивен и симптоматски третман на пациентите во периодот на аплазија.

Во воведниот дел се дефинирани и јасните цели на трансплaнатција на ХМК како тераписка процедура и прикажана е нејзината класификација. Даден е краток опис на изворите на ХМК кои може да се користат при алогената трансплантација, како и нивните карактеристики, предности и недостатоци. Прикажани се фазите на алогена трансплантација на ХМК, односно предтрансплантациската фаза, трансплантациската и посттрансплантациската фаза со нивните дополнителни карактеристики. Во предтрансплантациската фаза даден е осврт на поставување на индикацијата и каде е местото на алогената трансплантација на ХМК во лекувањето на пациентите со акутна миелоидна и акутна лимфоидна леукемија. Предтрансплантациската евалуација на пациентот, неопходните анализи, како и проценката на здравствената состојба со цел да се дефинира ризикот и користа од алогената трансплантација на ХМК се исто така прикажани во ова поглавје од оваа научна анализа. Освен пациентите, даден е опис и на особините на

дарителите на ХМК и потребната нивна евалуација пред дарувањето на матични клетки. Понатаму, јасно и концизно се опишани принципите на кондиционирање и класификацијата на протоколите за кондиционирање. Објаснети се особините на графтот кој се користи за алогена трансплантација, можностите за негова in vivo и in vitro манипулација, пред сè, мислејќи на потребата од криопрезервација во одредени моменти, како и самата постапка за апликација на графтот од ХМК, односно самата постапка на алогена трансплантација. Во делот за посттрансплантациската фаза од алогената трансплантација даден е осврт на фрагилната зравствена состојба на пациентот, особено во фазата на панцитопенија и потребата од интензивен симптоматски и супортивен третман со цел безбедно надминување на оваа фаза, ефикасно превенирање, навремено дијагностицирање и интензивен третман на можните компликации, кои во најголем дел се од инфективна и хеморагична природа.

Со прифаќањето на графтот и почетокот на негово функционирање, започнуваат фазите на ран, а потоа и на доцен опоравок, но како што е опишано во овој дел од научната анализа, започнуваат и нови можни несакани ефекти, односно компликации од самата алогена трансплантација. Компликациите се поделени на рани компликации, како хеморагичниот циститис, хепаталната вено-оклузивна болест, синдромот на зголемена капиларна пропустливост, синдромот на енграфтмент, дифузната алвеоларна хеморагија, тромботичната микроангиопатија асоцирана со ТХМК, синдромот на идиопатска пневмонија. Даден е опис на дијагностичките постапки, потребната терапија и сериозноста на некои од нив со што сигнификантно придонесуваат во стапките на морталитет асоциран со алогената трансплантација. Во однос на доцните компликации, тие се поделени на малигни и немалигни компликации, со можна афекција на разни органи и органски системи и опишана е нивна асоцираност со ординираната терапија за кондиционирање како и од функцијата на алогениот графт од ХМК.

Даден е посебен осврт на инфективните компликации во раните и доцни фази од алогената трансплантација на ХМК. Инфекциите имаат значаен придонес во морталитетот од самата процедура и индицираат брзи и навремени дијагностички постапки и ординирање на широкоспектарна антиинфективна терапија имајќи предвид дека најчесто се соочуваме со резистентни форми на бактерии, вируси, габички и можни паразитарни, протозоални инфекции кај имунокомпромитиран пациент. Антиинфективната профилакса е долготрајна и задолжителен придружник на имуносупресивната терапија. Акцент се става на честите реактивации на CMV-инфекцијата, особено кај пациентите кај кои во кондиционирањето се инкорпорира антитимоцитен глобулин (АТГ) и потенцирање на потребата од барање и докажување на рективацијата со методи на PCR и во момент кога пациентот е асимптоматски, особено заради можноста од брза еволуција на инфекцијата. Се истакнува и потребата од профилакса кај пациентите со адекватни антивирусни лекови и избегнување на тешки форми на реактивација, кои може да бидат асоцирани со развивање на резистентни соеви и висок морталитет.

Супортивниот третман на пациентот во посттрансплантациониот период, до моментот на енграфтмент, е од витална индикација и со висок приоритет со цел превенција на хеморагични компликации заради присутната тромбоцитопенија и потребата од

тромбоцитни трансфузии; трансфузија на еритроцитни концентрати при појава на анемија асоцирана со кондиционирањето или со секундарна етиологија и трансфузија на изогрупна свежо смрзната плазма. Инкомпатибилноста во крвните групи кај дарителот и реципиентот не е контраиндикација за реализација на алогена ТХМК, како е објаснето во воведниот дел од оваа научна анализа, но таа индицира посебен трансфузиски пристап кај пациентот во однос на крвни деривати согласнот крвните групи и Rh-факторот кој понекогаш излегува од стандардните протоколи за трансфузија на крвни деривати, но се во согласнот со очекуваниот химеризам кај пациентот и очекуваната промена во крвната група по започнување на графтот од ХМК со својата функција.

Посебен осврт во воведниот дел е даден на можеби најсериозната компликација која се очекува кај пациентите со алогена трансплантација на ХМК, а тоа е појавата на реакција на графтот против домаќинот (Graft versus host disease). И покрај акцентот кој се става на задолжителната имуносупресивна терапија во посттрансплантациониот период како превенција од оваа компликација, за што е исто така елаборирано во воведниот дел од оваа анализа, сепак, дијагностицирање на GvHD постои кај дури 80 % од пациентите со хаплоидентична трансплантација на ХМК. Главната поделба е на акутен и хроничен GVHD и јасно се опишани главните особини на секоја од овие две форми, одредување на степенот на интензитет, клиничката презентација, како и терапискте пристапи во третман на состојбата. Од опишаните особини на оваа сериозна компликација од алогената трансплантација на ХМК се доаѓа до јасен заклучок за веројатната мултисистемска афекција од ова заболувањето што ја истакнува комплексноста во дијагностичкиот пристап кон пациентот, како и потребата од мултидисциплинарен третман на состојбата.

Мотивот за реализирање на оваа научна дисертација е основан на сложеноста во лекувањето на акутните леукемии, кои може да се одликуваат со висок морталитет, особено рефрактерните форми и оние асоцирани со висок ризик согласно со молекуларните абнормалности. Земајќи го предвид огромниот напредок во медицината, доведувајќи го во спрега со алогената трансплантација и потенцијалот за излекување на пациентот, се создава моќен тераписки одговор на ова можеби едно од најтешките, најсериозни и најнепредвидливи заболувања во медицината. Алогената трансплантација на ХМК е дефинирана како најсложена биолошка процедура во медицината, што само по себе носи голема одговорност кон тимот кој ја спроведува очекувајќи ги бројните компликации кои се асоцирани со процедурата. Имајќи ја пред себе комплексноста на процедурата, од една страна, заедно со високите стапки на морталитет кај пациентите со акутна леукемија, но и задоволството кога ќе се потврди дека еден пациент е излекуван, од друга страна, тогаш си поставуваме пред себе вистински предизвик и мотивација да се вложат максимални напори да се обезбеди една безбедна и успешна трансплантација на ХМК, излекуван пациент и чувство на победа кое ќе мотивира кон наредни успеси, кон усовршување и надвладување на тешките ситуации со леснотија и виртуозност. Мотив за реализација на оваа докторска дисертација е да се прикаже и потврди етаблираноста на трансплантацијата на ХМК како стандардна тераписка процедура на Клинката за хематологија во Скопје, како и да се прикаже терапискиот потенцијал на процедурата.

Целите на трудот се јасно и концизно дефинирани:

- Дефинирање на клиничкиот профил на нашите пациенти со акутна леукемија и компарација со релевантни податоци од литература за пациентите со акутна леукемија. Обработени се пациенти дијагностицирани во периодот 2010 – 2022 г. на Клиниката за хематологија во Скопје, користејќи дијагностички алгоритам кој вклучува клинички податоци, лабораториски податоци и податоци добиени со техниките на визуелизација, како и резултатите од хистопатолошките, имунохистохемиските, молекуларните и генетски анализи како и имунофенотипизација преку проточна цитометрија спроведена на адекватен примерок од коскена срцевина или периферна крв.
- Категоризација на нашите пациенти во тек на процесот на дијагностицирање, во категорија на ризик или на прогноза, според класификацијата приложена од СЗО.
- Анализа на терапискиот ефект на трансплантацијата на ХМК.
- Компаративна анализа на терапискиот ефект од различните хемотераписки протоколи и трансплантацијата на ХМК.
- Проценка на Минималната резидуална болест (МРД) пред и по трансплантацијата на ХМК и нејзиното влијание на терапискиот успех, како и на стапките на преживување на пациентите.
- Примена на систем за проценка на перформанс статусот на пациентот пред реализација на трансплантацијата на ХМК и неговата ефикасност дефинирана преку можноста за предвидување на асоцираниот ризик и преживувањето по трансплантацијата на ХМК.
- Категоризација на пациентите каде што е реализирана трансплантација на ХМК и појава на GvHD докажан со адекватни клинички методи (клинички преглед, клиничка слика и биопсија на афектиран орган доколку е индицирана), дефинирање на интензитетот на GvHD, компарација на разни имуносупресивни и имуномодулаторни тераписки пристапи во излекување или контрола на состојбата, влијание на GvHD врз стапките на релапс на болеста како и на стапките на преживување и морталитет кој не е асоциран со релапс на акутната леукемија, како и стапката на релапс на болеста кај пациентите со алогена трансплантација и детектиран GvHD.
- Дефинирање на стапката на инфективни компликации, компарација со степенот на имуносупресија спроведена кај пациентите во посттрансплантациониот период, проценка на стапката на реактивација на CMV или EBV и нивна терапија во состојба на имуносупресија.

- Дефинирање на квалитетот на графтот врз енграфтментот и периодот на аплазија кај пациентите.
- Асоцијација на постигнатиот химеризам со функцијата на графтот, појавата на релапс и степенот на имуносупресија.
- Ефикасноста на донор лимфоцитната инфузија во зачувување на функцијата на графтот и превенцијата на релапс на болеста.

Во поглавјето **Материјал и методи** опишан е карактерот на оваа научна дисертација и податоците анализирани во неа. Вклучени и анализирани се податоци на болни со акутна леукемија, дијагностицирани на Клиниката за хематологија во периодот од 2010 година до 2022 година, кај кои е реализирана алогена трансплантација на ХМК од сроден и несроден дарител. Од демографските и клинички параметри следени се: датум на раѓање, пол, датум на дијагноза, вид на акутна леукемија, генетски-молекуларни анализи, дефинирање на профилот на ризик на болеста според класификацијата на СЗО, ординирана иницијална хемотерапија, проценка на тераписки одговор, МРД пред и по трансплантацијата на ХМК, EBMT score пред трансплантација, ХЛА-типизација на пациентите и дефинирање на типот на трансплантација, видот на кондиционирање (миелоаблативен или со редуциран интензитет), видот на имуносупресивен третман, појава на GvHD, тип на GvHD, интензитет и начин на третман, реактивација на EBV, CMV и останати инфективни компликации и нивен третман, следење на химеризам.

Со цел да се даде опис на алогената трансплантација на ХМК како тераписка процедура, односно оправданоста на истата и тераписката корист за пациентите, кандидатот анализира параметри чија цел е да ги прикажат овие квалитети на процедурата. Прикажани се податоци во однос на вкупното преживување на пациентите, тераписки пристапи кај пациентите со акутна леукемија, како и различните исходи од лекувањето, времетраење на ремисиите, развој на релапс, влијанието на GvHD врз стапката на релапс, стапките на морталитет кој не е асоциран со релапс (Non relapse mortality) на болеста, стапките на преживување без релапс на болеста (Relapse free survival) и стапката на вкупно преживување на болеста (Overall survival), влијаните на статусот на МРД врз стапките на релапс и вкупно преживување на пациентите, влијанитето на адицијата на антитимоцитен глобулин (АТГ) врз стапките на GVHD, стапката на релапс, стапката на инфективни компликации и вкупното преживување на пациентите. Анализирани се параметрите кои се заеднички за пациентите со долготраен поволен тераписки ефект, како и оние кои доминираат кај пациентите кои не го постигнуваат посакуваниот тераписки одговор. Анализирани се разните тераписки пристапи во третман и контрола на GvHD, како и терапискиот пристап кон рефрактерните форми на оваа компликација.

Во ова поглавје од научната дисертација се објаснети инклузионите и критериумите за исклучување на пациентите, потребната детална клиничка евалуација и реевалуација на болеста кај пациентите пред да се продолжи кон алогена ТХМК, како и контролните иследувања во посттрансплантациониот период.

Во следното поглавје, докторандот ги дефинира **статистичките методи** во обработката и презентацијата на резултатите. Сите податоци се внесуваат во специјално

дизајниран формулар за оваа студија, а потоа за статистичката обработка на податоците добиени во текот на ова истражувањето направена е база на податоци за компјутерска анализа и обработка, користејќи математичко-статистичката анализа на податоците од вклучената група на болни во докторската дисертација, статистичката обработка е со компјутерски софтвер Graph Pad Prism 9, за анализа на периодот на преживување на пациентите по алогена трансплантација, кумулативната инциденца на преживување и/или настапување на смртен исход и преживување без болест. Во текот на компјутерската анализа се користат дескриптивни и аналитички статистички методи. За пресметување на преживувањето се користи Каплан-Маеровиот метод. Статистичка значајност на DFS, OS и останатите особини на податоците, меѓу групите на болни се утврдува со log rank тестот. Виталната статистика анализира потенцијални прогностички параметри со униваријантна и со мултиваријантна методологија. Мултиваријантна анализа се врши со користење на Кокс-пропорционалниот хазард-метод. За сите статистички тестови $p < 0,05$ е сметано за статистички значајно. Резултатите се прикажани табеларно и графички и консекутивно се анализирани, дискутирани и елаборирани. Во текот на изработката на докторската студија, а со единствена цел остварување на поставените цели, се користат и други статистички тестови со цел ефикасна презентација на дискусијата и заклучоците од анализите.

Резултатите од докторската дисертација се прикажани во четиринаесеттото поглавје. Докторандот ги изнесува своите резултати соодветно, водејќи се од зададените цели употребувајќи табеларни и графички прикази. Текстот одлично корелира со прикажаните податоци во табелите и во графиконите, прецизно и детално опишувајќи го резултатот кој произлегува од прикажаната анализа.

Во почетокот на поглавјето, кандидатот ги презентира клиничко-лабораториските особини на пациентите со акутни леукемии третирани со алогена трансплантација на ХМК на Клиниката за хематологија. Категоризирани се пациентите според пол, видот на акутна леукемија, возраста, профилот на ризик и терапискиот пристап кај одделните подгрупи на пациенти, потребата од ескалација на лекувањето, статусот на болеста пред алогената ТХМК, времето до изведување на тераписката процедура. Даден е графички приказ на протоколите за кондиционирање кои се употребени кај пациентите, нивниот интензитет, како и прецизен опис на видот на алогена трансплантација која е применета кај пациентите. Докторандот приложува анализа на стапките на појава на GvHD во асоцијација со видот на транплантацијата и видот на дарителот на ХМК, како и со примената на АТГ во кондиционирањето како метод за in vivo Т клеточна деплеција. Елаборирана е компаративна анализа на компликациите асоцирани со апликација на АТГ и оправданоста на постапката. Анализиран е и бројот на ХМК кој е употребен за алогена ТХМК во асоцијација со времето до енграфтмент и стапката на појава на GvHD. Понатаму, во ова поглавје докторандот продолжува со анализа на исходите од терапискиот пристап со алогена трансплантација на ХМК, при што прецизно се анализира вкупното преживување на пациентите со алогена трансплантација на ХМК со јасен приказ на сигнификантноста на факторите кои влијаат на овој статистички параметар. Опишана е слична анализа во однос на преживувањето на пациентите без болест во тек на 3 години по реализирање на трансплантацијата, со прецизен и јасен графички приказ на факторите кои влијаат на овие стапки. Графички е прикажана и стапката на морталитет асоциран со трансплантацијата,

како и анализа на инциденцата на релапс на заболувањето. Во последниот дел од ова поглавје докторандот прикажува табеларен приказ на мултифакториелна анализа за влијанието на повеќе независни варијабли врз вкупното преживување, преживувањето без болест, нерелапсниот морталитет и морталитетот асоциран со трансплантацијата на пациентите вклучени во докторската дисертација.

Во петнаесеттото поглавје е презентирана **дискусијата**. Во неа, докторандот ги анализира карактеристиките на испитуваната група. Потоа, следејќи ги зададените цели, ги компарира податоците за своите пациенти со податоците објавени од страна на други автори во достапни и презентирани студии и анализи. Прецизно се интерпретирани резултатите кои произлегуваат од статистичката обработка на податоците од анализираните пациенти со цел да се дефинира оптималниот пристап кон пациент со акутна леукемија каде што се планира реализирање на алогена трансплантација на ХМК. Дефинирани се параметрите за проценка на ризикот од процедурата. Елаборирани се факторите кои придонесуваат за подобрување на стапките на преживување на болеста и намалување на стапките на морталитет асоциран со алогената трансплантација на ХМК. Со цел да се искористи терапискиот потенцијал на алогената трансплантација, докторандот елаборира и за примената на трансплантацијата кај пациентите од повозрасната група и со одредени коморбидитети преку кондиционирање со редуциран интензитет. Појавата на релапс на болеста е асоцирана со висок морталитет при обид за повторно лекување, и токму затоа во оваа научна дисертација се дискутира за пациентите и факторите кои ги дефинираат како ризични од можен релапс на болеста, како и за можноста од моделирање на имуносупресијата и примената на донор лимфоцитни инфузии со цел да се поттикне функцијата на графтот, со тоа и graft versus leukemia – ефектот и да се придонесе кон намалување на стапките на релапс по алогената трансплантација. Компликациите од алогената трансплантација, пред сè, тие од инфективна природа и појавата на акутен и хроничен GvHD сигнификантно придонесуваат кон стапките на морталитет асоциран со алогената ТХМК, па тоа е и причината што докторандод во ова поглавје јасно ја потенцира потребата од брза и навремена дијагноза и адекватен тераписки пристап. Анализирани се ризик факторите кои може да предвидат појава на GvHD, како и можноста од негова превенција во периодот пред и по трансплантацијата. Императив е навремената дијагноза и рамнотежа во однос на терапискиот пристап, бенефитот и несаканите ефекти од истиот. На крај е прикажана мутлифакториелната анализа на факторите кои влијаат на исходот од алогената трансплантација, доцните ефекти и потребата од мултидисциплинарен пристап при дијагноза и третман на истите.

Во шеснаесеттото поглавје кандидатот, во одделни точки, прецизно ги формулира и систематски ги прикажува **заклучоците** кои произлегуваат од оваа докторска дисертација, констатирајќи ги суштинските сознанија од научната анализа:

1. Алогената трансплантација на ХМК претставува најсложена биолошка процедура во медицината. Се одликува со најголем потенцијал за излекување при третман на малигните хематолошки заболувања, пред сè на акутните леукемии. Потребен е мултидисциплинарен пристап со цел оптимизација на резултатот од лекувањето, односно обезбедување на подобри стапки на преживување на пациентите, контрола

на болеста, менаџирање на компликациите и адекватен квалитет на живот на пациентите.

2. Во анализираната група доминираа пациенти со АМЛ со 81,2 %, додека останатите 18.8 % беа пациенти дијагностицирани со АЛЛ. Анализата на вкупното преживување (OS) кај реализирана алогена ТХМК за пациентите со АМЛ изнесуваше 68,2 %, на 12 месеци , 57,4 % на 24 месеци и 45,6 % на 36 месеци, додека за пациентите со АЛЛ, OS изнесуваше 35,3 % за период од 12 месеци, 24 месеци и 36 месеци. Овие стапки се сигнификантно подобри во однос на стапките на OS каде што е применето лекување без алогена ТХМК. Дополнително, вкупното OS независно од индивидуалните фактори на пациентите, изнесуваше 44,15 % за период од 36 месеци, 55,6 % за 24 месеци и 69,6 % за период од 12 месеци.

3. Во анализираната група на пациенти, 36 беа од женски пол, додека останатите 49 од машки пол. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика кај OS во однос на полот на пациентите, односно изнесуваше 43,5 % за период од 36 месеци кај пациентите од машки пол и 43,5 % за период од 36 месеци по алогената ТХМК за пациентите од женски пол.

4. EBMT скор претставува валиден модел за проценка на ризикот од алогената трансплантација на ХМК, односно за проценка на терапискиот бенефит кај пациентите. Потврдено беше статистички сигнификантно подобро OS кај пациентите со пониски вредности на EBMT скор, поточно кај пациентите со EBMT скор 0-2 OS изнесуваше 66,7 % за период од 24 месеци по алогената ТХМК, додека кај пациентите со EBMT скор 3 и >4 OS изнесуваше 45,4 % за период од 24 месеци по алогената ТХМК.

5. Профилот на ризик на болеста дефиниран според јасно дефинирани критериуми имаше сигнификантно влијание на OS кај пациентите. Во групата на пациенти предмет на анализа во оваа докторска дисертација, 45 % беа со интермедиерна прогноза, додека 31 % без пациент со лош прогностички профил на болеста.

6. Просечната возраст на пациентите со АМЛ изнесувапе 42,1 години, додека кај пациентите со АЛЛ 28,3 години. Не беше потврдена статистичка сигнификантност кај OS во однос на возраста на пациентите, односно OS кај пациентите помлади од 50 години изнесуваше 52,6 % за период од 24 месеци, додека за пациентите постари од 50 години изнесуваше 49,7 % за период од 24 месеци по алогената ТХМК.

7. Кај најголемиот број од пациентите беше спроведено миелоаблативно кондиционирање (94,1 %). Потврдена беше статистички сигнификантна корист во однос на OS кај пациентите со миелоаблативно кондиционирање кое изнесуваше 56 % за период од 36 месеци по трансплантацијата, додека OS кај пациентите со немиелоабалтивно кондиционирање изнесуваше 26,6 % за период од 36 месеци. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во однос на стапката на релапси помеѓу овие 2 вида на кондиционирање кај пациентите.

8. МРБ претставува фактор кој сигнификантно влијае на OS кај пациентите. Потврдена е статистички сигнификантна разлика во однос на OS, односно кај пациентите кои се

МРБ позитивни пред алогената ТХМК OS за период од 2 години изнесуваше 42,8 %, додека OS кај пациентите кои се МРБ негативни пред интервенцијата е сигнификантно подобро и изнесуваше 62,6 % за период од 2 години.

9. Во анализираната група на пациенти, средното време до ТХМК изнесуваше 7.66 месеци. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во преживувањето на пациентите трансплантирани во првите 6 месеци или подоцна. OS за пациентите трансплантирани подоцна од 6 месеци од дијагнозата изнесуваше 55,3 % за период од 24 месеци по интервенцијата, додека пациентите кои беа трансплантирани пред 6 месеци од поставување на дијагнозата имаа OS од 56,4 % за период од 24 месеци по интервенцијата.

10. Од вкупниот број на реализирани алогени трансплантации, 11,8 % беа хаплоидентични, 34,1 % несродни, 54,1 % сродни алогени ТХМК. Не беше потврдена статистички сигнификантна разлика во однос на OS кај овие 3 групи на пациенти.

11. OS кај алогената трансплантација на ХМК од несроден ХЛА ДНК идентичен донор изнесуваше 76 % за период од 12 месеци, додека за пациентите трансплантирани со сроден фамилијарен ХЛА ДНК идентичен донор изнесуваше 73,2 %, што говори за фактот дека несродната алогена ТХМК е оправдана тераписка процедура која не е инфериорна во однос на сродната трансплантација и овозможува моќно тераписко решение за третман на АЛ кај пациенти каде што нема компатибилен сроден дарител во фамилијата. Не беше потврдена статистичка сигнификантност во однос на OS помеѓу овие 2 групи на пациенти.

12. Во однос на CMV-инфекцијата, потврдено е статистички сигнификантно подобро OS кај пациентите кои се CMV – во компарација со пациентите кои се CMV +, односно OS кај пациентите кои се CMV + изнесува 24,4 % за период од 3 години, додека кај пациентите кои се CMV негативни 47,3 %. Редовната контрола на пациентите во однос на инфекцијата, промптното лекување на истата се императив, додека исто така постои основа и за профилакса со антивирусни лекови, особено кај пациентите кои се со зголемен ризик од истата.

13. Анализата на DFS покажа стапка од 44,43 % за период од 36 месеци по интервенцијата. Значително подобрите стапки на DFS кај несродната и сродната трансплантација на ХМК во споредба со полуидентичната алогена ТХМК ги поставува овие 2 процедури како терапија од избор во однос на хаплоидентичната ТХМК. OS за период од 36 месеци кај хаплоидентичната ТХМК изнесуваше 30 %, додека кај несродната алогена ТХМК 63,2 % и кај пациентите лекувани со сродна алогена ТХМК 42 %.

14. Не беше потврдена статистичка сигнификантност кај DFS во однос на дијагнозата (АМЛ или АЛЛ) за период од 36 месеци и изнесуваше 46,5 % и 34,4 % соодветно.

15. Не е нотирана сигнификантна разлика во однос на стапката на појава на GvHD кај пациентите со сродна и несродна алогена ТХМК и таа изнесуваше 30,4 % кај пациентите со сродна и 27,6 % кај пациентите со несродна алогена ТХМК. Нешто поголеми се стапките на акутен и хроничен GvHD каде што дарители се жени, но

несигнификантно. Не беше констатирана сигнификантна разлика во однос на кумулативната инциденца на акутен и хроничен GvHD во првите 3 и 6 месеци.

16. Потврдено е статистички сигнификантно влијаније на GvHD врз OS кај пациентите, односно, OS кај пациентите со GvHD во која било форма, изнесуваше 12,5 % за период од 3 години, додека кај пациентите каде не беше потврден GvHD OS изнесуваше 59 % за истиот период на следење на пациентите.

17. Преживувањето без болест (DFS) е со значително повисока стапка кај пациентите со EBMT скор 0-2 наспроти DFS кај пациентите со EBMT скор 3 и > 4 за период од 3 години.

18. Статистички сигнификантно влијаније на DFS имаше и статусот на МРБ, односно, за период од 12 и 24 месеци, но сигнификатноста се губи за период од 36 месеци, при што DFS кај пациентите со позитивна МРБ изнесуваше 37,5 %, додека кај пациентите со негативна МРБ изнесуваше 44,7 % за период од 3 години.

19. Како најчеста причина за ран TRM се инфекциите и инфективните компликации. Во оваа докторска дисертација беше потврден TRM од 13,3 % за период од 36 месеци. Кај сродните трансплантации изнесуваше 7,2 %, кај несродните и хаплоидентичните изнесуваше 17,2 %.

20. Примената на АТГ во кондиционирањето како метод за in vivo Т клеточна деплеција и превенција на GvHD претставува ефикасна и безбедна тераписка постапка. Потврдени се сигнификантно пониски стапки на GvHD кај пациентите каде што е ординиран АТГ, односно 21.7 % кај пациенти со АТГ во кондиционирањето, наспроти 38,5 % кај пациентите без АТГ. Пониска е и стапката на акутен GvHD и таа изнесува 6,5 % кај пациентите со АТГ во споредба со 18 % кај пациентите без АТГ. Во однос на хроничен GvHD, тој е дијагностициран кај 19,5 % од групата каде што е ординиран АТГ во кондиционирањето, во споредба со групата без АТГ, каде што стапката е повисока и изнесува 25,6 %. Не беше потврдена повисока стапка на инфекции и инфективни компликации во анализираната група на пациенти.

21. Анализата на влијанието на ординирањето на АТГ врз OS на пациентите покажа статистичка сигнификантност, односно OS кај пациентите каде што е ординиран АТГ за период од 36 месеци изнесуваше 68,2 %, и е сигнификантно подобро во споредба со групата на пациенти каде што не е ординиран АТГ и изнесуваше 27,7 % за истиот тој период. Иако постои страв од зголемена стапка на релапси, сепак, во нашата анализа преживувањето без релапс (RFS) беше статистички подобро кај пациентите со АТГ во кондиционирањето (13,04 % за групата со АТГ за период од 24 месеци, наспроти 30 % за групата без АТГ). Дополнително и DFS за пациентите со АТГ изнесуваше 69 % за период од 36 месеци и беше статистички сигнификантно подобро во однос на пациентите без АТГ каде што изнесуваше 25.4 %, со што се потврдува ефикасноста и оправданоста за примената на АТГ во кондиционирањето кај пациентите со алогена ТХМК.

22. Не е потврдена статистички сигнификантна разлика во деновите на енграфтмент во однос на бројот на примени ХМК, ниту пак во OS кај пациентите кај кои се

ординирани < 5 x10^8 kg/TT ХМК и кај пациентите каде што се ординирани ≥ 5 x10^8 kg/TT ХМК. Нешто поголеми се стапките на GvHD, пред сè, акутен во втората група на пациенти каде што изнесуваа 46 %, наспроти 30 % во првата група на пациенти.

23. Потврдена е статистичка сигнификантност кај DFS во однос на времетраењето на имуносупресивната терапија. Кај пациентите со имуносупресија < 3 месеци DFS изнесуваше 52,9 % за период од 3 години, додека кај пациентите каде што имуносупресијата траеше > 3 месеци, стапките на DFS беа сигнификантно полоши и изнесуваа 34,3 % за период од 36 месеци.

24. Химеризмот е фактор кој сигнификантно влијае на OS кај пациентите, при што кај пациентите со комплетен химеризам OS изнесуваше 63 % за период од 24 месеци, додека кај пациентите со мешан и некомплетен химеризам беше сигнификантно полошо и изнесуваше 20 % за период од 24 месеци.

25. Појавата на релапс на основната болест е најчестата причина за тераписки неуспех од алогената ТХМК. Анализата на нашите пациенти покажа кумулативна инциденца на релапс на болеста од 24,9 % во тек на 2 години по трансплантацијата, додека истата варијабла поставена во релација со видот на трансплантацијата потврдува дека нема статистички значајна разлика во кумулативната инциденца на релапс на болеста кај пациентите со сродна и несродна трансплантација и изнесува 28,5 % и кај двата вида на ТХМК за период од 2 години.

26. Анализата на CMV како независна варијабла има сигнификантно влијание врз преживувањето на пациентите како независен параметар (p<0.0001). Од останатите фактори, возраста на пациентите со CMV-инфекција, траењето на имуносупресивната терапија кај пациентите со CMV-инфекција имаат сигнификантно влијание врз преживувањето на пациентите и исходот од трансплантацијата.

27. Анализата на АТГ како независен параметар има сигнификантно влијание врз преживувањето на пациентите (p<0,0001,) а со тоа и на исходот од трансплантацијата. Заедно со возраста како параметар се одликува со статистичка сигнификантност врз исходот од трансплантацијата и DFS.

28. Акутниот GvHD има сигнификантно влијание врз преживувањето на пациентите како независен параметар (p<0,0001). Заедно со возраста и времетраењето на имуносупресивната терапија, има сигнификантно влијание на исходот од интервенцијата и DFS.

29. Химеризмот како независен параметар има статистички сигнификантно влијание врз преживувањето на пациентите со алогена ТХМК (p<0,0001). Дополнително, и возраста и времетраењето на имуносупресивната терапија, комбинирано со химеризмот, имаат статистички сигнификантен ефект врз исходот и преживувањето без болест.

30. Возраста на пациентите, покажа дека има статистичка сигнификантност кај пациентите постари од 50 години (p<0,0001), како независен параметар, во однос на OS и DFS. Дополнително и сите останати фактори, времетраење на имуносупресивната терапија, EBMT ризик скор, пол, вид на трансплантација, број на инфундирани клетки, минимална резидуална болест, кондиционирање и употреба на АТГ, CMV-инфекција акутен и хроничен GvHD и време од дијагноза до трансплантација имаа сигнификантност врз исходот на трансплантацијата во асоцијација со возраста.
31. Кај OS потврдена е силна корелација со EBMT скор и МРБ, средно силна корелација со химеризмот и примената на АТГ во кондиционирањето.
32. Кај DFS потврдена е силна силна корелација со EBMT скорот, МРБ, а средно силна корелација со химеризмот како фактор за исходот од ТХМК.

Во седумнаесеттото поглавје е наведена цитираната литература. Приложената **литература** е обемна, прегледна и коректно цитирана. Изборот на литература е соодветен и опфаќа базични и современи клинички публикации, студии, анализи и метаанализи, кои се асоцирани со факторите кои се предмет на анализа во оваа научна дисертација и се во корелација со поставените цели во истата.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Лазар Чадиевски, со наслов: „Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија“ претставува истражување во областа на хематологијата. Дисертацијата претставува сеопфатна анализа на клиничките, лабораториските и прогностичките аспекти на пациентите со акутна леукемија каде е реализирана алогена трансплантација на ХМК од сроден и несроден дарител. Од научното истражување во оваа докторска дисертација произлегуваат препораки кои може да бидат трансформирани во еден алгоритам за пристап кон пациент со акутна леукемија каде што се планира спроведување на алогена трансплантација на ХМК со цел обезбедување на ефикасен, безбеден тераписки пристап кој обезбедува сигнификантно подобри стапки на преживување кај пациентите. Дисертацијата отвора можност за нови анализи насочени кон подобрување на дијагностиката и третманот на компликациите од трансплантаицјата, пред се рефрактерните форми на одредени компликации, со што ќе се овозможи зголемување на терапискиот потенцијал на процедурата. Изработката на оваа докторска дисертација има за цел да даде научен придонес кон алогената трансплантација на ХМК која се изведува наназад 23 години на Клиниката за хематологија, таа да се трансформира во безбедна и тераписки ефикасна процедура која ќе продолжи да биде имепратив во третманот кај пациентите со акутна леукемија. Докторската дисертација поседува клиничка апликабилност, а заклучоците од студијата нудат сугестии кои се применливи во секојдневната клиничка пракса како водич кон реализација на успешна алогена трансплантација на ХМК, но воедно се и основа за

нејзина еволуција во иднина, особено во областите каде што современата медицисчка наука има сè уште неодговорени прашања и кои би можеле да бидат предмет на други научни анализи.

Докторската дисертација на кандидатот д-р Лазар Чадиевски, со наслов: „Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува сите пропишани услови и стандарди за изработен докторски труд и претставува придонес во научноистражувачката дејност и клиничката практика.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил како прв автор, во релевантни научни списанија, следниве рецензирани истражувачки трудови:

[1]. „FLAG-IDA, POSSIBLE BREAKTHROUGH IN TREATMENT OF REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN THE CONTEXT OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: SINGLE CENTER EXPERIENCE“,
Lazar Chadievski, Sonja Genadieva Stavric, Aleksandra Pivkova Veljanovska, Zlate Stojanoski, Dijana Miloska, Lidija Cevreska and Borce Georgievski, Mac Med Review 2017; 71(1): 27-31

[2]. „ATG IN CONDITIONING FOR ALLOGENEIC HSCT IN AML PATIENTS“,
Lazar Chadievski, Lidija Chevreska, Borche Georgievski and Aleksandra Pivkova Veljanovska, Mac Med Review 2022; 75(2): 57-63

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Докторската дисертација со наслов: „Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија“ од д-р Лазар Чадиевски, претставува самостоен и оргинален научен труд.

Комисијата смета дека трудот е сеопфатен и дека детално ги евалуира поставените проблеми, како и дека ги содржи сите потребни елементи на еден научен труд, неопходни за анализа од форматот на докторска дисертација. По прегледувањето и анализа на докторската дисертација, Комисијата оцени дека станува збор за актуелна и доста комплексна тема во медицината, која е темелно обработена, целите се јасно дефинирани, материјалот и методите се прецизно наведени и смета дека добиените резултати ќе најдат широка практична и научна примена во дефинирање на насоки за натамошен поефикасен тераписки пристап и примена на алогената трансплантација на хематопоетски матични клетки кај пациентите со акутна леукемија.

Имајќи го предвид претходно изнесеното, Комисијата едногласно ПОЗИТИВНО ја оценува докторската дисертација и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатот **д-р Лазар Чадиевски** со наслов: **Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија.**

КОМИСИЈА

Проф. д-р Борче Георгиевски, претседател, с.р.

Проф. д-р Лидија Чевреска, ментор, с.р.

Проф. д-р Оливер Каранфилски, член, с.р.

Проф. д-р Ирина Пановска Ставридис, член, с.р.

Проф. д-р Александра Пивкова Велјановска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „БЕЗБЕДНОСТ И ЕФИКАСНОСТ НА КАРОТИДНОТО СТЕНТИРАЊЕ ПРЕКУ РАДИЈАЛЕН ПРИСТАП КАЈ ВИСОКОРИЗИЧНИ ПАЦИЕНТИ“ ОД АС. Д-Р ДАНИЦА ПЕТКОСКА СПИРОВА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Врз основа на член 112 од Законот за високо образование („Службен весник на Република Македонија“ бр. 82/2018), член 257 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 458 од 17.10.2019) и член 61 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 245/2013), Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 26.12.2023, а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус – докторски студии по медицина, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“ од докторантката **ас. д-р Даница Петкоска Спирова,** во состав:

- проф. д-р Марија Вавлукис, претседател,
- проф. д-р Сашко Кедев, ментор,
- проф. д-р Маријан Бошевски, член,
- проф. д-р Јорго Костов, член, и
- проф. д-р Драгана Петровска Цветковска, член.

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Даница Петкоска Спирова, со наслов: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“, содржи 104 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина 12 на букви, 53 табели, 14 графикони, 13 слики, 159 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги и национални прописи.

Приложената докторска дисертација обработува актуелен клинички проблем во денешната интервентна кардиологија, за кој постои континуиран истражувачки интерес и потреба од нови истражувачки студии на таа тема. Со зголемување на возраста на населението, како и коморбидитетите, во последната декада во интервентната кардиологија се одвива премин од каротидна ендартеректомија кон каротидно стентирање, особено кај пациентите со висок ризик кои претходно биле одбиени од хируршки третман. Проценувањето на безбедноста и ефикасноста на

каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти овозможува значаен придонес со добивање на докажан алтернативен третман кај оваа група на пациенти.

Последните три децении во рандомизираните клинички студии се споредувани методите на третман на каротидна стеноза (оптимален медикаментозен третман, КАС и КЕА) кај симптоматски и асимптоматски пациенти, со или без фактори за висок ризик, користејќи различни дизајни на стентови, уреди за заштита од дистална емболизација, како и балони за пред и постдилатација на целната лезија. Сепак, разликата во изборот на пациенти и процедуралениот ризик помеѓу клиничките испитувања и секојдневната пракса влијаат на клиничките резултати. Сето ова го доведува до прашање генерализирањето на резултатите покажани во рандомизираните клинички испитувања и клиничката пракса. Но, ова е досега необјавено истражување кое ја иследува безбедноста и ефикасноста на каротидно стентирање кај високоризични пациенти преку радијален пристап и нивно следење по интервентната процедура. Актуелните препораки на Европското кардиолошко здружение и Американското здружение го наведуваат каротидното стентирање како опција за третман кај пациентите со висок ризик, но сепак укажуваат дека се потребни повеќе студии на оваа тема кои ќе ја докажат неговата безбедност.

Трудот започнува со апстракт на македонски и англиски јазик и листа на кратенки. Структуриран е во 9 глави: вовед, мотив и цели, материјали и методи, примарна и секундарна завршна точка, статистичка обработка, резултати, дискусија, заклучок и преглед на литература. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Првата глава од докторската дисертација претставува **Воведот**, во кој кандидатката на јасен и прегледен начин, ги изнесува податоците од интерес, поткрепени со многубројни публикувани студии од полето на истражување. Имено го дефинира значењето на прецизната дијагностика на каротидната стеноза, соодветната селекција на пациентите за ендоваскуларна процедура, обезбедување на сигурен васкуларен пристапкако клучен чекор во понатамошниот успех на процедурата и исходот кај пациентите.

Во почетниот дел на воведот кандидатката се осврнува на каротидната болест која претставува атеросклеротичен процес на каротидните крвни садови, кој со тек на време доведува до создавање на атероматозни масни наслаги коишто може да доведат до стеснување на крвниот сад со последователно намалување на мозочното крвоснабдување. Тие се причина за трајно невролошко и физичко оштетување кај возрасната популација, или причина за смрт.

Современата медицина се базира на благовремено дијагностицирање и третирање на каротидната болест. Во следното потпоглавје се зборува за дијагностичките алатки , односно за ехо колор доплер ултрасонографијата како метода од прва линија за проценка на стеноза на екстракранијалниот сегмент од внатрешната каротидна артерија, што е клучен сегмент во понатамошниот дел од трудот на кандидатката. Нејзината примена придонесува во намалување на кардиоваскуларниот и цереброваскуларниот морбидитет и морталитет. Испитувањето комбинира: дводимензионален приказ на крвните садови со дебелината на каротидната интима-медија и визуелизација на евентуална присутна плака, анализа на протокот на крвта со примена на колор доплеров принцип, кој дава информација дали протокот е ламинарен или турбулентен и помага во детекција на меките плаки кои не се видливи на дводимензинален приказ. Јасно се опишани и дефинирани доказите за проценување на големината на каротидната стеноза, според критериумите објавени во Консензусот за каротидна стеноза, Grey-скала и доплер ултрасонографските критериуми.

Понатаму е опишан терапевтскиот пристап кај пациентите со каротидна болест кој вклучува два аспекта. Првиот е насочен кон третман на специфичните симптоми на која било локализација и проценка на ризикот поврзан со специфичната лезија. Вториот аспект за третманот

кај овие пациенти е поврзан со нивниот зголемен ризик за цереброваскуларни несакани збиднувања. Кардиоваскуларната превенција е од најголема важност, но и мултидисциплинарниот пристап во третирање на проблемот.

Во следниот сегмент детално се опишува ендоваскуларната процедура, односно каротидното стентирање кој е алтернативен избор за третман кај асимптоматски и симптоматски пациенти со докажана стеноза на екстракранијалниот сегмент од внатрешната каротидна артерија. Таа е помалку агресивна метода во однос на каротидната ендартеректомија, и има за цел избегнување повреда на кранијалните нерви, компликации на местото на раната и појава на хематоми асоцирани со хируршката процедура.

Понатаму се обработуваат податоците на студии во литературата објавени за двете процедури, каротидно стентирање и ендартеректомија. Во резултатите добиени од овие испитувања, најчесто се опишува поврзаноста на перипроцедурален мозочен удар (особено мал мозочен удар) со КАС, и перипроцедурален миокарден инфаркт со КЕА. Најголемото клиничко испитување каде што била направена споредба помеѓу КАС и КЕА е CREST-студијата (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial), во која се покажало слична стапка во примарните крајни точки – перипроцедурален мозочен удар, миокарден инфаркт, смртност, последователен ипсилатерален мозочен удар, кај мажи и жени со симптоматска или асимптоматска каротидна стеноза. Прва студија која ги рандомизирала симптоматските и асимптоматските пациенти кои се сметале за високоризични за операција е SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty With Protection In Patients at High Risk for Endarterectomy). Примарната крајна точка (30-дневна смртност/мозочен удар/МИ и/или смрт или ипсилатерален мозочен удар помеѓу 31 ден и 1 година) се случиле кај 12,2 % од пациентите со КАС и 20,1 % од пациентите третирани со КЕА.

Потоа, опишани се индикациите за каротидна реваскуларизација според последните препораки од Европското кардиолошко здружение од 2017 година за периферна артериска болест. Кај симптоматските пациенти со стеноза од 50–99 % кои се сметаат дека се со висок ризик за КЕА, треба да се земе предвид ендоваскуларна интервенција само доколку ризикот од документирана процедурална смрт / стапка на мозочен удар е <6 %. Додека, кај асимптоматски пациенти со стеноза од 60-99 % при присуство на клинички и /или сликовни карактеристики што може да биде поврзано со зголемен ризик од доцен ипилатерален мозочен удар, КАС треба да се земе предвид под услов документирана стапка за периоперативен мозочен удар/смртност да биде <3%, и очекуваното траење на животот на пациентот да биде > 5 години.

Во следното поглавје е опишан васкуларниот пристап при перкутаните каротидни интервенции, кој е првиот технички дел од целата процедура и неговото правилно изведување е клучно за целовкупниот успех на процедурата. Во светски рамки овие процедури се изведуваат најчесто преку феморален пристап. Се укажува дека во досега објавените опсервациони и рандомизирани студии трансрадијалниот пристап (ТРП) не е инфериорен на трансфеморалниот кога е изведен од искусни оператори. Се истакнува дека ТРП е од особена корист кај пациентите со зголемен ризик од крвавење и васкуларни компликации и во случаите каде што е потребна силна антитромботична терапија. Инаку, се напоменува дека се работи за технички покомплексен пристап од пристапот преку феморалната артерија, поврзан со крива на учење кај интервентните кардиолози, каде што усовршувањето на пункцијата на радијалната артерија е клучно во совладувањето на техниката. Се потенцира и тоа дека овој пристап е покомфорен за пациентите, дозволува рана мобилизација по процедурата и испишување од болница во истиот ден од процедурата, споредено со феморалниот пристап. Се објаснува дека една од најчестите компликации при васкуларниот пристап е радијалната артериска оклузија (РАО). Објаснето е дека процентот во досегашните објавени студии се движи од 6 до 13 %. Опишано е дека се случува како резултат од прологирана компресија со висок притисок од компресивната преврска, повеќекратни пункции од претходни интервенции и употреба на поголеми интрјодусери и материјали во тек на

процедурата, и од големината на самата артерија. Најдобра превенција за РАО е спроведување на патентна хемостаза и антикоагулантна терапија пред почеток на процедура. Изведувањето на пред-процедуралната ангиографија како клучна алатка во обезбедувањето на сигурен пристап, како и ангиографска проценка во васкуларизацијата на целата подлактица.

Во следниот сегмент, кадидатката ги опишува техниките за канулација на заедничката каротидна артерија, како и видовите на каротидни стентови кои се употребуваат кај овој тип на процедури. Развиени се различни нитинол стентови, според дизајнот на клетките може да бидат отворени (Precise, Acculink, Protégé RX), затворени (Wallstent) или хибридни (Cristallo Ideale). Се потенцира дека ризикот од постпроцедурални несакани настани зависи од големината на слободното растојание меѓу стратците, што покажува дека дизајнот на стентот игра огромна улога во крајниот резултат. Опишано е дека неодамна се развиени и нитинол стентови со двослојна микромрежа (ДЛМС) кои се следната генерација на каротидни стентови со дополнителна вградена микромрежа, специјално дизајнирани за да обезбедат заштита од дистална емболизација по имплантација на стентот.

Во следниот дел се наведени можните процедурални и перипроцедурални компликации опишани во литературата кои можат да бидат поврзани со каротидното стентирање и се категоризирани како минорни и мајорни компликации. Во минорни компликации опишани се каротиден спазам, транзиторна брадикардија и хипотензија и дистална емболизација. Додека во мајорни се интракранијална хеморагија, синдром на хиперперфузија, дисекција, перфорација на артерија, акутна стент тромбоза и контрастна енцефалопатија.

Втората глава од докторската дисертација го обработува **мотивот** за изработка на докторската дисертација кој произлегува од потребата за испитување/докажување на безбедноста и ефикасноста на каротидното стентирање преку радијалната артерија кај поголема група на високоризични пациенти. Кандидатката ги дефинира и **целите на докторскиот труд**:

- 30-дневната стапка на големи несакани збиднувања (МАЕ), дефинирана како кумулативна инциденца на каква било перипроцедурална (≤ 30 дена постпроцедура) компликација вклучувајќи смрт, мозочен удар или миокарден инфаркт.
- Да се утврди процедурален успех преку избраниот пристап.
- Да се процени честотата на премин кон друг пристап поради технички неуспех на самата процедура.
- Да се утврдат честотата на појавата на крвавечки компликации на место на пункција.
- Да се процени успехот на процедурата, дефиниран како успешна имплантација на каротиден стент, со ≤50 % преостаната ангиографска стеноза утврдена со ангиографски наод на целната лезија.
- Да се процени честотата на касен ипсилатерален мозочен удар (31 до 365 дена).
- Да се процени честотата на повторна реваскуларизација на целната лезија - дефинирана како која било постапка на реваскуларизација на третираната каротидна стеноза односно, со стеснување > 80% во период од 12 месеци по интервентната процедура, утврдена со коронарна ангиографија.
- Да се процени честотата на инстент рестеноза, дефинирана како > 70 % стеснување забележано во рамките стентот, утврдено со повторна ангиографија или ултразвук (ПСБ > 300cm/sec на ВКА/ЗКА ПСБ сооднос > 4.0) на 30 дена, 6 и 12 месеци.
- Да се процени краткорочниот и долгорочнио квалитет на живот на пациентот.

Третото поглавје се однесува на **Материјал и методи**, во кое кандидатката појаснува дека станува збор за проспективна студија, во која се вклучени 101 испитаници на возраст над 18 години од двата пола. Студијата е реализирана на ЈЗУ УК за кардиологија во Скопје, во период од 2 години.

Учесниците во студијата биле следени во шест фази на следење и опсервација. Сите податоци од студијата биле евидентирани во анкетни листови изготвени согласно потребите на студијата. Во студијата не биле вклучени испитаници со неодамна (<60 дена) вградена срцева валвула (хируршки или ендоваскуларно) која е познат извор на тромбоемболизам, доколку пациентот имал или има планови да биде подложен на голема хируршка процедура во рок од 30 дена пред или по индексната процедура, присуство на невролошки дефицит кој не е поради мозочен удар, а кој може да ја искомплицира невролошката проценка за пациентот (на пример, мозочен тумор), тромбоцитопенија (број на тромбоцити<100.000/μL), активна хеморагична дијатеза, историја на нетолеранција или контраиндикација на антитромбоцитна терапија, спонтано мозочно крварење во последните 12 месеци или нелекувани заболувања манифестирани со крварење, присутна каротидна (мозочна) стеноза лоцирана дистално од целната лезија, тотална оклузија на целната лезија или пациенти со повреди на рака и инвалидитети каде што истата не може да се користи за предвидениот пристап.

Во Фаза – 1 пред интервенција кај секој пациент со индикација за перкутана каротидна интервенција во опсервациона точка 1 биле замени основните демографски податоци. Пациентот се вклучувал во студијата врз основа на исполнување на најмалку еден од претходно дефинираните „Sapphire“ критериуми за висок ризик. Направена била невролошка проценка на пациентот (со пополнување на скалата за проценка на мозочен удар според NIH), колор доплер ултрасонографија на каротидни артерии, се пополнувал прашалник за проценка на квалитет на живот.

Во нулта фазата, опсервациона точка 2 при изведувањето на интервенцијата се следела стапката на успешно поставување на воведник во радијалната артерија, стапка на трансфер кон друг пристап, присутни анатомски варијации на радијалната артерија, регистрирање на степен на спазам и калцифицирана РА. Се регистрирале компликации за време на процедура, тип на лезија, ангиографска проценка на степен на стеноза, тип на аортен лак, начин на канулација на заедничката каротидна артерија, користени материјали, тип на стент, филтер за заштита од дистална емболизација, технички и процедурален успех на процедура преку примарно избран пристап, времетраење на процедура, време на флуороскопија, количина на потрошен контраст, тип на користена хемостаза.

-Во првата фаза, трета опсервациона точка која се одвивала во првите 2-24 часа по интервенција се следеле васкуларните компликации на место на пункција, клинички прегледи невролошка процена на пациентот (Скалата за проценка на мозочен удар според NIH), колор доплер ултрасонографија на каротидните артерии, и се пополнувал прашалник за проценка на квалитет на живот. Истовремено се следела и појавата на мајорни кардиоваскуларни случувања.

-Во втората фаза, четврта опсервациона точка, 1 месец по интервенцијата се следела појавата на исхемични компликации и присуството на радијална оклузија со помош на дуплекс ултразвук, како и клинички преглед и невролошка процена на пациентот, колор доплер ултрасонографија на каротидните артерии, и се пополнувал прашалник за проценка на квалитет на живот. Исто така, се следело појава на мајорни кардиоваскуларни несакани збиднувања.

-Во третата и четврта фаза, петта и шеста опсервациона точка, 6 месеци и 12 месеци по процедура се следеле исхемичните и васкуларните компликации, повторно се правела клиничка и невролошка

проценка на пациентот, пополнување на парашалник за квалитет на живот, како и доплер ултрасонографија на каротидните артерии.

Во четвртото поглавје се дефинирани **примарната и секундарната завршна точка** од истражувањето.

Статистичката обработка на податоците е претставена во петтото поглавје. Добиените податоци се обработени со статистичката програма SPSS 15.0 и JMP 11 (SASS) за Windows. Резултатите се прикажани табеларно и графички. Нумеричките податоци од типот на континуирани обележја се презентирани како средни вредности и СД, додека категориските обележја како броеви и проценти. Во споредбената анализа на континуираните обележја се користеле Students-ов t-test за споредба на две континуирани обележја, односно ANOVA-анализа на варијанса се користела за споредување на три и повеќе континуирани нумерички обележја. За споредба на категориските обележја се користел Chi square test, и Fisher exact тестот. За споредба на истите обележја во различни временски точки за континуираните обележја се користел Paired Samples t-test-от (париран Т-тест). За причинско-последичната поврзаност и проценка на ризик, се одредувал Odds ratio (OR) со 95 % интервал на доверба (Confidence interval), а статистичката значајност на истиот се одредувала со Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate. Времето до појава на збиднување бил прикажан со Kaplan-Meier survival анализа. Со цел идентификување на независните обележја поврзани со набљудуваните исходи се применила и логистичка и/или линеарна постепена мултиваријантна регресиона анализа. Статистичката значајност се дефинирала на вредност од $p < 0.05$.

Резултатите од студијата се прикажани во шестото поглавје, претставени со 14 графикони и 53 табели. Испитувани се вредностите на анализираните параметри, како и компарирани според различни групи. Во студијата биле вклучени 101 пациент со висок хируршки ризик подложени на каротидно стентирање преку трансрадијален пристап.

Средната возраст на пациентите била 67.8±8.2 години со 68.3 % мажи, а 31.7 % жени. Пациенти со возраст над 65 години биле 68.3 %, додека над 80 години 8.9 %. Средната вредност на BMI била 26.6±2.7 kg/m2. Педесет и двајца пациенти (51.5 %) биле со симптоматска каротидна стеноза, исто така биле третирани и асимптоматски пациенти со хемодинамски значајна каротидна стеноза >70 % (n = 49, 51.5 %). Од кардиоваскуларни ризик-фактори најчесто застапени биле хипертензијата, дислипидемијата, дијабет и пушењето со 91, 44.5, 37.7 и 33.6 %. Претходен исхемичен мозочен удар имале 33, додека 20 пациенти транзиторна исхемична атака. Претходна перкутана коронарна интервенција била регистрирана кај 25.7 % од пациентите, а 4 % од пациентите биле со претходна каротидна болест и направена каротидна интервенција. Со наод за повеќесадовна КАБ биле 18.8 % од пациентите. Активна малигна болест била регистрирана кај двајца пациенти, на антикоагулантна терапија биле 5.9 % од испитаниците поради присутна перзистентна атријална фибрилација. Од регистрираните критериуми за висок ризик, 54 % од испитаниците имале присутен најмалку еден критериум, најмалку два 37 %, додека 9 % имале присутни три или повеќе критериуми. Значаен број од нив 32.7 % имале високостепена стеноза „string sign“ лезија, билатерална значајна каротидна болест 20.8 %, додека со контралатерална оклузија биле 10.9 %. Серумски креатинин >177 mikromol/L имале 22 испитаници, додека 15 имале потреба од повремена хронична кислородна терапија. Целна лезија за третман во 54.5 % била десната, додека во 45.5 % од испитаниците левата внатрешна каротидна артерија. Должина на лезија била 19.2±3.3 мм, со минимален лумен дијаметар 1.42±0.49 мм. Од регистрираните морфолошки карактеристики на целната лезија за третман, значаен број имале концентрични (68.3 %) хиперехогени (56.4 %) плаки со нерамна површина (62.4 %), и среден степен на стеноза 91.8±6.1. Според типот на аортен лак во 81.3 % бил застапен Тип 2, додека Тип 3 и „Bovine“ бил во 6.9 и 2.9 %.

Резултатите од тестот Крускал-Волис за време на флуороскопија покажале потенцијално значајна разлика меѓу типовите на аортниот лак (H = 6,939, df = 3, p = 0,074). Просечниот ранг за време на флуороскопија варирал во различни групи, при што групата „Bovine“ имала највисок просечен ранг од 77,60. Од употребените материјали во тек на интервенција во најголем процент бил користен 5Фр и 6Фр Guiding sheath, 29.7 % и 50.5 %. Во 43.6 % од случаите бил употребен филтер за заштита од дистална емболизација. Во направената споредба на група со наспроти без употреба на филтер за заштита од дистална емболизација според карактеристиките на каротидната лезија, статистички значајна била забележана неговата поголема употреба кај string лезии, калцифицирачки лезии, хипоехогени плаки, екцентрични плаки. Во процедурите каде што се користел, регистрирано е дека имале подолго време на процедура и поголема количина на потрошен контраст, $p < 0.05$. Биле користени четири типа на каротидни стентови, во најголем број 47 (46.5 %) пациенти бил користен самоекспандирачки нитинол стент Roadsaver. Стентот Roadsaver почесто бил користен кај пациенти со присутна хипоехогена, улцерирачка плака, екцентрични лезии, контралатерална оклузија. Исто така, во групата на пациенти каде што бил имплантиран Roadsaver стент статистички значајно била почеста употреба на катетер од 5Фр и помала употреба на Филтер за заштита од дистална емболизација, како и пократко време на процедура и filter-time.

Како една од најважните цели на истражувањето е дека бил постигнат технички и процедурален успех со успешна имплантација на каротиден стент, и сите пациенти имале ≤50 % преостаната ангиографска стеноза која била утврдена со краен ангиографски наод на целната лезија. Сите процедури биле успешно завршени преку примарно избраниот десен радијален пристап. Бројот на регистрирани аномални варијации на радијалната артерија бил мал, односно само кај 7 % од пациентите. После процедура, исто така, биле забележани мал процент на значајни крвавечки компликации од место на пункција градуирани според EASY скор критериумот, во стадиум 2 кај двајца пациенти. EASY скор стадиум 3-5 или компартмент синдром не бил забележан кај ниту еден пациент. Со униваријантна регресиона анализа кандидатката успеала да ги изолира можните предиктори за крваречки компликации од местото на пункција. Како статистички значајни позитивни предиктори се издвоиле женскиот пол и присутни радијални аномалии. При следење на пациентите до 1 година немало документиран случај со појава на исхемија на рака. На 30-дневно следење со ДУС, радијална оклузија била регистрирана кај двајца пациенти. Со помош на мултиваријантна регресиона анализа се изолирале повеќе предиктори за PAO, како што се: пол, возраст, BMI >25 и присуството радијални аномалии, претходна ПКИ, истовремена ПКИ.

Во следниот дел од резултатите се претставени најважните, односно примарната крајна цел од процедурата. Процедуралната и постпроцедуралната стапка (≤ 30 дена постпроцедура) на MAE (миокарден инфаркт, мозочен удар, смрт) била регистрирана во 1.98 % од испитуваната популација. Регистрирани биле двајца пациенти со мозочен удар (еден мал и еден голем мозочен удар). Голем исхемичен мозочен удар имал еден возрасен пациент, 2 дена по интервентната процедура, кој завршил со смртен исход по девет дена од невролошкото збиднување. Двајца пациенти кај кои била регистрирана ТИА, имале комплетно повлекување на невролошката симптоматологија при испис од болничкото лекување.

Долгорочните исходи биле проценети од 30-ти ден до 12 месеци од интервентната процедура. Сите пациенти биле следени на 30-тиот ден, 6 месеци и по 12 месеци. Преку следење не бил регистриран смртен исход, нов мозочен удар или реваскуларизација на целната лезија. Со ДУС-наод за сигнификантна рестеноза на стент над 70 % регистрирана е кај еден асимптоматски пациент. Но, по реевалуација со каротидна ангиографија, која била проценета со НАСЦЕТ методологијата, се покажало дека не е сигнификантна. Со Kaplan-Mayer-овиот модел, крива на преживување за кумулативна слобода на несакани настани за 365 дена, било забележано дека е 96,0

% со 95 % CI од 94,1 % до 97,9 %. Оваа стапка била значително повисока од хипотетички предодредената 90,5 %. Ова покажало дека процедурата била безбедна со ниска појава на несакани настани во текот на една година. Со униваријантна регресиона анализа, кандидатката ги издвоила можните предиктори за несакани збиднувања. Како статистички значајни позитивни предиктори опишани се возрасната група од 80 години, калцифицирачки лезии, симптоматски пациенти, исто и присуство на изразена аортна стеноза.

Дијагностичката метода доплер ултрасонографија била направена пред процедура, во рок од 24 ч. по каротидното стентирање, кое било повторено на 30. ден, на 6. и на 12. месец. Била направена споредба помеѓу ДУС и ангиографијата во проценка на степен на стеноза. Со резултатите со позитивен коефициент од ангиографската проценка, кандидатката покажува дека како што се зголемувал процентот на стеноза во мерењата, соодветно зголемување се забележало кај мерењата со ДУС. Овој наод имал импликации за евалуација на ефикасноста и веродостојноста на ДУС во споредба со златниот стандард – ангиографија во проценката на каротидната стеноза. Вредностите на процентот на стеноза и соодветните вредности на ПСБ, и ВКИ/ЗКА биле групирани заедно во класи (средна вредност±SD):

стеноза <30 %=ПСБ:85.52± 15.17 cm/s, ВКИ/ЗКА:1.18±0.17;
стеноза 30 % до 50 % =ПСБ:161.57±10.08 cm/s, ВКА/ЗКА:1.95±0.30;
стеноза 50 % до 70 % =ПСБ:200.50±30.40 cm/s, ВКИ/ЗКА:2.50±0.14;
стеноза ≥ 70 % =ПСБ:305.00±36.89 cm/s, ВКИ/ЗКА:3.08±1.12.

Распределбата на класите на стеноза според ПСБ за време на точките на следење биле прикажани со употреба на box plots. Со униваријантна регресиона анализа се изолирале можните предикторите за каротидна рестеноза, фокусирајќи се на едногодишниот период на следење. Како статистички значајни позитивни предиктори се издвоиле пол, дијабет, пушење, хронична бубрежна болест. Направена била и Kaplan-Mayer анализа, со крива на преживување со цел да се оцени кумулативната слобода од инстент рестеноза. Резултатите од анализата на точка на следење од 6 месеци покажале висока стапка на преживување од 98,0 % (95 % CI: 97,4 % - 99,2 %), што јасно се дакажала ефикасност на постапката. Овој позитивен исход опстојувал низ целото 1-годишно следење, при што стапката останала висока: 97,0 % (95 % CI: 95,9 % - 98,9 %).

Резултатите од скорирањето од скалата според НИХ покажале позитивен тренд во текот на годината по каротидното стентирање. И покрај малото зголемување, веднаш по процедурата, резултатите постојано се подобрувале, достигнувајќи 0,86 на 1-годишното следење.
Повторените мерења кои биле добиени од ANOVA-анализата потврдиле значаен временски ефект (p <0,05), со 25,3 % од варијансата припишана на времето.

Проценката на квалитетот на животот EQ-5D-5L, исто така, покажале значајни промени со текот на времето по КАС. Просечната оценка била 8,52 пред процедура, благо зголемена на 8,59 по интервенција. Значително подобрување било забележано на следење од 1 месец (просечен резултат: 8,05), 6-месечно следење (средна оцена: 7,83) и 1-годишно следење (средна оцена: 7,67). Повторените мерења со ANOVA-анализата покажале значаен ефект на времето врз резултатите на EQ-5D-5L (p <0,05), со значителен делумен eta квадрат од 0,494. Дополнителни наоди од проценетите маргинални средни вредности укажувале на постојано подобрување на квалитетот на живот со текот на точките на следење.

Била направена и дополнителна споредба за да се изолираат разликите помеѓу демографските и процедуралните карактеристики и исходи од процедурата на одредени подгрупи на пациенти. Во споредбата помеѓу двата пола, статистички значајно било дека асимптоматски биле доминантно од женски пол, додека симптомаски од машки пол, p=0.0003. Повеќесадовна КАБ и индикација за аортокоронарен бајпас во поголем број биле присутни во групата со асимптоматска каротдна болест. Според карактеристиките на каротидната лезија, било забележано дека кај мажите

почесто е присуство на лезии со калциум, тортуозни крвни садови, string sign лезии. Тортуозитет и висок тек на РА, се регистрирало статистички значајно поголема застапеност кај женската популација $p<0.05$. Но, битно е да се спомене дека немало статистичка значаност во присуство на радијална оклузија помеѓу двата пола. Од несаканите настани на 30-дневно следење, сите регистрирани невролошки збиднувања биле регистрирани кај пациентите од машки пол.

Се направила и споредба според возраста каде што кај популацијата на возраст < 65 години се забележало поголемо присуство на ризик-фактори, статистички значајно пушење, хипертензија, позитивна фамилијарна анамнеза за КАБ, индикација за аортокоронарен бајпас и повеќесадовна КАБ. Кај возрасната популација се забележал поголем процент на калцифицирачки лезии, висока каротидна бифуркација, тортуозни лезии, string sign лезија и помал проксимален лумен дијаметар на каротидната лезија. Направена беше и споредба помеѓу групата на пациенти со возраст ≥80 години наспроти останатите, како категорија на пациенти со висок хируршки ризик. Во анализата, групата ≥80 години имало повисок процент на преткоморна аритмија и хиперлипидемија. Статистички значајна била разликата само во однос на присуство на изразена аортна стеноза и лезии со калциум. Од несаканите настани на 30-дневно следење, големи несакани невролошки збиднувања (смртност, голем мозочен удар и мал мозочен удар) статистички биле позначајни во групата на пациенти ≥80.

Групата на пациенти со прекумерен BMI биле во значајно поголем број со билатерална каротидна болест, калцифицирачки и тортуозни лезии, string sign, како и контралатерална оклузија, за разлика од пациентите со нормален BMI. Локалните крвавечки компликации, спазам на РА биле присутни во повисок процент кај пациентите со прекумерен BMI. Се забележало и подолго време на процедура и време на флуороскопија, кај пациентите со повисок BMI. Во споредбата на популацијата во однос на присутен дијабетес мелитус како ризик-фактор, се забележал поголем процент на присуство на билатерална каротидна болест, калцифицирачки и string sign лезии. Сите несакани настани биле регистрирани кај пациентите со дијабетес.

Во седмото поглавје **Дискусија,** кандидатката се задржува на добиените резултати од нејзиниот научно истражувачки труд, кои детално ги објаснува и спредува во однос на други испитувања на оваа тема во литературата.

Анализата на резултатите ја потврдува основната хипотеза, односно поставената цел – да се утврди безбедноста и успехот на каротидното стентирање преку радијален пристап кај пациенти со проценет висок ризик. Се постигнува и целта на истражувањето во добивање на достапен соодветен алтернативен пристап, што ги задржува основните бенефити на пристапот преку крвните садови на раката, што е од клучно значење за исходот на пациентите подложени на перкутани интервентни процедури. Значаен дел од истражувањето е фактот дека се работи за вклучена популација на високоризична група на комплексни пациенти со повеќе коморбидитети, различни анатомски варијации на целната лезија, каде што КАС е особено значаен како достапен избор за алтернативен третман и особено значаен во нивниот понатамошен исход. Истакнува и дека во оваа студија биле вклучени симптоматски и асимптоматски пациенти (51.5 % наспроти 48.5 %). Во 87.8 % од асимптоматските пациенти имале наод за високостепена стеноза, ≥90 %. Додека лезија блиску до оклузија (string sign) 28.6 %, а контралатерална оклузија во 2 % имале од случаите. Во однос на присутните ризик-фактори, во ова истражување кандидатката опишува дека најчести ризик-фактори биле хипертензијата, дислипидемијата, дијабет и пушењето. И во Меѓународната студија за каротидно стентирање (ICSS) била регистрирана слична преваленца на споменатите ризик-фактори. Споредбата која била направена во оваа студија, според возраста и БМИ, статистички значајно покажало дека кај пациентите на возраст < 70 години и БМИ > 25 имаат поголема

преваленца на ризик-фактори, а со тоа се зголемувала и инциденцата за појава на кардиоваскуларни збиднувања. Каротидните интервенции биле сè повеќе застапени кај машката популација во однос на женската, бидејќи се сметало дека женските хормони имаат заштитна улога на ендотелната функција, липидната хомеостаза и кардиоваскуларните ризик-фактори. Покрај тоа, опишува дека и Матур со сор. сугерирале дека естрогените хормони имаат ефект на стабилизација на плаките, покрај нивната улога во воспалителните процеси. Резултатите од de Weerd и сор. [94] покажале дека преваленцата за умерена каротидна стеноза се зголемува со возраста кај двата пола, но мажите на сите возрасти имаат повисока стапка на преваленца. И во ова испитување истражувачот покажува дека соодносот на мажи и жени е 68.3 % наспроти 31.7 %. Скоро слични резултати биле добиени и во SAPHHIRE студијата, во која инциденцата на мажите била 66.9 %, а кај жените 33,1 %.

Кај пациентите средниот степен на стеноза, проценета со ДУС, бил 91.8±6.1, кој статистички значајно не се разликувал во споредба со проценка на стенозата со ангиографија, со што кандидатката ја потврдува улогата на ДУС како валидна дијагностичка метода за проценка кај пациентите со каротидна стеноза.

Податоците презентирани од повеќе студии во последните години ја покажале комплексноста на васкуларизацијата на подлактицата. Во ова истражување, како и во однос на комплексноста на изведените интервенции, истражувачот покажа дека радијалниот пристап е успешен кај овие процедури. Исто така, во истражувачката студија се забележал низок процент на радијални анатомски варијации од 7 %. Бројот на радијални анатомски варијации во литературата се движел околу 7,4-22,8 %. Во однос на стапката на радијален артериски спазам, истата била проценета ангиографски кај 9 пациенти, а клинички спазам тип I (минорен клинички спазам) бил регистриран само кај 4 пациенти. Споредено со другите студии, и во ова испитување се покажло дека женскиот пол е предиктор за спазам, кој бил присутен кај 7 пациентки (77.8 %). Резултатите од испитувањето на Mong и сор. покажале дека радијалната артерија кај женскиот пол е повеќе чувствителна на вазоконстриктори, додека сè помалку на вазодилататори во споредено со мажите. Стапката на радијална артериска оклузија во оваа група на пациенти на 30. ден следење, проценета клинички и со помош на доплер-ехосонографија, била 2 %, што е ниска стапка споредено со достапните податоци во литературата. Истражувачот, сепак, потенцира дека овие резултати се добиени во искусен високоволуменски радијален центар, и дека на овие резултати најверојатно влијае и искуството на операторот.

Пациентите во ова истражување не биле исклучени од процедура според типот на аортниот лак, покрај тоа што тип 3 аортен лак бил застапен во 6.9 %, додека 2.9 % од пациентите биле со ‘bovine’ аортен лак. Пациентите со аортен лак од Тип III имале подолго време на флуороскопија и бил користено повеќе контраст во споредба со пациентите со аортен лак од тип I и II ($P < 0,001$). Дополнително, опишано е дека значително повеќе кај пациентите со лак од Тип III бил поставуван катетер водич во заедничката каротидна артерија со помош на друг катетер и користење на ретроградна ‘’deep loop канулација во споредба на оние со аортен лак од тип I и II ($P < 0,001$). Со ова истражувачот потенцира дека типот на аортниот лак е важен фактор што влијае во поставување на каротидниот стент и е од клучно значење да се избере соодветна стратегија при канулација кај пациенти со аортен лак од тип III. Иако, според, сè уште употребата на филтер за заштита емболизација е двојбена, кандидатката опишува дека со развојот и подобрувањето на уредите за заштита од дистална емболизација, стапката на несакани тромбоемболични настани била намалена за време на интервентната процедура. Во 43.6 % од пациентите бил користен дистален филтер за заштита од емболизација. Ја опишува и неодамнешната публикација од Cho YD и сор., во која биле обработени вкупно 539 симптоматски пациенти со каротидна интервенција од четири студии. Од нив, кај 345 била направена КАС со филтер за заштита од емболизација и кај 194 пациенти без

негова употреба во тек на процедура. Стапката на мозочен удар била 1,7 % кај пациенти со филтер и 5,7 % кај пациенти без филтер за заштита на дистална емболизација во тек на процедура, што покажува статистичка незначајност (p = 0,160). Кандидатката опишува дека недостатоците на овие уреди е дислоцирање на материјалот во тек на нивната имплантација, кое се должи на неговиот обемен профил, ниската флексибилност и вртење, а исто така и опасноста од церебрална микроемболизација при негово поставување поради протокот околу и низ филтерот, големината на порите, поставување кај тортуозни крвни садови како и при нивно извлекување после интервенција. Според податоците од литературата истражувачот истакнува дека употребата на овие уреди изгледа важна за мозочната заштита, сепак, според повеќе автори, како и резултатите од ова испитување, таа останува дискутабилна тема бидејќи ризикот од церебрална емболизација е присутен во сите фази на КАС: поминување на лезијата со жица, преддилатација, поставување на уредот, потоа и на каротидниот стент, како и балон постдилатацијата.

Се дискутира и дека стентови со дизајн на клетки од затворен тип може да обезбедат подобра структура и оттука да ја намалат можноста за протрузија на плаката за време на имплантација, постдилатација и по завршувањето на процедурата. Истражувачот го опишува и неодамна развиениот Roadsaver™ ДММС (двослоен микромрежа стент) систем кој е самоекспандирачки со дизајн што овозможува флексибилност, адаптирање на анатомијата на крвниот сад, одлично позиционирање дури и кај тортуозни крвни садови. Ги покажува и резултатите од CARENET (Каротидна заштита од емболизација со употреба на Микро-Нет) студијата, во која била користена дифузионо-пондерирана МРИ (магнетна резонанца), покажала ниска стапка на перипроцедурални емболични несакани збиднувања (37 %) со мала големина на лезијата (0,039_0,08 cm3) со каротидно стентирање и имплантација на ДММС. Исто така, и во последната студија која е објавена од центарот, во кое е спроведено ова испитување, ја покажале безбедноста и ефикасноста на стентот Roadsaver™ преку радијален и улнарен пристап за време од 30-дневно и долгорочно следење на пациентите, стапката на МАЕ била 0,9 %, а во долгорочните резултати со следење до 72 месеци, просечно 30 ± 20 месеци, немало регистриран мозочен удар, ниту евидентирани смртни случаи поради невролошка причина. Во ова испитување, кандидатката опишува дека стентот Roadsaver™ бил користен кај 47 (46.5 %) пациенти. Споредено со другите типови на стентови покажал повисока стапка на успех. Статистички значајно била неговата поголема употреба кај string sign лезии, хипоехогени плаки, почеста употреба на катетер од 5Ф, помала потреба за употреба на ЕПД.

Примарна крајна точка, 30-дневната стапка на големи несакани збиднувања била 1.98 %, што било согласно според препораките од Европското кардиолошко здружение. Од направените анализи, кандидатката потенцира дека позитивни предиктори биле ≥ 80 години, БМИ >25, калцифицирачки лезии, изразена аортна стеноза, p= < 0.05. Споредено со резултатите во претходно објавените студии во кои биле вклучени пациенти со висок ризик, 30-дневната стапка на смртност од сите причини варира, при што вредностите се движеле помеѓу 1.4 и 12.2 %, кандидатката споредбите со сумирани резултати ги прикажала во табела во делот за дискусија.

За време на долгорочното следење од три години во SAPPHIRE-студијата, стапката на смртноста од сите причини била 18,6 %, додека во КРЕСТ-студијата, 11,3 % за време на следење од четири години кај симптоматски и асимптоматски пациенти. Голем број на едноцентрични и мултицентрични регистри ги анализирале исходите по каротидна реваскуларизација, но сепак истражувачот потенцира дека имаат многу ограничувања, како што е искуството на операторот и различни дефиниции за несакани настани. Во оваа истражувачка студија за време на следење од една година не биле регистрирани нови случаи со невролошки збиднувања или смртни исходи. Со Kaplan-Mayer-овиот модел, крива на преживување за кумулативна слобода на несакани настани за

365 дена, било забележано дека е 96,0 % со 95 % CI од 94,1 % до 97,9 %. Резултатите од ова истражување покажуваат дека процедурата е безбедна со ниска појава на несакани настани во текот на една година. Кандидатката објаснува дека проценката за мозочен удар пред и по каротидната интервенција е неопходна за да се одреди клиничкиот исход од процедурата. Резултатите од скорирањето од скалата според НИХ кај оваа испитувана популација покажале позитивен тренд во текот на годината по каротидното стентирање. И покрај малото зголемување, веднаш по процедурата, резултатите постојано се подобрувале, достигнувајќи 0.86±1.169 на 1-годишното следење, што покажало подобрување на невролошкиот статус кај пациентот. Кандидатката потенцира дека каротидната инстент рестеноза може да претставува краткорочна и долгорочна компликација по интервенцијата, која го зголемува ризикот за појава на рекурентен мозочен удар и невролошки дефицит. Битно што нагласува е дека по КАС, вредностите на брзините добиени со ДУС, служат за основна вредност и споредба при следењето на пациентите. Според достапните податоци во литературата, инциденцата за инстент рестеноза и оклузија на стентот варирала од 1.9 % до 15,3 %. Стапката на умерена и изразена (50-70 %, ≥70 %) рестеноза во испитуваната популација била 3 %, што е пониска од резултатите од 6 %, што биле регистрирани CREST-студијата. Таа бројка на инстент рестеноза е потврдена и во последниот труд на кандидатката објавен во 2023 година, каде што била регистрирана значајна инстент рестеноза кај 1.9 % од испитуваната популација. Резултатите за инстент рестеноза по КАС откриена со ДУС, кандидатката опишува дека доведуваат до дискусија во врска со тоа дали критериумите за брзина би требало да се ревидираат со цел да се направи точна проценка за инстент рестеноза. Се сметало дека дизајнот на стентот има особено влијание врз доплер брзините Силната радијална јачина, слаба флексибилност и слабата адхеренција на ѕидот на крвниот сад, може да предизвикаат резидуална рестеноза по имплантација на стентот. Но во ова испитување, типот на имплантиран каротиден стент не се покажал како независен ризик-фактор за инстент рестеноза. Во литературата биле опишани променливи прагови на ПСБ за присуство на инстент рестеноза. Во истражување, инстент рестеноза >70 % со ДУС била регистрирана кај еден асимптоматски пациент во тек на следење од 12 месеци. Овие резултати се покажале како недоволно прецизни, бидејќи била направена реевалуација со ангиографска проценка, односно со НАСЦЕТ критериумот била проценета 50 %. Причината за непрецизната проценка со ДУС, може да се појави бидејќи со имплантацијата на каротидниот стент се зголемувала и ригидноста на крвниот сад, а со тоа и можело да се добијат повисоки вредности на ПСБ во тој сегмент. ПСБ варира за 30 % повеќе кај артериите каде што има имплантирано стент во споредба со нативните. Со одредување на стандардизиран метод за опишување на инстент рестенозата, може да се олеснат понатамошните испитувања за дополнителен третман како и подобар и соодветен дизајн на стент. Важно е да се заклучи дека кај пациенти со потврдена значајна инстент рестеноза на ДУС, неопходна е ангиографската проценка за да се определат насоки за понатамошниот третман.

Во делот на **заклучоците**, кандидатката ги наведува наодите од испитуваните параметри, формулирајќи заклучни согледувања на поставените цели во докторскиот труд. Од изведените заклучоци, најзначајна е безбедноста и ефикасноста на каротидното стентирање преку трансрадијален пристап кај пациенти кои се со проценет висок хируршки ризик. Се докажал и процедурален и технички успех кај сите пациенти. Сите процедури биле успешно завршени преку примарно избраниот десен радијален пристап, со мал број на регистрирани аномални варијации на радијалната артерија, и не бил документиран ниту еден случај на исхемија на рака, ниту големи крваречки компликации. Примарна крајна точка, 30-дневната стапка на големи несакани збиднувања била 1.98 %, што е согласно според последните препораки од Европското кардиолошко здружение. Во долгорочните исходи не бил регистриран смртен исход, нов мозочен удар или реваскуларизација на целната лезија. Ехо колор доплер ултрасонографијата се покажала дека е

доверлива и ефикасна неинвазивна метода во дијагнозата и проценката на каротидната стеноза, како и во следење и рана детекција на стент рестеноза.

Поглавјето **Литература** содржи 159 референци, од кои најголем дел со понов датум, кои се уредно презентирани според важечките стандарди и соодветно се цитирани во текстот.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација со наслов: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“, од кандидатката ас. д-р Даница Петкоска Спирова, претставува истражување во интервентната кардиологија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација овозможува детално во подолг временски период да се анализира безбедноста и ефикасноста на каротидното стентирање преку трансрадијален пристап кај пациенти кои се со проценет висок хируршки ризик.

Докторската дисертација со наслов: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“, од кандидатката ас. д-р Даница Петкоска Спирова, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за подготовка на докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката пред одбраната на докторскиот труд ги објавила како прв автор во меѓународни научни списанија, следниве рецензирани истражувачки трудови:

[1]. **Petkoska, D.**, Zafirovska, B., Vasilev, I., Novotni, G., Bertrand, OF., Kedev, S. Radial and ulnar approach for carotid artery stenting with Roadsaver™ double layer micromesh stent: Early and long-term follow-up. Catheter Cardiovasc Interv. 2023 Jan;101(1):154-163.DOI: 10.1002/ccd.30514.

[2]. **Petkoska, D.**, Zafirovska, B., Paljoskovska-Jordanova, S., Vasilev, I., Bosevski, M., Kedev, S. Gender differences in high-risk CAS through radial access. South East European Journal of Cardiology. 2023 Apr 03; 4(1):1-6. https://doi.org/10.3889/seejca.2023.6038.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

По внимателно, целосно и исцрпно разгледување на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Даница Петкоска Спирова со наслов: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“, Комисијата смета дека се работи за самостоен научноистражувачки труд кој разработува актуелен клинички проблем во интервентната кардиологија, со јасно дефинирани мотив и цели, апликативни клинички резултати и релевантни научни заклучоци.

Во докторскиот труд, според поставените цели на истражувањето, кандидатката прави обид да ја процени, а со тоа и утврди безбедноста, како и успехот на каротидното стентирање кај пациенти со висок хируршки ризик, со темелна клиничка и невролошка проценка пред, по и за време на следењето на пациентите.

Покрај овие иследувања, кандидатката испитува и бројни други релевантни параметри кои се суштински во истражувањето на овој третман. Анализата на резултатите, компарацијата и воспоставените корелации покажуваат дека во трудот е потврдена примарната цел за докажување на безбедноста и успехот на каротидното стентирање преку радијален пристап.

Врз основа на претходно изнесеното, Комисијата го оценува позитивно приложениот докторски труд и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет, во состав на УКИМ во Скопје, да ја прифати позитивната оценка и да закаже јавна одбрана на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Даница Петкоска Спирова со наслов: „Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Марија Вавлукис, претседател, с.р.

Проф. д-р Сашко Кедев, ментор, с.р.

Проф. д-р Маријан Бошевски, член, с.р.

Проф. д-р Јорго Костов, член, с.р.

Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска, член, с.р.

ДР-Образец 8

Р Е Ц Е Н З И Ј А

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „АСОЦИЈАЦИЈА НА ГЕНЕТСКИ МУТАЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМИ СО КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ И ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА“ ОД АС. Д-Р ИВИЦА БОЈОВСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Врз основа на член 112 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија бр. 82/2018), член 257 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 458 од 17.10.2019) и член 61 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 245/2013), Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 26 декември 2023 година, а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус – докторски студии по медицина, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов: **Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза** од кандидатот **ас. д-р Ивица Бојовски**, во состав:

1. проф. д-р Маријан Бошевски (претседател),
2. н. сов. д-р Светлана Станковиќ (ментор),
3. проф. д-р Сашко Кедев (член),
4. проф. д-р Марија Вавлукис (член), и
5. проф. д-р Александар Петличковски (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

И З В Е Ш Т А Ј

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Ивица Бојовски, со наслов: „Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“, содржи 118 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 38 табели, 43 графикони и 153 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи и интернет-ресурси.

Приложената докторска дисертација обработува актуелен клинички проблем кој ги поврзува клиничката медицина, односно кардиологијата и хуманата генетика, за кои особено во последниот период постои континуиран истражувачки интерес, и има потреба од уште многу нови истражувачки студии на таа тема. Проценувањето на асоцијацијата на генетските мутации и полиморфизми со појавата на коронарна артериска болест или венски тромбоемболизам (длабока венска тромбоза и/или белодромна емболија) кај млади пациенти претставува голем предизвик и

поле на интерес за лекарите и истражувачите. Истражувањето ни дава можност да ги откриеме најчесто присутните генетски мутации и полиморфизми кај млади пациенти со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза, и да ги споредиме со нивната фреквенција кај здрави индивидуи. Ова е досега необјавено истражување на македонската популација и неговите сознанија и докази помагаат во рана детекција и примарна превенција за појава на болеста, особено кај лицата во крвно сродство со пациентите, и со тоа дополнително го зголемува придонесот на докторскиот труд.

Трудот започнува со листа на кратенки и апстракт на македонски и англиски јазик. Структуриран е во 11 глави: вовед, мотив, цели на истражувањето, дизајн на студијата, материјал и методи, статистичка анализа, етика, резултати, дискусија, заклучни согледувања и користена литература. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Првата глава од докторската дисертација претставува **Вовед**, во која кандидатот, на јасен и прегледен начин, ги изнесува податоците од интерес, поткрепени со многубројни публикувани студии од полето на истражување. Првенствено ја објаснува поврзаноста на генетските мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза, а потоа секој поим одделно, прецизно го дефинира и го објаснува неговото значење.

Најпрво е објаснета коронарната артериска болест и претставени се најнови епидемиолошки податоци за стапките на морбидитет и морталитет од оваа болест кај млади пациенти во Европа и во САД. Според изнесените податоци, инциденцата на симптоматска КАБ кај млади индивидуи до 40 години сè уште е ниска и изнесува околу 3 %, меѓутоа се забележува тренд на зголемување. Потоа се цитирани повеќе студии и метаанализи кои го анализираат влијанието на генетските фактори за појава на коронарна артериска болест. Меѓу нив би ги издвоиле шведската студија на над 20 000 близнаци, која ги потврдила тврдењата дека ризикот од коронарна артериска болест е зголемен кај блиски роднини, и Фрамингамската студија за срцето, каде што кардиоваскуларна болест кај роднина од прва линија бил силен предиктор за заболувањето. Авторот посочува дека како и кај повеќето комплексни заболувања, ризикот на една индивидуа за развој на КАБ е модулиран со интеракција помеѓу генетските фактори и факторите на животен стил и животната средина.

Во втората потточка е објаснет венскиот тромбоемболизам со неговите две клинички манифестации: длабока венска тромбоза и белодробна тромбоемболија. Јасно се дефинирани овие состојби и објаснета е нивната етиологија. Авторот прави јасна поделба кои се провоцирачки, а кои непровоцирачки ризик-фактори за појава на ДВТ, притоа посочувајќи дека покрај нив, венската тромбоза има силна генетска основа, и тоа околу 50 – 60 % од инциденцата на ВТЕ се припишува на генетски мутации. Кандидатот потенцира дека за појава на овие болести најчесто е потребна синергија помеѓу факторите на животната средина и генетските малформации, но некогаш се појавува и без провоцирачки фактори од надворешната средина. Потоа е опишано кои се најчестите генски мутации одговорни за појава на длабока венска тромбоза. Изнесени се епидемиолошки податоци, според кои стапката на инциденца изнесува приближно 1-2 на 1 000 лица годишно, со приближно 60 % од сите случаи на ВТЕ како изолирана ДВТ, а другите 40 % како БТЕ, со или без ДВТ. Според изнесените податоци, ризикот од рекурентен настан по прв ВТЕ настан е голем, со приближно 30 % во рок од 10 години. Во продолжение, кандидатот цитира повеќе светски трудови, студии и метанализи во кои се истражува влијанието на одредени генски мутации и полиморфизми (кои се предмет и во неговото истражување) врз појавата на ДВТ. Цитирани се и студии во кои е истражувано дали постои поврзаност помеѓу артериската и венската тромбоза. Според нив, се покажало дека субјектите со идиопатска венска тромбоза имаат зголемен ризик за кардиоваскуларни настани, споредени со субјектите кои секундарно имаат тромбоза, а од друга

страна, атеросклерозата има потенцијал да предизвика развој на тромбогено нарушување во венскиот систем. Поради претходно наведеново, од голема важност е генетското тестирање кај млади пациенти со длабока венска тромбоза без присутни провоцирачки фактори на ризик, во однос на долготрајноста и начинот на третман по првата епизода.

Третата потточка јасно ја објаснува разликата помеѓу генетска мутација и генетски полиморфизам. Потоа се цитирани повеќе клинички студии и метаанализи кои ги анализирале генетските мутации и полиморфизми на гени од палетата што е испитувана во оваа студија, и појавата на болест. Најмногу студии се направени за гените: Prothrombin FII G20210-A, FV Leiden и MTHFR C677-T. Кандидатот ги цитира досегашните трудови и студии во македонската популација, а поврзани со оваа проблематика. На Клиниката за кардиологија, во соработка со Институтот за имунобиологија и хумана генетика во 2008 година било направено генетско истражување на македонската популација за поврзаноста на Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR-677* и MTHFR-1298) генетските полиморфизми со коронарната артериска болест и длабоката венска тромбоза и резултатите не покажале сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR-677 и MTHFR-1298 полиморфизмите со коронарната артериска болест и длабоката венска тромбоза кај Македонците. Во 2009 година од истите автори било направено истражување за SERPINE 1 генетски полиморфизам кај македонски пациенти со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза, кое покажало дека не постои сигнификантна поврзаност помеѓу SERPINE 1 полиморфизам и присуството на коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза во македонската популација. Во 2020 година било направено испитување за поврзаноста на хомоцистеин и methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) генски полиморфизми со длабока венска прогноза во македонската популација. Резултатите покажале дека плазма-нивото на хомоцистеин претставува фактор кој придонесува за развој на ДВТ, додека MTHFR C677T полиморфизмот не е поврзан со појава на ДВТ во македонската популација. Во следниот дел од воведот, кандидатот ја претставува палетата на гени кои се испитувани и сите детално ги објаснува со прецизен опис за нивната функција, како и начинот на делување при присутна мутација или полиморфизам. Ова детално, поединечно опишување на гените што се испитувани е проследено и поткрепено со многубројни студии во кои се испитувани овие гени, а и нивните мутации и полиморфизми.

Во втората глава од дисертацијата е објаснет **мотивот** за ова истражување. Според кандидатот, тој првично произлегува од сè поголемиот број на млади пациенти со овие болести. Тоа што вакво истражување врз поголем примерок од македонската популација не е направено, исто така претставувало мотив за изработка на оваа студија. Секако, и сознанијата кои би се добиле со ова истражување, кои би ни помогнале во скринингот и раната детекција на коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза, како и во времетраењето и начинот на третман кои се круцијални кај овие пациенти, кај докторандот претставувале повод да го започне ова истражување.

Во третата глава егзактно се утврдени **целите на студијата,** а тоа се следните:

- да се утврдат алелските и генотипски фреквенции на анализираните генски варијанти на: F V (Leiden), F V (R2), Prothrombin (G20210A), B-fibrinogen (-455 G>A), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR, C677T и A1298C), Factor XIII, EPCR A4600G, EPCR G4678C, eNOS -786 T>C, eNOS G894T, Lymphotoxin Alpha (LTA), B-Fibrinogen, HPA1, Angiotensin converting enzyme (ACE), Apolipoprotein (APO) B, Apolipoprotein (APO) E, Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1 во двете групи испитаници, со коронарна артериска болест (КАБ), односно длабока венска тромбоза (ДВТ), како и кај испитаниците од контролната група;
- да се споредат добиените алелски и генотипски фреквенции кај испитаниците, со фреквенциите од контролната група на испитаници од општата популација;

- да се испита дали постои релативен ризик на одредени генетски мутации и полиморфизми со појавата на КАБ и ДВТ;
- да се испита дали има препокривање на најчестите генетски полиморфизми и мутации помеѓу групата со КАБ и ДВТ.

Во четвртата глава прецизно е опишан **дизајнот на студијата**. Ова истражување е дизајнирано како студија на случаи и контроли (case-control study), односно опсервациска, генетско-асоцијативна студија. Кандидатот информира дека студијата се изведувала на Универзитетската клиника за кардиологија, каде што биле регрутирани пациентите, во соработка со Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје, каде што се изработувале генетските анализи.

Во петтото поглавје, кандидатот прави осврт на **етичкиот дел**, во кој потврдува дека студијата била спроведена во согласност со Хелсиншката декларација, и со одобрение на Етичкиот комитет при Комисијата за истражувања кои се спроведуваат на човечки субјекти на Медицинскиот факултет, при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје. Секој пациент потпиша писмена согласност за учество во студијата, откако претходно му беше објаснета студијата и се согласи за учество во неа.

Во шестото поглавје детално се анализирани **материјалот и методите** употребени во оваа студија. Во студијата, кандидатот ги анализирал демографските, клиничките, лабораториските и генетските податоци од испитувана група на 89 пациенти од 18 до 50-годишна возраст со докажана (документирана) коронарна артериска болест (КАБ), 90 пациенти од 18 до 50-годишна возраст со докажана (документирана) длабока венска тромбоза (ДВТ) и/или белодробна тромбоемболија (БТЕ), наспроти контролна група од 90 здрави испитаници од 18 до 50 години без КАБ и ДВТ. Селекцијата на субјектите за вклучување во студијата била според јасно дефинирани вклучувачки и исклучувачки критериуми за секоја група посебно. Вклучувачките критериуми за групата со коронарна артериска болест биле:

- возраст од 18 до 50 години;

- стабилна ангина пекторис или акутен коронарен синдром со коронарографски наод, со наод за најмалку една сигнификантна лезија >50 % на коронарните артерии.

Кандидатот објаснува дека коронарната ангиографија и перкутаната коронарна интервенција (ПКИ) биле направени во Лабораторијата за интервентна кардиологија на ЈЗУ УК за кардиологија, според стандардни процедури и протоколи препорачани од Европската асоцијација за перкутани коронарни интервенции и водичите за миокардна реваскуларизација. Кандидатот јасно ги дефинирал и ги земал предвид и ги анализирал постојните ризик-фактори кај пациентите, како што се: пол, пушење, артериска хипертензија, хиперхолестеролемија, дијабетес мелитус тип 2, позитивна семејна анамнеза, прекумерна телесна тежина и обезност, физичка неактивност и активно пушење.

Вклучувачките критериуми за групата пациенти со венски тромбоемболизам (длабока венска тромбоза/белодробна емболија) биле:

- возраст од 18 до 50 години;

- наод за длабока венска тромбоза на венски колор доплер ултразвук или наод за белодробна тромбоемболија на КТ-ангиографија на бели дробови.

На пациентите кај кои било поставено клиничко сомнение за ДВТ, по претходна клиничка проценка, согласно со Wells score, била направена ЕХО колор доплер сонографија на длабоките вени во васкуларната лабораторија при ЈЗУ УК за кардиологија, при што се користени директни и индиректни дијагностички критериуми за присуство на длабока венска тромбоза и тие се јасно опишани во делот **Материјал и методи**. Кај пациентите кај кои постоело сомнение за белодробна тромбоемболија, таа се потврдувала со наод од компјутерска томографија – ангиографија на бели дробови, на Институтот за радиологија во Скопје. Пациентите кај коишто со овие дијагностички методи била дијагностицирана длабока венска тромбоза или белодробна тромбоемболија го категоризирала учесникот во втората испитувана група со длабока венска тромбоза. Кај пациентите биле земени предвид и постојните ризик-фактори, како што се: малигно заболување, оперативен зафат, траума или фрактура, имобилизација, бременост и постпартален период, патувања на долги дестинации, хоспитализација, катетеризација, акутна инфекција, обезност или прекумерна тежина, употреба на орална контрацепција или употреба на хормонска терапија, употреба на кортикостероид, седентарен начин на живот.

Контролната група на здрави испитаници ја претставувале здрави машки и женски индивидуи, без минати болести, на возраст од 18 до 50 години, соодветна како и во испитуваните групи, регрутирани по случаен избор. За споредба на алелските и генотипските фреквенции во испитуваните групи, била користена контролна група на здрави испитаници. Контролната група практично ја претставувала општата популација во нашата земја и ја сочинуваат соодветен број на машки и женски индивидуи со просечна возраст соодветна како и во испитуваните групи, кои биле регрутирани на Институтот за имунобиологија и хумана генетика за учество во популациски генетски студии. При регрутирањето, тие пополнувале информирана согласност за учество во студијата, како и прашалник за нивната здравствена состојба и минати заболувања, а биле селектирани само индивидуи без податоци за претходни болести.

Исклучувачки критериуми во трите групи испитаници биле:

- помлади од 18 или постари од 50 години,
- бремени жени,
- лица со дијабетес мелитус тип 1,
- пациенти со валвуларни мани,
- пациенти со кардиомиопатии,
- пациенти со вродени срцеви мани,
- пациенти со активна малигна болест,
- акутни или хронични инфламаторни или инфективни состојби/болести,
- индивидуи алергични на контраст.

Во продолжение, кандидатот го објаснува начинот на испитување на генетските мутации и полиморфизми. Кај секој испитаник од сите 3 групи бил земен примерок од венска крв (3ml) со антикоагулант за рутински лабораториски испитувања, како и крв за генетско испитување за присуство на одредени т.н. генетски мутации и полиморфизми, кои се испитувале на Институтот за имунобилогија и хумана генетика. Според кандидатот, анализата на полиморфизмите била спроведена со реверзна хибридизација, со користење на комерцијално достапен комплет (CVD,

ViennaLab, Vienna, Austria), кој ги опфаќа: F V (Leiden), F V (R2), Prothrombin (G20210A), B-fibrinogen (-455 G>A), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR, C677T и A1298C), Factor XIII, EPCR A4600G, EPCR G4678C, eNOS -786 T>C, eNOS G894T, Lymphotoxin Alpha (LTA), B-Fibrinogen, HPA1, Angiotensin converting enzyme (ACE), Apolipoprotein (APO) B, Apolipoprotein (APO) E, Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1.

Во седмата глава се објаснети **статистичките анализи** со кои се обработени податоците. Податоците добиени во текот на истражувањето биле статистички обработени со користење на SPSS software package, version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии била правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии биле анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минималми вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, стандардна грешка). Pearson Chi square test, и Fischer exact тест биле користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези. Spearman-овиот коефициент на ранг корелација била употребена за утврдување на поврзаноста помеѓу нумеричките варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите. Факторите на ризик биле квантифицирани преку користење на однос на веројатности (Odd ratio – OR) и интервалите на доверба - confidence intervals (CI). За споредба на пропорциите бил користен Difference test. Униваријантна и мултипла логистичка регресиона анализа биле употребени за одредување и квантифицирање на независните значајни предиктори на селектирани параметри. За утврдување на статистичка значајност се користело ниво на сигнификантност од $p<0.05$.

Резултатите од студијата се прикажани во осмото поглавје, претставени со 38 табели и 43 графикони. Во оваа студија се анализирани податоците и примероците на две испитувани групи со пациенти и една контролна група од 90 здрави испитаници.

Едната испитувана група била сочинета од 89 пациенти со докажана (документирана) коронарна артериска болест (КАБ), додека во втората испитувана група се анализирани 90 пациенти со докажана (документирана) длабока венска тромбоза (ДВТ) и/или белодробна тромбоемболија (БТЕ). Целосно се колектирани планираните социо-демографски карактеристики (пол, возраст) и ризик-факторите (семејна анамнеза, диабетес мелитус, хипертензија, пушење цигари, body mass index (BMI), хиперлипидемија.

Во првата група, пациенти со КАБ, се анализирани: типот на КАБ, локализацијата на исхемичниот настан, начинот на третман, степенот на КАБ, Syntax скорот, виталните параметри на прием, ехокардиографски параметри, лабораториски анализи (hs Troponin I, CRP, липиден профил, стрес гликемија, HgbA1c).

Кај пациентите од втората група со ДВТ и/или БТЕ се анализирани следните варијабли: присуството на ДВТ односно БТЕ, локализацијата на ДВТ, ехокардиографски параметри, лабораториски анализи (D-dimeri, hs Troponin I, CRP).

Кај пациентите од двете испитувани групи се анализирани и компарирани алелските и генотипските фреквенци со испитаниците од контролната група на следните гени: F V (Leiden), F V (R2), Prothrombin (G20210A), B-fibrinogen (-455 G>A), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR, C677T и A1298C), Factor XIII, EPCR A4600G, EPCR G4678C, eNOS -786 T>C, eNOS G894T, Lymphotoxin Alpha (LTA), B-Fibrinogen, HPA1, Angiotensin converting enzyme (ACE), Apolipoprotein (APO) B, Apolipoprotein (APO) E, Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1.

Со статистички анализи е испитано дали постои асоцијација на одредени генетски мутации со појавата на КАБ или ДВТ/БТЕ, како и дали постои препокривање на најчестите генетски мутации

и полиморфизми помеѓу двете групи на пациенти, а овие резултати се прикажани табеларно и графички.

Првично е прикажана половата структура на испитаниците во сите три групи. Во сите три групи позастапени биле мажите во однос на жените. Потоа е претставена возрасната структура на испитаниците. Според неа, просечна возраст во групата со коронарна артериска болест била 39 години, во групата со длабока венска тромбоза/белодробна тромбоемболија била 37 години, а во контролната група, 35 години. Следно, анализирани се ризик-факторите присутни кај пациентите. Резултатите од студијата покажале дека најчест ризик-фактор кај пациентите со коронарна артериска болест е пушењето со високи 80 %. Скоро половина од пациентите дале податок за семејна историја за КАБ, а хипертензија, дијабетес и хиперлипидемија имале помал број од пациентите. Кај пациентите бил анализиран и Body Mass Index (BMI), кој покажал дека поголем процент од пациентите во група 1 биле натхранети и обезни. Во втората група со длабока венска тромбоза, најчест ризик-фактор биле натхранетоста и обезноста со 69 %, а потоа пушењето цигари кај 44 % и позитивната семејна анамнеза кај 33 % од пациентите.

Со помош на χ^2-тест се анализирани поединечно сите алелски и генски мутации и полиморфизми, споредувајќи ја нивната фреквенција помеѓу групите со верифицирана болест и контролната група со здрави испитаници. Анализата на генотипот за Factor V Leiden покажала дека хетерозиготната варијанта за овој ген кај пациентите од групата со ДВТ/БТЕ била сигнификантно повеќе присутна во однос на контролната група, додека хомозиготната варијата била застапена само кај пациентите од групата со ДВТ.

Во однос на Prothrombin ген мутацијата се забележала статистички сигнификантно поголем број на носители на хетерозиготна варијанта кај втората група со ДВТ/БТЕ, во однос на контролната група здрави испитаници.

Анализата на генотипот за eNOS-G894T покажала дека хомозиготана мутација била присутна само кај пациентите со КАБ и пациентите со ДВТ, додека истата не била присутна кај ниту еден испитаник од контролната група. Освен оваа значајност, во втората група со ДВТ/БТЕ било забележано сигнификантно поголема застапеност на хетерозиготни носители на генот, во споредба со испитаниците од контролната група што укажува дека постои асоцираност на оваа мутација со појава на ДВТ/БТЕ.

Статистичката анализа на генотипот за Lymphotoxin alpha (LTA) покажал дека хетерозиготните носители во групата со КАБ биле сигнификантно почести во однос на контролната група. Според овие резултати, хетерозиготните носители на LTA имаат 2.17 пати поголема веројатност за појава на КАБ во споредба со индивидуи со нормален генотип.

Во однос на генетските варијанти за Apolipoprotein B, резултатите покажале дека хетеозиготните и хомозиготните мутации се многу ретко застапени во популацијата. Носители на хетерозиготна варијанта на APO B имало само меѓу испитаниците од втората група со ДВТ/БТЕ, додека во другите групи немало ниту еден, што упатува на тоа дека хетерозиготната варијанта може да влијае врз подложноста за појава на ДВТ/БТЕ кај млади пациенти.

Резултатите покажуваат дека генотиповите на следните гени: Factor V (R2), MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor XIII, EPCR A4600G, EPCR G4678C, B-Fibrinogen, HPA1, AKE, APO E, PAI-1 не покажале статистичка сигнификантна разлика помеѓу групите. Овие резултати укажуваат дека мутациите и полиморфизмите на овие гени не се асоцирани со појавата на болест.

Била направена анализа и за појава на нови рекурентни настани во период од минимум една година. Во првата група со КАБ настани од интерес биле: стабилна ангина пекторис, акутен коронарен синдром и смрт. Во втората група со ДВТ/БТЕ настани од интерес биле: рекурентна ДВТ или БТЕ и смрт. Анализата покажала дека во првата група со КАБ имало 9 нови настани на стабилна ангина пекторис или акутен коронарен синдром, како и 2 смртни случаи. Анализата во втората група со ДВТ/БТЕ имало 15 рекурентни настани на ДВТ или БТЕ и 1 смртен исход. Разработени биле

и униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа за одредување на независни предиктори за рекурентни настани. Униваријантната логистичка регресиона анализа покажала дека во втората група со ДВТ/БТЕ со исклучување на ризик-факторите, хетерозиготната варијанта за Prothrombin и генотипот 5G/5G на генот PAI се статистички сигнификантно значајни за појава на нов ДВТ настан. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа за двете групи не покажала статистички значајни независни предиктори за појава на нов настан.

Во деветтото поглавје, **Дискусија**, кандидатот ги анализира добиените резултати од неговиот научноистражувачки труд, детално ги толкува и ги објаснува, а потоа ги споредува во однос на резултатите од други испитувања и студии на оваа тема во литературата.

Најпрво, кандидатот ги дискутира болестите кои се испитувани во студијата, КАБ и ДВТ/БТЕ кај млади пациенти, цитирајќи студии во кои се истражувани епидемиолошки податоци, генетското влијание, ризик-факторите и причините за нивна појава.

Потоа, докторандот ги анализира резултатите од генетските мутации и полиморфизми за секој ген поединечно и ги споредува со резултати од релевантни студии и метаанализи.

Метанализа со анализирани 24 опсервациски студии со вклучени 13 571 пациент проспективно ја проценувале поврзаноста на хетерозиготната варијанта на Factor V Leiden и рекурентен венски тромбоемболизам кај пациентите со ВТЕ. Резултатите покажале дека ризикот од рекурентен ВТЕ бил зголемен за 46 % кај пациентите со хетерозиготна мутација за FVL. Ретроспективна case-control студија во Република Македонија во 2006 година која опфатила 190 пациенти со ВТЕ и 200 здрави индивидуи, биле скринирани за присуство на мутација на фактор V Лајден со полимеразно верижна реакција. Преваленцата на мутацијата на фактор V Лајден кај пациенти со ВТЕ болест била 21,1 %, споредено со 5,5 % кај здравите индивидуи. Можеме да забележиме дека резултатите од студијата на кандидатот се многу слични со резултатите добиени од оваа студија во 2006 година.

Резултатите од студијата на докторандот покажаа дека постои асоцираност помеѓу хетерозиготната варијанта за Prothrombin и појавата на ДВТ/БТЕ. Од истражувањата кои ги направил кандидатот, не се пронајдени релевантни студии на поголем број на испитаници кои би го потврдиле ова тврдење.

Статистичката анализа за мутации на Methylenetetrahydrofolate reductase - MTHFR C677T покажала дека мутацијата на овој ген е многу честа во целата популација и нема статистички значајна разлика во честотата кај пациентите во двете групи и здравите испитаници. Овие резултати се потврдени и со неколку публикувани студии. Кларк и соработниците во 2012 година направиле една мета-анализа со вклучени 48 175 пациенти со КАБ и 67 691 контрола во која биле анализирани повеќе генетски варијанти, вклучувајќи го и MTHFR C677T. Резултатите покажале дека мутациите на MTHFR C677T, а со тоа и умереното покачување на нивото на хомоцистеин имало мал или никаков ефект врз КАБ. Беземер и соработниците во 2007г. објавиле case-control студија во JAMA во која на вклучени 4375 пациенти и 4856 контроли ја истражувале поврзаноста на MTHFR C677T полиморфизмот и ДВТ/БТЕ. Резултатите покажале дека не постои поврзаност помеѓу полиморфизмите на MTHFR C677T и ризикот за појава на венска тромбоза.

Резултатите за мутациите на MTHFR A1298C покажале слични резултати како и за C677T полиморфизмот, а истите резултати биле потврдени и со други студии кои се цитирани. Фрисо и соработниците ја истражувале поврзаноста на КАБ со C677T полиморфизмот кај 302 пациенти со ангиографски докажана КАБ и 168 испитаници со ангиографски уреден наод на коронарните артерии. Од резултатите не била пронајдена значајна разлика во фреквенциите на хетерозиготни носители. Студијата на Гао и соработниците од 2020 г., во нивната мета-анализа, ја испитувале и поврзаноста на MTHFR A1298C полиморфизмите и ВТЕ кај пациенти од бела и жолта раса. Таа покажала дека не постои поврзаност помеѓу MTHFR A1298C полиморфизмот и појавата на ВТЕ.

Генотиповите за Factor XIII, исто така, покажале слична релативна фреквенца помеѓу групите. Процентуалнта застапеност на хетерозиготни и хомозиготни носители, како и испитаници со нормален генотип била без статистички значајна разлика во сите три групи. Наспроти резултатите на докторандот, мета-анализа изведена во 2017 година во која биле вклучени 36 студии со 26 940 пациенти и 34 694 контроли покажа дека Factor XIII Val34Leu полиморфизмот е сигнификантно поврзан со ризик за КАБ. Од друга страна, Велс и соработниците изработиле мета-анализа од 12 студии со генотипизација на Factor XIII Val34Leu варијантата. Со статистички анализи се заклучило дека Factor XIII Val34Leu варијантата има мал, но сигнификантен протективен ефект против ВТЕ.

Анализата на генотиповите за Endothelial Protein C Receptor (EPCR) A4600G и G4678C не покажала сигнификантна статистичка разлика на нивната застапеност во групите. Питук и соработниците ги потврдиле резултатите на авторот. Тие ја истражувале поврзаноста на EPCR-полиморфизмите и ризикот за ВТЕ. Во case-control студијата биле вклучени 263 пациенти со ВТЕ и 320 здрави контроли, додека во мета-анализата вкупно 5 678 пациенти и 30 017 контроли. Резултатите покажале дека полиморфизмите за EPCR не биле асоцирани со ризик за прв ВТЕ-настан.

Статистичката анализа на мутациите за генот eNOS-786 T>C покажала дека во двете групи со пациенти (првата со КАБ и втората со ДВТ/БТЕ) сигнификантно повеќе се застапени хомозиготни носители на овие гени наспроти испитаниците од контролната група. Ова била единствена генска варијанта кај која се забележа препокривање во двете групи на пациенти, наспроти контролната група. Во однос на eNOS- G894T се забележало дека хомозиготната мутација била присутна само кај пациентите од Група 1 со КАБ и група 2 со ДВТ/БТЕ, додека кај здравите испитаници во контролната група не била присутна. Освен оваа значајност, во втората група со ДВТ/БТЕ беше забележана сигнификантно поголема застапеност на хетерозиготните носители на генот eNOS- G894T во споредба со контролната група. Кандидатот цитира мета-анализа на Дан Лиу и соработниците од 2013 година во која биле вклучени 6 192 пациенти со КАБ и 9 281 здрава контрола од 24 case-control, кохортни и cross-sectional студии за да ја евалуираат поврзаноста помеѓу eNOS-786 T>C полиморфизмите и ризикот за КАБ. Како и во студијата на авторот, резултатите демонстрирале сигнификантна поврзаност помеѓу eNOS-786 T>C полиморфизмите и ризикот за КАБ. Во студијата на кандидатот, исто така, можеше дека се забележи дека висок процент од пациентите носители на мутација за eNOS-786 T>C и eNOS- G894T во првата група со КАБ се пушачи. Овој факт е потврден и во една студија изведена во 2006 година, која авторот ја цитира, каде што се одредувало дали пушењето цигари ја модифицира поврзаноста помеѓу eNOS полиморфизмите и ризикот од КАБ и исхемичен мозочен удар. Вклучени биле 1 085 пациенти со КАБ, 300 пациенти со исхемичен мозочен удар и 1 065 здрави индивидуи. Со мултиваријантна пропорциона регресиона анализа се утврдило дека постои поврзаност помеѓу пушењето цигари, присуството на 786 T>C и E298D полиморфизми и ризикот за КАБ и исхемичен мозочен удар, што сугерира на потенцијална комплексна меѓусебна поврзаност меѓу генетските фактори и факторите од животната средина и ризикот за КАБ.

Резултатите на кандидатот покажале дека хетерозиготните носители за LTA биле сигнификантно позастапени во групата со КАБ, наспроти здравите испитаници. Наспроти ова, Студијата на Кларк и соработниците од 2006 не го потврдило ова тврдење. Неговата интернационална case-control студија, со вклучени 6 928 пациенти со миокарден инфаркт и 2 712 контроли, покажала дека дека полиморфизмите за LTA-генот не се силно поврзани со подложноста за појава на КАБ.

Анализата на генетските варијанти на B-Fibrinogen не покажала статистички сигнификантни разлики помеѓу групите. Овие резултати ги потврдуваат резултатите од студијата во

Копенхаген на 9127 испитаници од општа популација која покажала дека мутацијата на B-Fibrinogen не го зголемува ризикот за КАБ.

Полиморфизмите за HPA1 не покажале значајни разлики меѓу групите. За овој ген не постојат доволно релевантни студии на испитаници во Европа со кои би можеле да се споредат нашите резултати. Исто така, и анализата на полиморфизмите за АКЕ не покажале статистички сигнификантни разлики помеѓу групите. Метаанализа од 14 студии ги потврдуваат резултатите на авторот дека полиморфизмите за АКЕ не се поврзани со појава на ДВТ/БТЕ. Цитирана студија, објавена во European Heart Journal покажала дека полиморфизмот инсерција/делеција не е асоциран со зголемена преваленца за КАБ.

Според добиените резултати за фреквенција на мутации на генот Apolipoprotein (APO) B, се забележало дека тие се многу ретко застапени во популацијата, а осители на хетерозиготна варијанта на APO B имаше само во втората група (9%) на пациентите. При истражувањето авторот не сретнал релевантни, објавени студии и анализи за поврзаноста на Apolipoprotein B со венската тромбоза.

Во студијата на кандидатот, резултатите не покажали статистички значајни разлики на застапеност на генотиповите за APO E помеѓу групите. За разлика од оваа студија, во case control студија во HP.Кина резултатите покажа дека кај пациентите со ДВТ имало сигнификантно повисока фреквенца на генотипот E3/E4. Од друга страна и една мета-анализа од 30 публикувани студии на пациенти со КАБ и здрави контроли покажала дека истиот генотип E3/E4 е асоциран со зголемен ризик и за КАБ.

Анализирајќи ги генотиповите на PAI-1, кандидатот не добил статистички значајни разлики помеѓу групите. Овие резултати се совпаѓаат и со резултатите на Ридкиер и соработниците чиј труд објавен во Circulation, покажува дека 4G/5G полиморфизмот не претставува мајорен патогенетски ризик фактор за артериска и венска тромбоза кај средовечни мажи Наспроти овие резултати, мета-анализа на Женг и соработниците со вклучени 72 студии демонстрирала дека PAI-1 4G/5G генотипот е сигнификантно поврзан со ризикот за КАБ во целата популација.

Во делот на **заклучоците**, кандидатот ги поентира наодите од испитуваните параметри, формулирајќи заклучни согледувања на поставените цели во докторскиот труд. Значајно е да се потенцира дека КАБ и ДВТ/БТЕ кај млади пациенти се почести кај машката популација. Генетските истражувања покажале дека хетерозиготната варијанта за: Factor V Leiden, Prothrombin, eNOS-G894T се сигнификантно позастапени кај пациентите со ДВТ/БТЕ наспроти здравите испитаници, што укажува на асоцираност на овие мутации со појава на болеста. Носителите на хетерозиготна мутација за LTA биле сигнификантно побројни во групата со КАБ отколку во контролната група, што ни покажува поврзаност помеѓу оваа мутација и КАБ. Бројот на хомозиготи за eNOS-786 T>C во групите со КАБ и ДВТ/БТЕ бил статистички сигнификантно повисок во однос на контролната група, а тоа укажува дека хомозиготната мутација на eNOS-786 T>C е поврзана со појава на КАБ и ДВТ. Според добиените резултати било добиено препокривање само на хомозиготна варијанта за eNOS-786 T>C, која се покажала како сигнификантно позастапена во двете групи на пациенти (со КАБ и со ДВТ/БТЕ) наспроти здравите испитаници од контролната група. Анализата за појава на рекурентен настан покажа дека кај пациентите со ДВТ/БТЕ, хетерозиготната варијанта за Prothrombin и генотипот 5G/5G на PAI-1 генот, со исклучувањето на факторите на ризик, се статистички значајни за појава на нов ДВТ настан.

Поглавјето **Литература** содржи 120 референци, од кои најголем дел со понов датум, кои се уредно презентирани според важечките стандарди и соодветно се цитирани во текстот. При изработката на темата, кандидатот употребил пребарување преку PubMed-индексот за

идентификација на релевантни натписи и апстракти објавени на англиски јазик, користејќи притоа соодветни клучни зборови со што издвоил целосно објавени студии со слободен пристап, ревиски трудови, рандомизирани контролирани студии, експертски прегледи и статистички анализи и препораки објавени од релевантни институции, а воедно претставени се и актуелните препораки од Европското кардиолошко здружение.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација со наслов: „Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“, од кандидатот ас. д-р Ивица Бојовски, претставува истражување во кардиологијата и хуманата генетика. Во докторскиот труд, според поставените цели на истражувањето, кандидатот прави обид да ги одреди алелските и генотипски фреквенции на анализираните генски варијанти и да ја спореди нивната застапеност помеѓу групите на пациенти и контролната група. Исто така, истражува дали постои релативен ризик на постоењето на одредени генетски мутации и полиморфизми со појавата на коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза. Анализата на резултатите покажува дека одредени генетски мутации и полиморифми се сигнификантно асоцирани со појава на претходно наведените болести.

Докторската дисертација со наслов: „Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“, од кандидатот ас. д-р Ивица Бојовски, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за подготовка на докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор) следниве рецензирани истражувачки трудови:

1. **Bojovski I**, Stankovic S, Georgiev A, Petlichkovski A, Bosevski M. Frequency of genetic variants associated with coronary artery disease and venous thromboembolism in young patients in republic of N. Macedonia. Acad Med J 2022;2(1):109-118, 2022 DOI:10.53582/AMJ2221109b
2. **Bojovski I**, Stankovic S, Petlichkovski A, Bosevski M. Duration of Anticoagulation Therapy in Patients with Genetic Inherited Thrombophilia. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2022 Jul 13;43(2):33-40. doi: 10.2478/prilozi-2022-0016. PMID: 35843922.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

По внимателно, целосно и исцрпно разгледување на докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Ивица Бојовски, со наслов: „Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“, Комисијата смета дека се работи за самостоен научноистражувачки труд кој разработува актуелен клинички проблем во кардиологијата

поврзан со хуманата генетика, со јасно дефинирани мотив и цели, апликативни клинички резултати и релевантни научни заклучоци.

Во докторскиот труд, според поставените цели на истражувањето, кандидатот прави обид да ги одреди алелските и генотипски фреквенции на анализираните генски варијанти и да ја спореди нивната застапеност помеѓу групите на пациенти и контролната група. Исто така, истражува дали постои релативен ризик на постоењето на одредени генетски мутации и полиморфизми со појавата на коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза.

Анализата на резултатите и компарациите кои се направени во студијата ги одредуваат алелските и генотипските фреквенции на анализираните гени кај сите три групи на испитаници и покажуваат дека одредени генетски мутации и полиморифми се сигнификантно позастапени во одредена група на пациенти наспроти здравите испитаници во контролната група, а со тоа и асоцирани со појава на коронарна артериска болест или длабока венска тромбоза. Овие сознанија ни даваат можност за откривање на присутни генетски мутации и полиморфизми кај лицата во крвно сродство со пациентите, а со тоа и за рана детекција и примарна превенција на болеста.

Со оглед на наведеното, Комисијата го оценува позитивно приложениот докторски труд и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во состав на УКИМ, да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација со наслов: **Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза** од кандидатот **ас. д-р Ивица Бојовски**.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Маријан Бошевски, претседател, с.р.
2. Н. сов. д-р Светлана Станковиќ, ментор, с.р.
3. Проф. д-р Сашко Кедев, член, с.р.
4. Проф. д-р Марија Вавлукис, член, с.р.
5. Проф. д-р Александар Петличковски, член, с.р.

Р Е Ц Е Н З И Ј А

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „КВАЛИТЕТ НА ЖИВОТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ВИТИЛИГО“ ОД Д-Р НАТАША ТЕОВСКА МИТРЕВСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 26.12.2023 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката д-р Наташа Теовска Митревска, со наслов: „Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“, во состав: проф. д-р Сузана Николовска (претседател), проф. д-р Миле Босилковски (ментор), проф. д-р Бети Зафирова Ивановска (член), проф. д-р Моме Спасовски (член) и проф. д-р Катерина Дамевска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

И З В Е Ш Т А Ј

Анализа на трудот

Докторската дисертација на кандидатот д-р Наташа Теовска Митревска, со наслов: „Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“ содржи 152 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman со 1,15 проред, големина на букви 12 и 195 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии и книги. Текстот е збогатен со 48 табели и 23 слики.

Трудот има апстракт на македонски и англиски јазик и е структуриран во 10 глави и анекс со 2 прашалника. Докторскиот труд ги содржи сите делови на еден научноистражувачки проект: вовед, мотив за изработка на докторската дисертација, цели, материјал и методи, статистичка анализа, резултати на истражувањето и дискусија на добиените резултати, по што следат заклучоците, како и листа на користена литература. Начинот на изложување е јасен и концизен, лесно се следи и воедно побудува интерес за одбраната тема на истражување. Главите се систематизирани во точки и потточки, со наслови и поднаслови, со што се овозможува систематизирано и прегледно следење на материјата обработена во докторската теза. Трудот обработува актуелна научна и клиничка проблематика, вредна и оправдана за истражување, како од научен така и од клинички аспект.

Првата глава од докторската дисертација започнува со **Вовед,** во кој на концизен и прегледен начин, поткрепен со повеќе литературни извори, се изнесени податоците за квалитетот на животот во дерматологијата со посебен осврт кај пациентите со витилиго. Даден е осврт за епидемиологијата и етиологијата на витилигото, клиничката презентација, дијагнозата, психосоцијалниот аспект, стигматизацијата, како и начинот на третман. До изминатата деценија, во процеката на постапките на лекување се користеа само „објективните“ критериуми за клиничките резултати. Во последните неколку години, се зголеми согледувањето на субјективните фактори, како што е однесувањето на пациентот, а со тоа се овозможи лекарите да го следат текот на болеста и ефектите од терапијата.

Овие фактори беа сумирани во широка смисла под терминот *квалитет на живот* (КЖ). Квалитетот на животот е концепт што веќе е добро прифатен во денешната модерна медицина и не постои болест која влијае врз квалитетот на животот на пациентот, а за која не се дискутира. Квалитетот на животот (КЖ) е дефиниран од страна на СЗО (Светската здравствена организација) како перцепција на поединците за нивната позиција во животот во контекст на културата и вредносните системи во кои живеат и во однос на нивните цели, очекувања, стандарди и грижи. Квалитетот на животот е субјективно искуство на секој поединец за неговиот живот. Во квалитетот на животот вклучени се физичкиот аспект, емоционалниот аспект, социјалниот аспект на животот, како и секојдневното функционирање во животот.

Концептот на *квалитет на живот* е многу широк и мултидимензионален концепт кој ги опфаќа сите сфери на општеството, односно целокупната благосостојба на луѓето и на општеството. Квалитетот на живот има и објективна и субјективна димензија, содржи многу компоненти и може да се мери на ниво на поединец или пак на ниво на општеството во целина. Овој концепт е тежок за дефинирање, широко е употребуван, но со мала конзистентност и со широк спектар на дефиниции. Поголемиот број дерматолошки состојби не претставуваат директна закана за животот, но нивниот хроничен и неизлечив карактер има силно негативно влијание врз квалитетот на животот на заболените пациенти. Дерматолошките болести влијаат врз пациентите на мултидимензионален начин, почнувајќи од емоционални до социјални интеракции, симптоми и функционални нарушувања.

Витилиго е стекната депигментарна болест којашто се карактеризира со бели макули на кожата, мукозни мембрани и косата поради селективно уништување на меланоцитите. Според класичната морфологија на витилигото, лезиите се дискретни, рамномерно млечнобели макули со тркалезна, овална или неправилна форма во големина од милиметри до многу сантиметри, опкружени со нормална или хиперпигментирана кожа. Болеста е асимптоматска, но во некои случаи може да се појави чешање или чувство на печење. Витилиго се појавува на места на триење кои обично се хиперпигментирани, како: лице, дорзална површина на рацете, аксила, брадавици, сакрум, ингвинална и аногенитална регија и површината на зглобовите. Леукотрихија се развива во 3,7–47,3 % од случаите на витилиго. Вклученост на мукоза е забележана помеѓу 7,4–74 % кај генерализираните видови витилиго. Синоними за витилиго вулгарис се леукодерма, депигментација, и стекната депигментација. Присутно кај двата пола подеднакво, но постојат и студии каде што доминира женската популација. Губењето на пигментацијата започнува од која било возраст во текот на животот. Вообичаената возраст на појава на витилиго е помеѓу 10 и 30 години, а во половина од случаите болеста започнува пред 20-годишна возраст, во 70–80 % од случаите пред 30-годишна возраст. Наједноставната класификација го дели витилигото во сегментален и несегментален тип, врз основа на клиничкиот тек и на различната дистрибуција по телото. Витилиго се асоцира со неколку други автоимуни заболувања, вклучувајќи болести на тироидната жлезда, дијабетес, перициозна анемија, лупус, Адисонова болест, ревматоиден артритис, алопеција ареата, псоријаза, астма, хронична уртикарија, воспалително заболување на цревата. Истите заболувања се јавуваат почесто кај роднините од прво колено.

Витилигото може да биде присутно кај сите типови автоимуни полиендокрини синдроми (АПС), но најчесто е поврзано со тироидната автоимуна болест. Позитивната историја на семејството влијае на почетокот на витилиго и во тие случаи болеста се појавува порано отколку во спорадични случаи. Хроничната природа на болеста, долготрајниот третман, недостигот од еднакво ефективна терапија и непредвидливоста во состојбата обично се многу деморализирачки за пациентите кои имат витилиго. Витилигото не предизвикува директно физичко оштетување, но може да биде причина за важен психосоцијален товар. Пациентите со витилиго страдаат од погрешна слика за себе, ниска самодоверба и доживуваат високо ниво на попреченост од нивната кожна болест. Пациентите со витилиго се чувствуваат вознемирени и стигматизирани од нивната состојба, особено во врска со социјалните активности. Психосоцијалните аспекти на витилиго може да се опишат со присуство на стрес како потенцијална причина или ефект на болеста, но исто така и присуство на вознемиреност или депресија кај пациенти со витилиго. Пациентите со витилиго имаат тенденција за вознемиреност, депресија, нарушувања на приспособување, опсесивни симптоми и хипохондрија, социјална фобија, агорафобија и сексуална дисфункција. Пациентите со витилиго, исто така, имаат високи стапки на аликстимија. Здравствените работници сè уште го сметаат витилигото како безопасен козметички проблем на кожата, не успевајќи да ги вклучат психолошките и социолошките компоненти кои се толку тесно поврзани со оваа болест и следствено ја потценуваат важноста на лекувањето на овие пациенти. Во мерењето на квалитетот на живот во дерматолошките состојби постојат бројни стандардизирани прашалници за одредување на квалитетот на животот за одредени дерматолошки и венерични заболувања, како за возрасните, така и за детската популација. Ваквите прашалници нужно се користат во клиничките студии што испитуваат одредени лекови во третманот на дерматолошки заболувања. Тие ретко се користат во секојдневната рутинска пракса, во најголема мера поради недостаток на време, но и недоволно познавање на прашалниците и на нивната евалуација. Во дерматологијата, квалитетот на живот може да се процени со генерички инструменти (т.е. инструменти применливи во широк спектар на состојби кои овозможуваат споредување меѓу болести), дерматолошки-специфични инструменти (т.е. инструменти применливи кај сите заболувања на кожата кои овозможуваат споредби меѓу кожни заболувања) и инструменти специфични за состојбата (т.е. употребата на инструментите е ограничена на специфична болест на кожата и можни се само споредби меѓу групи на пациенти со иста состојба на кожата). Дерматолошкиот индекс на квалитет на живот (ДИКЖ) е првата алатка специфична за дерматологија за проценка на *квалитет за живот* поврзана со кожата. Тој е дизајниран како „едноставна практична мерка за рутинска клиничка пракса“. Дерматолошкиот индекс на квалитет на живот (ДИКЖ) е најчесто користен инструмент за *квалитет на живот* во дерматологијата и се користи во најголемиот број студии за *квалитет на живот* кај пациенти со кожни заболувања. Прашалникот Дерматолошки индекс на квалитет на живот (ДИКЖ) е преведен на 55 јазици и опширно е валиден.

Втората глава го анализира **мотивот** за изработка на оваа студија кој е јасно дефиниран и произлегува од повеќе причини. Кандидатката наведува дека нејзиниот мотив доаѓа од долгогодишната пракса со пациентите со витилиго, но и

како кординатор на организација за поддршка на пациентите со витилиго во РС Македонија и добитник на награда на интернационално ниво од Витилиго фондацијата за истражување за меѓународен проект на идентична тема. Во Р Северна Македонија досега не е направено истражување во кое се евалуира асоцијацијата помеѓу квалитетот на животот, активноста на болеста и демографските карактеристики на пациентите со витилиго. Истражувањето даде дополнителен и значаен поттик во развојот и подобрувањето на стандардите за квалитет во поддршката на пациентите со витилиго.

Во **третата глава** од докторската дисертација, насловена: **Цели на студијата,** докторантката ги опишува главната цел и специфичните цели.
Главна цел е мерење на квалитетот на животот на пациентите со витилиго преку Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ). Дополнителни цели се: (1) одредувањето на корелација помеѓу квалитетот на животот и демографските карактеристики (возраст, пол, образование место на живеење); (2) одредувањето на корелација на Дерматолошкиот индекс на квалитет на живот (ДИКЖ) и животниот стил (пушење, внесување алкохол, дебелина) и (3) споредбата на Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) кај пациенти со новодијагностициран витилиго и пациенти со долготрајна болест; (4) утврдување на поврзаноста на витилиго со други дерматолошки и недерматолошки состојби; (5) споредба на Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) кај пациенти со новодијагностицирано витилиго и пациенти со долготрајна болест.

Четвртата глава е со наслов: **Дизајн на студијата**, каде што се наведува дека студијата е студија на пресек.

Петтата глава е со наслов: **Материјал и методи на студијата**. Во овој дел, докторантката наведува дека студијата е работена на Оддел за дерматологија во ПЗУ „Ре-медика“ во 2021 година. Примерок на истражувањето претставуваат вкупно 71 испитаник над 16-годишна возраст. Користела два прашалника. Прашалникот за дерматолошки индекс на квалитет на живот (ДИКЖ) од Универзитетот Кардиф, Велика Британија со добиена согласност од проф. Finlay и сор. на македонски јазик и вториот прашалник во кој се содржат прашањата за демографските карактеристики и активноста на болеста. Прашалникот за дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) вклучува 10 точки за чувствата на пациентот и многу аспекти на болеста кои се случиле во последните 7 дена. Прашањата вклучуваат „симптоми на витилиго“ (чешање, болка и иритација), „чувства“ (срам, вознемиреност и гнев), „секојдневни активности“ (пазарување и активности во домот), „вид облека“, „социјални или слободни активности", „физички вежби“, „едукативни активности“, „сексуални активности“, „интерперсонални односи“ (со сопруг/а, пријатели, роднини) и „можности за третман“. Секоја ставка се бодира со скала од четири точки (3 = многу, 2 = умерено, 1 = малку, 0 = воопшто не). Како резултат на тоа, минималните и максималните резултати за прашалникот се 0–30 поени. Вкупниот резултат на Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) беше пресметан со собирање на резултатот од секое од 10-те прашања оценети и интерпретирани: како никакво оштетување на квалитетот на животот (0–1), мало оштетување (2–5), умерено оштетување (6–10), тешко оштетување (11–20) или многу сериозно оштетување (21–30). Во вториот прашалник по клинички преглед со Wood-лампа се внесуваат податоци за возраста, полот, местото на живеење, образованието, брачниот статус,

типот на кожата по Фитцаптрик, коморбидните заболувања (хиперлипидемија, дијабетес мелитус тип 1, хипертироидизам, хипотироидизам, пернициозна анемија, алопеција ареата, офталмолошки абнормалности), фамилијарна историја на болеста, употребата на алкохол, цигари, БМИ. Податоците поврзани со витилиго вклучуваат возраст на почетокот, семејна историја на витилиго, терапевтска историја (со терапија или без терапија), вид витилиго (несегментално, сегментално и некласифицирано), активност на витилиго (во години), природниот тек (стабилно, нестабилно и со регресија) и процент на зафатеност на површината на телото. Локализацијата и видот на болеста беа дијагностицирани со стандарден физикален преглед и со употреба на светлина од Wood. Процентот на зафатената кожна површина беше пресметана со користење на правилото од девет преземено од Европската работна група на Витилиго (ВЕТФ). Вклучени се пациенти постари од 16 години со клиничка дијагноза на витилиго од двата пола со потпишана информативна согласност. Пациентите со депигментација предизвикани од хемикалии, изгореници или некоја друга причина, освен витилиго, пациентите со клиничка дијагноза на витилиго под 16 години, како и пациенти кои не потпишаа информативна согласност (не се се согласија да се дел од студијата) се исклучени од студијата.

Во **шестата глава**, со наслов: **Статистичка анализа**, се наведува на кој начин податоците добиени од истражувањето се статистички обработени врз основа на што се добиени резултатите на оваа докторска дисертација. Кандидатката посочува дека, статистичката обработка на податоците е направена во статистичкиот програм SPSS software package, version 22.0 for Windows SPSS, Chicago, IL. Квалитетот на живот кај пациентите со витилиго ги мери со Дерматолошки индекс на квалитет на животот, додека внатрешна конзистентност меѓу одговорите на 10-те прашања ги проценува со изработка на Статистика на доверливост – Cronbach's Alpha / Тотал скор / Просечен скор. Во анализата на сериите со атрибутивни белези (пол, образование, место на живеење, Фитцпатриков фототип, брачен статус, гојазност, пушење, пиење алкохол, фамилијарна историја, асоцирани болести, прва појава на витилиго, траење на болеста, чешање, Кебнер-феномен, тип на витилиго, природен тек на болеста) се одредувани проценти на структура (%); Кај сериите со нумерички белези (возраст, анализа на ширење – глава и врат, тело, раце, нозе, препони; локализација – глава и врат, тело, раце, нозе, стапала/препони) е изработена Дескриптивна статистика (значајност, стандардна девијација; ± 95,00 % CI; медиана, миниумум; максимум); Дистрибуцијата на податоците се тестира со: Колмогоров-Смирнов тест (Kolmogorov-Smirnov test); Лилифорс-тест (Lilliefors test); Шапиро-Вилкс тест (Shapiro-Wilks test (p)); Разликите во квалитетот на животот кај пациентите во однос на анализираните атрибутивна белези е изведена со t-тест за независни примероци (t/p), анализа на варијабли (F/p) / LSD-тест, Крускал-Валис (Kruskal-Wallis) тест (H/p) –/ во зависност од дистрибуцијата на податоците; Јачината на поврзаноста меѓу вкупниот тотален/ просечен скор за *квалитет на живот* кај пациенти со витилиго и анализираните атрибутивни и нумерички белези беше анализирана со Мултипна регресија (R, F, p); Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$. Податоците ги прикажува табеларно и графички.

Во **седмата глава** се презентирани **резултатите** од оваа студија. Обработени се и прикажани сите резултати кои се статистички обработени, со цел да се даде

одговор на сите претходно посечени цели во оваа студија. Како прва потточка во овој дел, кандидатката ги објаснува демографските карактеристики (пол и возраст) со табеларен приказ, со што се добива јасен впечаток за нив. Втората потточка во овој дел се резултатите добиени од корелацијата помеѓу демографските карактеристики на пациентите со активноста на болеста, и Дерматолошкиот индекс на квалитет на живот. Во оваа докторска дисертација се вклучени 71 пациент со витилиго, кои беа анализирани од социодемографски аспект (пол, возраст, место на живење, фамилијарна предиспозиција, влијанието на некои надворешни ризични фактори, формите на клиничката презентација, застапеноста, процентуална зафатеност на кожата), а главната цел беше и неговото влијание врз квалитетот на животот, кај испитаниците изразен преку Дерматолошкиот индекс за квалитетот на животот (ДИКЖ). Вкупниот скор за Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) се движеше во ранг од 0 до 28 (од максимални 30 поени), а просечно изнесуваше 11,70 ± 5,7. Просечниот скор за 6-те домени од Прашалникот за ДИКЖ изнесуваше 2,75 ± 1,4, 2,51 ± 1,4, 2,13 ± 1,5, 1,14 ± 1,3, и 2,04 ± 1,7, 1,15 ± 0,98 за домените симптоми и чувства, дневни активности, слободни активности, работа и едукативни активности, и интерперсонални активности и третман консеквентно. Вкупниот просечен скор за прашалникот е 10,34 ± 5,7 во групата машки пациенти, 13,27 ± 5,4 во групата пациенти од женски пол. Квалитетот на живот е значајно помалку афектиран од проблемот со кожата кај машките пациенти споредено со женските. Машките пациенти имаа помал просечен Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) скор од женските и за сите 6 домени, но како статистички забележана се покажала тестираната разлика по пол за доменот дневни активности (2,16 ± 1,4 наспроти 2,91 ± 1,4; p = 0,026). Проблемот со кожата значајно помалку влијае на дневните активности кај машките пациенти споредено со женските. Според овие резултати, пациентите со витилиго со најнизок просечен скор ги оцениле ставките работа и едукативни активности, и третманот. Кај 85 % од испитуваната група на пациенти беше евидентирано присуството на витилиго кое е во најголем процент локализирано на трупот. Квалитетот на животот е со речиси идентичен процент на застапеност кај пациентите со витилиго со завршено основно и со завршено средно образование, а кај пациентите со високо образование процентот е повисок. Овие резултати укажуваат на фактот дека витилигото има поголемо влијание врз квалитетот на животот кај пациентите со завршено високо образование, во однос на оние со основно и со средно. Пациентите со завршено високо образование кај испитуваната група имаат рационално размислување за морбидитетот на болеста. Добиените резултати за варијаблата живеење во урбана и рурална средина и нивното влијание врз квалитетот на животот кај пациенти со витилиго покажале статистички незначајни разлики. Пациентите од село имаа помал Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) скор од пациентите кои живеат во град во сите шест домени, но статистички со незначајни разлики. Пациентите со активна форма на витилиго се со повисок просечен Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) скор во однос на пациентите со стабилна форма на витилиго. Присутните коморбидитети немаа значајно влијание на квалитетот на живот на пациентите со витилиго, пациентите со и без придружни хронични болести имаа слични просечни скорови за вкупниот резултат од Прашалникот за дерматолошки индекс за квалитет на живот и без статистичка значајност.

Вкупниот Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ), кај сите испитаници со витилиго изнесува 11.70 ± 5.7. Возраста кај испитуваната група пациенти со витилиго има значајно статистичко влијание врз квалитетот на животот. Значајно полош е квалитетот на животот кај испитуваната група од 16–30 години во споредба со популацијата од 51–60 и над 60 години во поглед на симптомите, дневните активности и слободни активности и третман. Со напредување на возраста на пациентите со витилиго, се подобрува квалитетот на животот. Квалитетот на животот значително е во корелација со образованието, односно испитаниците со повисоко образование имаат повисок Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) скор. Ова е сигнификатно во домен на симтомите, дневните активности и слободни активности и третман. Вкупниот просечен скор на Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) меѓу пациентите од рурална и од урбана средина не е статистички значаен, иако Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) скорот е помал кај пациентите со витилиго од руралната во однос на урбаната средина, во сите испитувани домени. Пушачите имаат повисок просечен скор од непушачите за квалитетот на животот, во сите шест домени, но разликите не се статистички значајни. Статистички незначајни се и разликите меѓу испитаниците со витилиго во однос на консумирање алкохол. Статистички незабележителна беше разликата и меѓу испитаниците без влијание на витилигото на квалитетот на живот во зависност од индексот на телесна маса. Не постојат статистички значајни разлики кај групата на пациенти со новодијагностицирано витилиго, во споредба со пациентите со долготрајно витилиго и меѓу пациентите со акутно и стабилно витилиго, во сите домени, освен во дневни активности. Присутните коморбидитети немаат статистички значајно влијание врз квалитетот на животот кај испитуваните пациенти со витилиго во сите домени.

Во **осмата глава**, насловена **Дискусија,** сите претходно добиени резултати врз основа на претходно статистички обработените податоци кои се предмет на испитување во оваа докторска дисертација се дискутираат и паралелно една по една се споредуваат со резултати од претходни студии изработени на светско ниво.

Докторантката ги споредува податоците од истражувањето со студиите објавени од 1994 до 2018, при што студиската популација од сите студии се состоела од 5869 пациенти со витилиго. Просечните резултати на Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) низ целиот свет е од 1,82 до 15, а вкупната средна вредност 8,2, што укажува на умерен ефект на КЖ. Во оваа докторска дисертација од 71 пациент со витилиго вкупниот скор за Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) се движеше во ранг од 0 до 28 (од максимални 30 поени), а просечно изнесувал 11,70 ± 5,7. Просечниот скор за 6-те домени од Прашалникот за дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) изнесува 2,75 ± 1,4, 2,51 ± 1,4, 2,13 ± 1,5, 1,14 ± 1,3, и 2,04 ± 1,7, 1,15 ± 0,98 за домените симптоми и чувства, дневни активности, слободни активности, работа и едукативни активности, и интерперсонални активности и третман консеквентно. Според овие резултати, пациентите со витилиго со најнизок просечен скор ги оцениле ставките работа и едукативни активности, и третманот. Добиените резултати од набљудуваните пациенти со клиничка дијагноза витилиго во однос на половата дистрибуција покажува дека 38 (53 %) се од женски пол, а 33 (47 %) се од машки пол, што укажува на фактот дека во однос на половата

диструбуција на испитуваната група на пациенти со витилиго, поголема е застапеност кај испитаниците од женскиот во однос на машкиот пол. Повисоката процентуална застапеност на витилигото кај испитаниците во студијата од женската популација кандидатката смета дека е последица на поголемата грижа за естетскиот изглед и нивното барањето на помош од докторот дерматологот, уште при забележување и на почетните промени на болеста. Во истражувањето на докторантката вкупниот просечен скор на квалитетот на живот е повисок за разлика од објавените резулати од 21 студија. Во десет од овие студии, кои содржат 3341 пациенти со витилиго, просечната оценка на квалитет на живот кај мажите наспроти жените се движела меѓу 3,13 – 8,80 и 6,00 – 11,40. Пациентите од женски пол имаат поголемо оштетување на Квалитет на живот (вкупна просечна вредност од 8,03 %) отколку мажите (5,99 %), што може да се должи на поголемата загриженост во однос на изгледот и потенцијалното влијание врз нивниот брачен статус. Во останатите 11 студии, не се забележува никаква врска меѓу Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) и полот. Квалитетот на животот е со речиси идентичен процент на застапеност кај пациентите со витилиго со завршено основно и со завршено средно образование, а кај пациентите со високо образование процентот е повисок. Овие резултати се идентични и во поголемата студија на Долатшахи (Dolatshahi) и соработниците. Резултатите добиени од докторантката за новодијагностицирани случаи во однос на квалитет на живот покажаа високо статистички значајни разлики во однос на пациентите со долготрајно витилиго. Ваквата состојба на кожата со изразени клинички симптоми на витилиго докторантката укажува дека предизвикува чувство на срам од околината и сето тоа доведува до изолација на пациентите од витилиго од пријателите и од заедницата, а тоа влијае врз квалитетот на животот, во споредба со општата популација. Објавените литературни податоци во врска со варијаблата, времетраењето на болеста се спротиставени и контрадикторни. Пациентите со активна форма на витилиго се со повисок просечен Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ) скор во однос на пациентите со стабилна форма на витилиго. Присутните коморбидитети од ситражувањето немаа значајно влијание на квалитетот на живот на пациентите со витилиго, пациентите со и без придружни хронични болести имаа слични просечни скорови за вкупниот резултат од Прашалникот за дерматолошки индекс за квалитет на живот и без статистичка значајност.

Во **деветтата глава,** насловена: **Заклучок**, докторантката од претходно направените статистички анализи на податоците, кои се предмет на оваа докторска дисертација, и прегледот низ литературата, детално одговара на сите претходно поставени специфични цели, како и на главната цел. Како заклучок е дека вкупниот Дерматолошки индекс на квалитетот на животот (ДИКЖ), кај сите испитаници со витилиго изнесувал 11.70 ± 5.7.

Пациентите од женски пол со витилиго имаат полош квалитет на живот во споредба со машките пациенти со витилиго. Со возраста, квалитетот на животот кај пациентите со витилиго се подобрува. Пациентите со понизок степен на образование имаат подобар квалитет на живот. Статистички незначајни се разликите меѓу испитаниците со витилиго во однос на пушење и консумирање алкохол. Не постојат статистички разлики кај групата пациенти со новодијагностицирано витилиго, во споредба со пациентите со долготрајно

витилиго. Присутните коморбидитети немаат статистички значајно влијание врз квалитетот на животот кај испитуваните пациенти со витилиго во сите домени.

Во **десеттата глава** цитирана е користената литература за оваа докторска дисертација. Таа е составена од 195 библиографски единици, вклучувајќи научни трудови, статии, книги, национални прописи, извори на интернет и сл.

Анексите 1 и 2 го содржат Прашалникот за дерматолошки индекс на квалитет на живот и Прашалник кој се однесува на демографски податоци на пациентот и податоците за болеста.

Оцена на трудот

Докторската дисертација на кандидатот д-р Наташа Теовска Митревска, со наслов: „Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“, претставува актуелно истражување во клиничката медицина од областа на дерматологија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација има за цел да ги унапреди и прошири знаењата за витилиго, со особен осврт на влијанието на оваа болест врз квалитетот на животот на пациентите со витилиго. Значаен е заклучокот дека пристапот во лекувањето на витилиго треба да ги инкорпорира психичките и социјалните аспекти на болеста.

Докторската дисертација на кандидатката д-р Наташа Теовска Митревска, со наслов: „Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди на докторски труд.

Исполнетост на законските услови за одбрана на трудот

Кандидатката, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор), следниве рецензирани научноистражувачки трудови:

1. Teovska Mitrevska, N., Correlation between quality of life and demographic characteristic of patients with vitiligo in North Macedonia. Acad Med J 2023;3:41-48.
2. Teovska-Mitrevska, N. Quality of life in patients with vitiligo in North Macedonia. Arch Pub Health [Internet]. 2023; Nov. 20 Available from: https://www.id-press.eu /aph/article/view/6108
3. Natasa Teovska Mitrevska, Lulije Ibraimi Jahja. Ruxolitib cream in treatment of vitiligo - first case report in N. Macedonia. International Journal of Recent Research in Arts and Science. 2023;17:34- 40.

Заклучок и предлог

Научниот придонес на оваа докторска дисертација е во сознанието за присуство на сериозно нарушување на квалитетот на животот кај голем процент од пациентите со витилиго. Утврдено е дека пациентите од женскиот пол, помладата возраст и повисок степен на образование имаат полош квалитет на

живот. Ова укажува на потребата, терапијата кај пациентите со витилиго да ги интегрира психолошките и социолошките компоненти, особено во групите на пациенти со полош индекс на квалитет на живот. Можните понатамошни истражувања би требало да се насочат кон спроведување студии кои би опфатиле поголем број пациенти со цел да се постигне подобрување на стандардите за квалитетот во поддршката на пациентите со витилиго. Главно подрачје на примена на оваа докторска дисертација е дерматологијата.

Комисијата смета дека трудот е автентичен и актуелен, има значаен научен и апликативен придонес, во целина ги обработува поставените проблеми и ги содржи сите елементи на научен труд, со јасно дефинирани цели, прецизно изложени материјал и методи и детално прикажани и статистички обработени резултати на студијата. Дискусијата и заклучоците се објективни и даваат прецизни одговори на поставените цели.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кадидатката д-р Наташа Теовска Митревска со наслов: „Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Сузана Николовска, претседател, с.р.

Проф. д-р Миле Босилковски, ментор, с.р.

Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член, с.р.

Проф. д-р Моме Спасовски, член, с.р.

Проф. д-р Катерина Дамевска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИИ ЗА ОЦЕНА НА ПРЕДЛОГ-ДОКТОРСКИ ПРОЕКТ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУД ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО ОД ДОКТОРАНДИ НА ШКОЛАТА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ

До
Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет
при Универзитетот "Свети Кирил и Методиј" - Скопје

Р Е Ц Е Н З И Ј А
ЗА ОЦЕНА НА ПРИЈАВЕНА ТЕМА ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје на својата **II** редовна седница одржана на 26.12.2023 година, врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" - УКИМ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и број 458-Анекс/2021) член 275 од Статутот на УКИМ (бр. 425 од 28.06.2019) и член 52 став 1 и став 2 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии-докторски студии на Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020) на предлог од Советот за трет циклус студии-докторски студии по јавно здравство, донесе одлука за формирање на комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов:"***Употреба на СОМ-В модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на општина Тутин***" од студентот на трет циклус докторски студии д-р Митхат Еминовиќ, во следниов состав:

1. Проф. д-р Елена Ќосевска, ментор
2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член
3. Проф. д-р Биљана Зафирова, член.

По разгледувањето на приложената документација и предложената тема за изработка на докторската дисертација, рецензентската комисија до Наставно-научниот совет и до Советот го поднесува следниов:

И З В Е Ш Т А Ј

1. Биографски податоци за кандидатот

Кандидатот Митхат Еминовиќ е роден на 20.02.1965 година во Тутин,Србија. Основно и средно хемиско училиште - техничар по неорганска хемија заврши во Тутин, со континуиран одличен успех.
Дипломирал на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" - Скопје во 1993 година со просечна оценка 8,23. Завршил специјалистички студии по епидемиологија на Медицинскиот факултет на Универзитетот во Белград во 2002 година. Специјалистички испит го положил со одлична оценка. Докторски студии по јавно здравство при УКИМ Медицинскиот факултет во Скопје запиша во 2022 година.

Од 1993 до 1994 година работи како лекар во службата за Итна медицинска помош. Од 1994 до 1998 година работи како општ лекар и раководител на Здравствениот дом во Рибариќ. Од 2002 година до денес работи како раководител на Хигиенско-епидемиолошката служба во Здравствениот дом во Тутин. Исто така, работи како предавач на Висока медицинска школа за стручни студии „Милутин Миланковиќ" во Белград.

Д-р Еминовиќ бил учесник на бројни научни и стручни собири, пришто има и објавени повеќе научни трудови.

Кандидатот ги познава англискиот и македонски јазик, а поседува компјутерски вештини како што се Microsoft Word, Microsoft Excel како и други програми и техники.

Постигнатите резултати од досегашното професионално ангажирање на кандидатот спец. д-р мед. Митхат Еминовиќ, во стручно-апликативната и научно-истражувачката дејност, ги потврдуваат неговите способности за самостојна научно-истражувачка работа.

2. Мислење за предложената тема

Доставениот предлог за изработка на докторската дисертација е изготвен на 30 страници и ги содржи сите потребни елементи на Предлог-докторски проект за изработка на докторски труд: вовед со предмет на истражување, мотив, цели, хипотези, материјал и методи, очекувани резултати и литература. Во прилог на поднесокот има анкетен прашалник и прашања за дискусија на фокус групи.

Воведот е организиран во неколку целини. На почетокот кандидатот нè запознава со болести кои можат да се спречат со вакцини. Во вториот дел од воведот, тој ги презентира основните информации за имунизацијата како превентивна медицинска процедура.Благодарение на успешното спроведување на вакцинацијата, спасени се милиони животи. Вариола вера е целосно искоренета, што значи дека предизвикувачкиот агенс на големи сипаници не е слободен никаде во светот. Многу други болести се сузбиени и елиминирани и се одржуваат во тој статус благодарение на успешното спроведување на редовна вакцинација, но во случај на неуспешна организација на имунизација и драстичен пад на бројот на вакцинирани лица, ќе се појави таа болест.

Потоа презентира податоци за епидемиите кои се појавиле како последица на неспроведување на вакцинација (дифтерија во СССР, сипаници во Србија) како и настани кои ја разнишале довербата во вакцината (Ендрју Вејкфилд, случај во Јапонија). Претставени се резултатите од неколку студии во светот кои ја докажуваат важноста на имунизацијата (дански, американски, фински,...). Во последните неколку години се интензивираат кампањите против вакцинација, што доведе до драматично намалување на опфатот со имунизација и појава на епидемии. Особено загрижувачки е падот на опфатот на децата со редовна, задолжителна вакцинација. Според податоците на Светската здравствена организација во 2022 година, опфатот со вакцинација за сите вакцини е далеку под препорачаниот процент и во зависност од видот на вакцината и регионот во светот, се движи од 23% за пневмококната вакцина во регионот на Западен Пацифик до 84% за вакцината против детска парализа на глобално ниво. Потоа кандидатот ги презентира основните карактеристики на здравствениот и образовниот сектор во општина Тутин.

Предмет на истражувањето е здравствената едукација и како таа може да послужи како алатка за постигнување на бихејвиорални промени.Во почетокот на овој дел се презентираат постоечките дефиниции и историјатот на здравствената едукација преку фазите на развој, целите, како и облиците и методите на работа при здравствената едукација.

Мотивацијата на кандидатот за изработка на оваа студија произлегува од сознанието дека опфатот со задолжителни вакцини е незадоволителен и дека тоа е причина за појава на болести кои можат да се спречат со имунизација. Во неколку бранови овие болести се појавлеа во форма на епидемија. Планираната имунизација во Република Србија во 2022 година против дифтерија, тетанус, голема кашлица, детска парализа и болести предизвикани од комбинирана петвалентна вакцина против хемофилус инфлуенца тип б (DTaP-IPV-Hib) била спроведена со опфат од 91,9%. Целната покриеност со вакцинација со DTaP-IPV-Hib вакцина во првата година од животот од 95% била постигната на ниво на дванаесет области, а покриеност под 90% е регистрирана во

две области. Ревакцинацијата на децата во втората година од животот со истата вакцина била извршена со опфат од 80,6%. Постигнатиот опфат со ревакцинација на деца од предучилишна возраст против дифтерија, тетанус, голема кашлица и детска парализа со комбинирана четиривалентна вакцина (DTaP-IPV) бил 91,3%, додека опфатот со ревакцинација против дифтерија и тетанус кај училишните деца во последно одделение од основното образование со dT вакцина бил 91, 2%. Покриеноста со ММР вакцинација била 81,3%, а 89,5% со ревакцинација. Целната покриеност со ММР вакцинација од 95% и повеќе била постигната само во една од 25-те области.Придонесот во напорите за подобрување на оваа состојба во корист на зголемување на опфатот со вакцинација е главниот мотив на ова истражување.

Цел на трудот е да се направи проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во училиштата во општина Тутин и да се понуди модел на здравствено-воспитна работа кој може да ги мотивира и мобилизира децата и нивните родители за прифаќање и примање на задолжителните вакцини и вакцините според епидемиолошки индикации согласно календарот за имунизација.

Кандидатот ја поставува главната хипотеза со која смета дека опфатот со вакцинација ќе се подобри со континуирана добро планирана и имплементирана здравствено-воспитна работа во училиштата. Покрај главната хипотеза, дефинирани се три потхипотези:

X_1 - Опфатот на децата со имунизација во општина Тутин не е оптимален;

X_2 - Здравствено-воспитната работа не се одвива на задоволително ниво;

X_3- Знаењата, ставовите и праксата (САР) во врска со имунизацијата се подобруваат со примена на нов модел на интервенција во здравствената едукација.

Следното поглавје од пријавата за изработка на докторската дисертација се однесува на предвидената методологија на истражувањето. Имено, докторската дисертација ќе претставува ретроспективно-проспективна студија.

Ретроспективната студија ќе се состои од 2 фази:

1 фаза: Преглед на неколку студии кои докажаа дека не постои врска помеѓу процесот на имунизација и здравствените нарушувања. Студиите ќе бидат пребарувани во електронските датабази на Medline plus, BiblioMed, PubMed, Google Scholar и референците на прегледаната литература. Приоритетите при пребарувањето на литературата ќе се формираат врз основа на клучни зборови: имунизација, опфат на имунизација, здравствена едукација, епидемија.

2 фаза: Прибирање, обработка и анализа на состојбите со опфатот на децата со имунизација во општина Тутин и здравствено-воспитната работа во училиштата на теми за вакцинацијата. Извор на податоци ќе бидат податоците од Здравствен дом Тутин и Заводот за јавно здравје во Нови Пазар.

Проспективната студија врз основа на <u>COM-B модел за промена во однесувањето (capability, opportunity,motivation)</u> ќе се состои од:

1. анкетно истражување и
2. работа со 3 фокус групи (родители, здравствени работници и просветни работници)

1. Анкетно истражување

Во рамки на анкетното истражување ќе бидат опфатени две групи ученици (испитувана и контролна група) од две паралелки од две основни училишта“Вук Караџиќ” и “Рифат Бурџовиќ”со по 50 до 60 ученици, на возраст од 12-14 години. Ќе се спроведе пред и по тестирање на нивните знаења, ставови и пракса во врска со вакцинацијата,

такашто на почетокот на истражувањето сите ученици ќе пополнат анкетен прашалник кој ќе содржи прашања за дефиницијата и значењето на вакцините во зачувувањето на здравјето. Потоа еднаш неделно во четири месеци ќе се врши здравствено воспитна работа со испитуваната група во времетраење од еден училишен час на теми од областа на вакцинацијата. По четири месеци континуирана здравствено-воспитна работа со учениците, тие ќе го одговараат истиот прашалник. Пред спроведување на анкетата со учениците ќе се побара согласност од родителите. Истата ќе биде анонимна и ќе обезбеди приватност и доверливост.

2. *Фокус групи*

На фокус групите ќе се дискутира за прашања кои се занимаваат со важноста на вакцините за индивидуалното здравје и влијанието на колективниот имунитет врз движењето на заразните болести.

Првата фокус група ќе ја сочинуваат 6 **здравствени работници** кои учествуваат во процесот на вакцинација на населението (двајца педијатри, еден општ лекар и три медицински сестри). Прашањата за дискусија ќе се однесуваат на четирите фази од процесот на вакцинација:

-подготовка и планирање на места за вакцинација,
- дистрибуција и складирање на вакцината,
- примена на вакцината и
- евалуација и известување.

Посебен акцент во дискусијата ќе ставиме на одговорноста на здравствените работници за нискиот опфат на населението.

Втората фокус група ќе ја сочинуваат 8 **просветни работници** од училиштата во кои одат учениците кои учествуваат во истражувањето (2 училишни раководители, 4 одделенски раководители на испитаните ученици, 2 професори по биологија).

Покрај општите прашања за вакцинацијата како најважна превентивна мерка против заразни болести, ќе разговараме и за можностите за здравствено-воспитна работа вклучена во редовните активности на учениците и наставниците во сите училишта.

Третата фокус група ќе ја сочинуваат 10 **родители на испитаните ученици**. Ќе ја земеме предвид образовната структура и територијалната застапеност на родителите. Прашањата што ќе ги третираме со нив ќе се однесуваат, покрај основните податоци за процесот на самата вакцинација, и причините за избегнување на вакцинацијата, односно недовербата во здравствениот систем.

Истражувањето ќе се спроведе на територијата на општина Тутин во второто полугодие од учебната 2023/24 година.

Статистичка обработка на податоците

Податоците добиени во текот на истражувањето ќе бидат статистички обработени со користење на SPSS software package, version 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии ќе биде направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите ќе бидат прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии ќе бидат анализирани со употреба на мерките на централна тенденција и со мерки на дисперзија (просек, медијана, минималми вредности, максимални вредности, интерактивни рангови, стандардна девијација, и стандардна грешка).

Досега на ваков начин не се спроведени истражувања на оваа тема.Ова истражување треба да покаже дека здравствената едукација на населението може значително да придонесе за промена на односот кон вакцинацијата. Континуирана едукација, аргументирана дискусија во координација со други јавно-здравствени активности и во организација на здравствените и образовните институции може да доведе до правилен однос на населението кон зачувување на здравјето и негово унапредување. Задоволителниот опфат со вакцинација е важен дел од тој процес.

Научниот придонес на ова истражување е:

- Ќе се утврди нивото на знаење, ставови и пракса за придобивките од вакцинацијата,
- Врз основа на резултатите од истражувањето, ќе се увидат недостатоци во планирањето и спроведувањето на здравствено-воспитните активности во училиштата, како и реалните причини за избегнување учество во процесот на вакцинација,
-Ќе се разгледа важноста на здравствената едукација во училиштата за правилно спроведување на превентивните активности.
- Ќе се понуди нов пристап со нови форми на едукација кои се очекува да придонесат за поголема свест околу прашањето на вакцинацијата кај граѓаните во општина Тутин. Исто така се очекува во иднина примена на резултатите од истражувањето во областа на здравството и образованието на национално и регионално ниво.

Литературата вклучува 48 релевантни, соодветно избрани и коректно цитирани референци од биомедицински научни списанија, јавно-здравствени научни списанија, публикации на СЗО и други меѓународни и национални јавно-здравствени институции и организации, наведени по редоследот на цитирање во текстот.

З А К Л У Ч О К

Врз основа на анализата на поднесената документација и пријава за изработка на докторската дисертација, актуелноста на темата и процената на нејзината подобност, како и познавањето на способноста на кандидатот за стручна и научна работа, комисијата дава мислење дека поднесената пријава од спец. д-р мед. Митхат Еминовиќ за изработка на докторската дистертација на тема :”***Употреба на СОМ-В модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на општина Тутин***”, според својата актуелност, поставените цели, изборот на материјалот и методологијата на истражувањето како и очекуваните резултати, во целост ги исполнува критериумите за изработка на самостоен научен труд.

Врз основа на горенаведеното, комисијата позитивно го оценува предлогот и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати предложената тема за изработка на докторската дисертација од спец. д-р мед. Митхат Еминовиќ и да овозможи понатамошна реализација на истражувањето и изработка на овој труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

Проф. д-р Елена Ќосевска _____

Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска _____

Проф. д-р Биљана Зафирова _____

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВЕН ОДБОР

Наставниот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден 6.3.2024 година (среда), со следните точки од дневниот ред

Точка 1.
Усвојување на Распоредот за теоретска и практична настава за летниот семестар во академската 2023/24 за сите студиски програми (достапен на страната на Медицински факултет)
Членовите на Наставниот одбор едногласно го усвоија Распоредот за теоретска и практична настава за летниот семестар во академската 2023/24, со заклучок дека се можни одредени корекции.

Точка 2.
Информации за наставата
Продеканот за настава ги извести членовите на одборот за состаноците одржани со раководителите на катедрите, по што следеше куса дискусија.

Точка 3.
Разно
На барање на Катедрата за патофизиологија беше разгледан и прифатен предлогот за корекција на бодирањето на предметите Патофизиологија 1 и Патофизиологија 2 за студентите по општа медицина. Акцентот ќе биде ставен на усниот испит, кој ќе носи 50 дода, за сметка на намалено бодирање на континуираните проверки. Промената ќе почне да се применува од тековниот семестар за новата генерација студенти.

На барање на Катедрата за хемија бројот на континуираните проверки е намален од две на една, која го опфаќа сиот материјал предвиден за проверките.

Продекан за настава

Проф. д-р Јулија Живадиновиќ-Богдановска с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД СОВЕТОТ НА СТУДИСКАТА ПРОГРАМА ОД ТРЕТИОТ ЦИКЛУС АКАДЕМСКИ СТУДИИ - ДОКТОРСКИ СТУДИИ

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **27.02.2024** година и по предложените точки на дневниот ред зазеде став:

1.Формирање на комисии за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Ивица Димитров на тема: **„Ефектот на раниот и доцниот третман со Тоцилизумаб врз преживување на пациентите со Covid 19 во единиците на интензивно лекување“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Билјана Кузмановска, претседател
2. Проф. д-р Сунчица Петровска, ментор
3. Проф. д-р Андријан Карталов, член
4. Проф. д-р Марија Јовановска Срцева, член
5. Проф. д-р Крсто Гроздановски, член

- д-р Јована Албиг на тема: **„Влијанието на инфкециите со Ureaplasma spp. и Mycoplasma spp. врз локалната синтеза на азотниот оксид во вагината кај предвремените породувања“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Светлана Цековска, претседател
2. Проф. д-р Александар Станков, ментор
3. Проф. д-р Горан Димитров, член
4. Проф. д-р Жаклина Цековска, член
5. Проф. д-р Крсто Гроздановск, член

- д-р Небојша Настов на тема: **„Споредба на крајниот исход при користење на 4,5 мм дцп плочки (MIPPO) и претходно моделирани 3,5 мм заклучувачки плочки (MIPLPO), во третманот на фрактурите на дисталната тибија“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Симон Трпески, претседател
2. Проф. д-р Славчо Стојменски, ментор
3. Проф. д-р Илија Тодоров, член
4. Проф. д-р Зоран Божиновски, член
5. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

2. Формирање на комисии за пријава на тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

-д-р Александра Стевчевска на тема: **"Ефектот на Метформин vs. Миоинозитол врз метаболниот и хормонскиот профил кај пациентки со полицистичен оваријален синдром (ПЦОС)",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Татјана Миленковиќ, ментор
2. Проф. д-р Искра Битоска Милева, член
3. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевски, член

-д-р Зоран Јаневски на тема: **"Цистатин Ц наспроти креатинин - ран предиктор во развој на хроничната бубрежна болест кај пациентите со есенцијална артериска хипертензија, дијабетес мелитус и обезитас",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Ристовска, ментор
2. Доц. д-р Ирена Рамбабова Бушљетиќ, член
3. Доц. д-р Павлина Џекова Видимлиска. член

-д-р Дарко Марковски на тема: **"Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жени",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Крсто Гроздановски, ментор
2. Проф. д-р Оливер Станков, член
3. В.Н.сор. д-р Огнен Ивановски, член

-д-р Панче Здравковски на тема: **"Дијагностичка, прогностичка и предиктивна вредност на имунохистохемиските маркери IDH1/2, OLIG2, ATRX, H3K27me и MGMT кај адултни глијални СЗО градус 4 неоплазми",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Гордана Петрушевска, ментор
2. Проф. д-р Славица Костадинова Куновска, член
3. Проф. д-р Игор Стојковски, член

-д-р Адриана Богдановска Тоскиќ на тема: **"Интензитет и карактеристики на растројство на личност кај лица со невротски и депресивни растројства",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Славица Арсова Хаџи-Анѓелковска, ментор
2. Проф. д-р Антони Новотни, член
3. Проф. д-р Стојан Бајрактаров, член

-д-р Леарта Аљили Адеми на тема: **"Електро-клинички карактеристики на епилепсијата кај децата со мали хромозомски промени",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Елена Шукарова Ангелковска, ментор
2. Проф. д-р Филип Дума, член
3. Проф. д-р Александар Петличковски, член

-д-р Марија Јоксимовиќ на тема: **„Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, p53, PD-L1 и CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Никола Јанкуловски, ментор
2. Проф. д-р Гордана Петрушевска, член
3. Проф. д-р Игор Алулоски, член

-д-р Билјана Петревска на тема: **„Метаболен синдром кај лица со ХИВ инфекција во Република Северна Македонија-преваленца и асоцирани ризик фактори",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Ирена Кондова Топузовска, ментор
2. Проф. д-р Марија Цветановска, член
3. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

-д-р Ружица Ангелеска на тема: **„Ефикасност на стратегија заснована на брз стрепт тест за рационална употреба на антибиотици кај пациенти со акутен тонзилофарингитис во примарна здравствена заштита",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Герасимовска, ментор
2. Проф. д-р Катерина Ставриќ, член
3. Проф. д-р Марија Цветановска, член

-д-р Марина Комненовиќ на тема: **„Споредба на ефективноста на широкиот повој кај новороденчиња во однос на новороденчиња без повивање",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Зоран Божиновски, ментор
2. Проф. д-р Милан Самарџиски, член
3. Доц. д-р Александар Савески, член

-д-р Жаклина Штерјова Марковска на тема: **„Компаративна анализа на вредностите на гломеруларната филтрациска рата при проценка на бубрежната функција добиени со користење на нуклеарно медицински методи и математички формули кај живи органодарители и реципиенти на бубрег",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Оливер Станков, ментор

2. Проф. д-р Гоце Спасовски, член
3. Проф. д-р Венјамин Мајсторов, член

-д-р Александра Цаневска Таневска на тема: **„Застапеност и влијание на генетските полиморфизми на CYP3A5 и ABCB1 геномите врз варијабилноста на такролимусот кај пациенти со трансплантиран бубрег",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Петар Дејанов, ментор
2. Проф. д-р Гоце Спасовски, член
3. Проф. д-р Зоран Штеријев, член

-д-р Благој Шунтов на тема: **„Корелација помеѓу степенот на хируршка ресекција со помош на интраоперативна флуоресценција и степенот на преживување без прогресија на болеста кај пациенти со високоградусни глиоми",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Александар Чапароски, ментор
2. Проф. д-р Венко Филипче, член
3. Проф. д-р Александра Димовска Гавриловска, член

-д-р Катерина Мацункова на тема: **„Дали постои плацентарен микробиом кај здрава терминска бременост?",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Марјан Стојовски, ментор
2. Проф. д-р Ана Данева Маркова, член
3. Проф. д-р Гордана Јанкоска, член

-д-р Александра Татабитовска на тема: **„Имунолошки карактеристики на пациентите со COVID-19 инфекции и SARS CoV-2 вакцинации",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Ненад Јоксимовиќ, ментор
2. Проф. д-р Томе Стефановски, член
3. Проф. д-р Александар Петличковски, член

-д-р Ана Ивчева на тема: **„Судско-медицинска експертиза на лекарска грешка",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Биљана Јанеска, ментор
2. Проф. д-р Верица Поповска, член
3. Проф. д-р Златко Јаќовски, член

-д-р Љупчо Чакар на тема: **„Компаративна анализа на етичките правила и препораки во молекуларно-генетските истражувања",** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Златко Јаќовски, ментор
2. Проф. д-р Верица Поповска, член
3. Проф. д-р Александар Станков, член

3. Информација за извештаи од комисии за оценка/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Јана Нивичка Ќаева (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1299 од 15.01.2024*) на тема: **„Евалуација на ефектите на антиВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација“,**

- д-р Бети Костадиновска Јорданоска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1299 од 15.01.2024*) на тема: **„Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“,**

- д-р Елена Ристовска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1300 од 01.02.2024*) на тема: **„Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам“,**

- д-р Лазар Чадиевски (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1300 од 01.02.2024*) на тема: **„Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија“,**

- д-р Даница Петкоска Спирова (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1300 од 01.02.2024*) на тема: **„Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“,**

- д-р Ивица Бојовски (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1301 од 15.02.2024*) на тема: **„Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“** ,

- д-р Наташа Теовска Митревска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1301 од 15.02.2024*) на тема: **„Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“ .**

4. Формирање на комисии за одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Јана Нивичка Ќаева (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1299 од 15.01.2024*) на тема: **„Евалуација на ефектите на антиВЕГФ третманот врз морфолошките и функционални параметри кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Димоска Јорданова, претседател
2. Проф. д-р Дејан Докиќ, ментор
3. Проф. д-р Милена Голубовиќ, член

4. Проф. д-р Милица Ивановска, член
5. Проф. д-р Анита Арсовска, член

- д-р Бети Костадиновска Јорданоска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1299 од 15.01.2024*) на тема: **„Евалуација на ефектот на есмолол врз намалување на периоперативната исхемија на миокардот кај пациенти со коронарна артериска болест“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Мирјана Шошолчева, претседател
2. Проф. д-р Биљана Јанеска, ментор
3. Проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил, член
4. Проф. д-р Андријан Карталов, член
5. Проф. д-р Билјана Кузмановска, член

- д-р Елена Ристовска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1300 од 01.02.2024*) на тема: **„Значење на АВО-крвногрупниот систем за појавата на венскиот тромбоемболизам“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Татјана Макаровска Бојаџиева, претседател
2. Проф. д-р Маријан Бошевски, ментор
3. Проф. д-р Миленка Благоевска, член
4. Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, член
5. Проф. д-р Марија Цветановска, член

- д-р Лазар Чадиевски (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1300 од 01.02.2024*) на тема: **„Алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки во третман на пациентите со акутна леукемија“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Борче Георгиевски, претседател
2. Проф. д-р Лидија Чевреска, ментор
3. Проф. д-р Оливер Каранфилски, член
4. Проф. д-р Ирина Пановска Ставридис, член
5. Проф. д-р Александра Пивкова Велјановска, член

- д-р Даница Петкоска Спирова (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1300 од 01.02.2024*) на тема: **„Безбедност и ефикасност на каротидното стентирање преку радијален пристап кај високоризични пациенти“,** се предлага комисија во состав:

1.Проф. д-р Марија Вавлукис, претседател
2. Проф. д-р Сашко Кедев, ментор
3. Проф. д-р Маријан Бошевски, член
4. Проф. д-р Јорго Костов, член
5. Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска, член

- д-р Ивица Бојовски (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1301 од 15.02.2024*) на тема: **„Асоцијација на генетски мутации и полиморфизми со коронарна артериска болест и длабока венска тромбоза“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Маријан Бошевски, претседател
2. Н. сов. д-р Светлана Станковиќ, ментор
3. Проф. д-р Сашко Кедев, член
4. Проф. д-р Марија Вавлукис, член
5. Проф. д-р Александар Петличковски, член

- д-р Наташа Теовска Митревска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1301 од 15.02.2024*) на тема: **„Квалитет на живот кај пациенти со витилиго“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Сузана Николовска, претседател
2. Проф. д-р Миле Босилковски, ментор
3. Проф. д-р Катерина Дамевска, член
4. Проф. д-р Моме Спасовски, член
5. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

5. Информација за извештај од комисии за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р Фатбардх Рамадани на тема: **"Карактеристики на болестите на тиреоидната жлезда поврзани со инфекции со COVID 19 и анти-ковид вакцинации",**

- д-р Блерим Адеми на тема: **"Дијагностички вредности на серумското ниво на протеин S100β кај болеста на церебралните мали крвни садови што доведува до когнитивно нарушување",**

- д-р Албулена Јашари Селмани на тема: **"Епидемиолошки карактеристики на пациенти со дијабетична ретинопатија".**

6. Разно

ССП за трет циклус студии-докторски студии му предлага на Наставнонаучниот совет да донесе **Одлука за прецизирање на постапката за пријава на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд:**

1. Поднесување на Пријава за изработка на докторска дисертација до Советот на студиската програма на трет циклус студии-докторски студии (во печатена и во електронска верзија-скенирана);

2. Со пријавата се поднесува и целокупната документација која се побарува за Етичката комисија (согласно Инструкциите за подготовка на документација на Етичка комисија);

3. Презентирање на Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на Седница на **Советот на студиската програма** на трет циклус студии-докторски студии.

4. На Седницата се одлучува за предлог-докторскиот проект и се формира предлог Рецензентска комисја за оценка на Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд.

5. Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд се презентира на **Етичката комисија** на Медицинскиот факултет.

Појаснување!

Предлог докторскиот проект се испраќа во електронска форма до членовите на ССП заедно со поканата. После презентацијата пред ССП, евентуалните сугестии докторандот ги инкорпорира во предлог-докторскиот проект, после што ССП издава Согласност за темата, која се приложува во документацијата за Етичката комисија. После разгледување на Етичката комисија и добивање Согласност за предлог-докторскиот проект:

6. Пријава за изработка на докторска дисертација и предлог Рецензентската комисија се усвојуваат на Седница на ННС.

7. Записник од евентуалните забелешки кои докторандот ќе ги добие од ССП и/или Етичката комисија заедно со Пријавата за изработка на докторска дисертација се предава на Рецензентската комисија.

Раководител на
Советот на Трет циклус студии-докторски
студии по медицина
Проф. д-р Марија Вавлукис, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА СПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ И СУПСПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ

Одборот за специјализации и супспецијализации на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје одржа состанок по електронски пат на 06.03.2024 година (среда).

Од вкупно 19 членови на Одборот за специјализации и супспецијализации, сите се изјасниија по предложениот дневен ред и Одборот зазеде став:

1. Предлагање на комисии за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

Одборот за специјализации и супспецијализации му предлага на ННС да ги усвои следните комисии за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста Радиологија:

а) Радиологија

Комисија 1:
1.Проф. д-р Елизабета Стојовска Јовановска
2.Проф. д-р Надица Митреска
3.Доц. д-р Горан Спиров

Заменик член: Проф. д-р Билјана Пргова

Комисија 2:
1.Проф. д-р Билјана Пргова
2.Проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска
3.Доц. д-р Петар Јаневски

Заменик член: Проф. д-р Маја Јакимовска Димитровска

Комисија 3:
1.Проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска
2.Проф. д-р Надица Митреска
3.Проф. д-р Билјана Пргова

Заменик член: Проф. д-р Елизабета Стојовска Јовановска

Комисија 4:
1.Проф. д-р Маја Јакимовска Димитровска
2.Проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска
3.Проф. д-р Елизабета Стојовска Јовановска

Заменик член: Проф. д-р Надица Митреска

Комисија 5:
1.Проф. д-р Надица Митреска
2.Проф. д-р Маја Јакимовска Димитровска
3.Доц. д-р Смиљана Бундовска Коцев

Заменик член: Проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска

2. Предлагање на комисии за полагање на супспецијалистички испит по супспецијалноста :

Одборот за специјализации и супспецијализации му предлага на ННС да ги усвои следните комисии за полагање на супспецијалистички испит по супспецијалноста Неврорадиологија:

а) Неврорадиологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Василчо Спиров
2. Проф. д-р Дијана Никодиевиќ
3. Проф. д-р Александар Чапароски

Продекан,
Проф. д-р Симон Трпески с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВНО НАУЧЕН КОЛЕГИУМ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКИ СТУДИИ ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО

Наставно-научниот колегиум за последипломски студии по јавно здравство на УКИМ Медицинскиот факултет во Скопје одржа состанок на **06.03.2024** година преку сретствата за електронска комуникација (reply all) произнесувајќи се по дневниот ред и ги донесе следните заклучоци:

1.Прифаќање на тема за изработка на магистерски труд по Јавно здравство и определување на ментор по пријава од:

а) Салија Љатиф Петрушовска, на тема: „Зголемена телесна тежина како ризик фактор кај жените ромки во репродуктивниот период во Шуто Оризари "

За ментор се предлага: Проф. д-р Елена Ќосевска

2.Усвојување на извештај од комисија за оцена на магистерски труд од:

а) Емилија Бабамовска на тема: "Менструални нарушувања во адолесценцијата".

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оценка на магистерски труд е позитивна и Наставно – научен колегиум за последипломски студии по јавно здравство едногласно ја прифати.

б)Ирма Дума на тема: "Општ став кон вакцинацијата, со посебен акцент кон Human Papiloma Virus вакцината меѓу студентите на Медицинскиот факултет во Скопје"

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оценка на магистерски труд е позитивна и Наставно – научен колегиум за последипломски студии по јавно здравство едногласно ја прифати.

3.Формирање на комисии за одбрана на магистерскии труд по пријава од кандидат:

а) Емилија Бабамовска на тема: "Менструални нарушувања во адолесценцијата", се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Моме Спасовски-претседател
2. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска-член
3. Проф. д-р Фимка Тозија-ментор

б) Ирма Дума на тема: "Општ став кон вакцинацијата, со посебен акцент кон Human Papiloma Virus вакцината меѓу студентите на Медицинскиот факултет во Скопје"се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Весна Велиќ Стефановска-претседател
2. Проф. д-р Ирина Павловска-член
3. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска -ментор

Претседател на
Наставно научен колегиум
по Јавно здравство
Проф д-р Моме Спасовски с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД СОВЕТОТ НА СТУДИСКАТА ПРОГРАМА ОД ТРЕТИОТ ЦИКЛУС АКАДЕМСКИ СТУДИИ-ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **06.03.2024** година и по предложените точки на дневниот ред зазеде став:

1. Формирање на комисии за пријава на тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р Ули Ахметај на тема: **„Преваленција и фактори на ризик за алергиски ринокоњуктивитис кај школски деца во Приштина“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, ментор
2. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член
3. Проф. д-р Гордана Ристовска, член

- д-р Наим Скендери на тема: **„Карактеристики на мозочни удари пред, за време и по пандемијата на КОВИД-19 во Тетовскиот регион“,** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, ментор
2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член
3. Проф. д-р Ирина Павловска, член

- Фитим Бадали на тема: **„Јавното здравје и влијанието на артроскопијата со мезенхимални матични клетки и физиотерапијата, кај пациенти со остеоартритис на колената“,** се предлага комисија во состав:

1. В. Н. сор. д-р Татјана Зорчец, ментор
2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член
3. Проф. д-р Билјана Митревска, член

2.Информација за извештај од комисии за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р Митхат Еминовиќ на тема: **„Употреба на COM-B модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на општина Тутин“.**

3. Формирање на комисии за оцена на докторска дисертација од:

- д-р **Ибадете Буцалију** на тема: **„Знаења, ставови и практики поврзани со суплементи, пред и за време на пандемијата КОВИД-19 пресечно истражување во областа Феризај“** се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, претседател
2. Проф. д-р Розалинда Исјановска, ментор
3. Проф. д-р Моме Спасовски, член
4. Проф. д-р Јованка Караџинска Бислимовска, член
5. Проф. д-р Гордана Ристовска, член

4. Разно

ССП за трет циклус студии-докторски студии му предлага на Наставнонаучниот совет да донесе Одлука за прецизирање на постапката за пријава на предлогдокторски проект за изработка на докторски труд:

1. Поднесување на Пријава за изработка на докторска дисертација до Советот на студиската програма на трет циклус студии-докторски студии по ЈЗ (во PDF формат);

2. Презентирање на Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на Седница на Советот на студиската програма на трет циклус студии-докторски студии по ЈЗ.

3. На Седницата се одлучува за предлог-докторскиот проект и се формира предлог Рецензентска комисја за оценка на Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд по ЈЗ.

4. Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд се презентира на Етичката комисија на Медицинскиот факултет (доколку Советот за ЈЗ смета дека има потреба).

5. Пријавата за изработка на докторска дисертација и предлог Рецензентската комисија се усвојуваат на Седница на ННС.

6. Записник од евентуалните забелешки кои докторандот ќе ги добие од ССП и/или Етичката комисија заедно со Пријавата за изработка на докторскиот труд се предава на Рецензентската комисија.

Раководител на
Советот на Трет циклус студии-докторски
студии по јавно здравство
Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска с.р.

З А П И С Н И К

Од одржаниот одбор за Меѓународна соработка, одржан на ден 04.03.2024 година

Присутни членови на одборот:

1. Проф.д-р Ѓорѓи Дерибан
2. Проф. д-р Билјана Кузмановска
3. Доц. Д-р Саша Јовановска Мишевска
4. Проф. д-р Јасмина Тројанчанец
5. Проф. д-р Соња Бојаџиева
6. Проф. д-р Смиља Туџарова Ѓоргова
7. Проф. д-р Миле Босилковски
8. Проф. д-р Сузана Николовска
9. Доц. д-р Габриела Новотни
10. Проф. д-р Јасмина Плунцевиќ Глигоровска
11. Проф. д-р Стојан Бајрактаров
12. Продекан проф. д-р Рубенс Јовановиќ

Заради спреченост да присуствуваат на одборот за меѓународна соработка се најавија: проф. д-р Симонида Црвенкова, проф. д-р Фимка Тозија и доц. д-р Тони Ристески,

кои едногласно гласаа за предложените точки од дневниот ред:

1. **Потпишани нови билатерални ЕРАЗМУС+ договори**

a. На 26.01.2024 година УКИМ по иницијатива на Медицинскиот Факултет, потпиша билатерален ЕРАЗМУС+ договор со Универзитетот Филипс од Маргбург, Германија. Универзитетот е рангиран во првите 500 на Шангајската листа. На Универзитетот функционираат 16 факултети со околу 25.000 студенти и 4.500 вработени. Договорот го иницираше Медицинскиот факултет, УКИМ во Скопје.

b. На 17.01.2024 година УКИМ потпиша билатерален ЕРАЗМУС+ договор со Универзитетот Erciyes, Р. Турција, Универзитетот е основан 1978 година и за 2023 година е рангиран во првите 1000 на Шангајската листа. На Универзитетот функционираат 19 факултети, со околу 39.000 студенти и 4.500 вработени. Договорот го иницираше Универзитетот Erciyes од Кајсери, Р. Турција, по барае на нивниот Медицински факултет.

- Извештајот е едногласно усвоен од страна на одборот.

2. Предлог за нов ЕРАЗМУС+ Проект (документи во прилог: Резиме на проектот, Буџет и учесници во проектот)

Програма на која се аплицира: Cooperation partnerships in vocational education and training (KA220-VET) Назив на проектот: Building Bridges for a Healthier Europe: Training General Practitioners/Family Physicians in Comprehensive Health Literacy

Времетраење: 24 месеци

Партнер од ЕУ: UM University of Murcia Spain

Буџет на проектот: 120.000 евра

Други партнери: UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES- TURKIYE; GAZI UNIVERSITY- TURKIYE;

FEDERATION of FAMILY PHYSICIANS ASSOCIATIONS- TURKIYE; LVIV POLYTECHNIC NATIONAL UNIVERSITY-UKRAINE

- ***Предлогот е едногласно усвоен од страна на одборот.***

3. **Информација за посетата на Универзитетот на Нормандија во Каен, Франција и воспоставување на Across EU Алијанса (https://acrosseu.unicaen.fr) на 9 европски универзитети:** University of Caen Normandie (Франција), University of Lapland (Финска), Lapland University of Applied Sciences (Финска), University of Siena (Италија), Ss. Cyril and Methodius University (Мкедонија), University of Pardubice (Чешка), Umeå University (Шведска), Universidad de Valladolid (Шпанија), University of Fribourg (Швајцарија).

- Извештајот е едногласно усвоен од страна на одборот.

4. **Останато**

- Проф. д-р Соња Бојаџиева го информираше Одборот дека на Клиниката за детски болести предавање ќе одржи проф. д-р Дениз Балчи, од Република Турција, на тема: „Хепатална трансплантација“.

- Претставен беше уште еден Предлог проект за повикот HORIZON-HLTH-2024-TOOL-11-02. Понудено ни е учество во научно-истражувачки проект насловен „SHAP3D: BIOACTIVE PLATFORMS MANUFACTURED BY ADVANCED TECHNOLOGIES-COMBINED 3D BIO-PRINTING FOR A PERSONALIZED TREATMENT OF OSTEOCHONDRAL DEFECTS” чиј предлагач е Католичкиот Универзитет во Мурсија, Шпанија. Учесник и координатор на македонскиот тим во проектот е МАНУ, на чиј предлог во проектот би се вклучиле уште две единици од УКИМ, ПМФ, УКИМ во Скопје и Медицински факултет, УКИМ во Скопје, со тоа што од Медицинскиот факултет се предложени Клиниката за Трауматологија (ТОАРИЛУЦ) и Инстотутот за патологија.

- Известувањето и предлогот проектот беа едногласно прифатени од страна на одборот.

Продекан за меѓународна соработка,

Вонр. Проф. Д-р Рубенс Јовановиќ, с.р.

Градење мостови за поздрава Европа: обука на општи лекари/семејни лекари за сеопфатна здравствена писменост

Вовед: Здравствената писменост (ЗП) се дефинира како капацитет за стекнување, толкување и разбирање на основните здравствени информации и услуги на начин кој го подобрува здравјето на поединецот. Здравствената писменост вклучува сложено читање, слушање и разбирање, аналитички вештини и вештини за донесување одлуки и способност да се користат овие вештини во ситуации поврзани со здравјето. Во 8 европски земји (Германија, Австрија, Бугарија, Холандија, Холандија, Шпанија, Ирска, Полска, Грција, Германија, Австрија, Ирска, Полска, Грција) во една студија спроведена во 2012 година, кога земјите беа оценети како целина , беше откриено дека 47% од учесниците во студијата имале недоволно и проблематично ниво на знаење и вештини во овој поглед. Во студија спроведена во Турција во 2017 година користејќи ја скалата TSOY-32, беше откриено 68,9% ограничено и недоволно ниво на здравствена писменост. Треба да се спроведат мултисекторски студии за да се зголеми нивото на ЗП на општеството. Има многу чинители во овој процес. Сепак, најважните чинители се корисниците на здравствените услуги и здравствениот персонал. Се наведува дека здравствените работници имаат потешкотии да ги препознаат пациентите со ниско ниво на здравствена писменост и да ги разберат негативните здравствени исходи како резултат на тоа. Преку едукација на здравствените работници може да се постигне напредок во подобрувањето на здравствената комуникација и здравствените резултати. Истовремено, многу е важно здравствениот персонал да биде обучен и искусен за здравствена писменост и да ги знае стратегиите за пристап до пациенти со низок LTSS со цел да се зголеми нивото на здравствена писменост на поединците и општеството и да се дојде до поздрави општества. Затоа, обуките за пристап кон пациентите со ограничена здравствена писменост кај здравствени професионалци од примарната здравствена заштита ќе им овозможат на здравствените работници да ги подобрат своите основни знаења и вештини за оваа тема за да ги користат во секојдневната професионална работа, со што ќе се зголеми нивното професионално задоволство и ќе се обезбедат подобри здравствени услуги со зголемување на нивото на ЗП на пациентите.

Цел: Главната цел на овој проект е да се подигне свеста за здравствената писменост кај матичните лекари кои работат во примарната здравствена заштита и да се подобрат нивните знаења, ставови и вештини за здравствената писменост. Целта е зголемување на нивото на знаење на матичните лекари за здравствената писменост и зајакнување на нивната здравствена комуникација со пациентите. Со тоа ќе се постигне висока социјална

придобивка бидејќи матичните лекари почесто комуницираат со пациентите и со тоа индиректно ќе се влијае на здравствената писменост и на општеството.

Задачи: Со програмите за обука што ќе се развијат во овој проект ќе се постигнат следниве задачи:

- лекарите да можат да го одредат нивото на здравствена писменост на пациентите;
- лекарите да одредат ефективни стратегии за здравствена комуникација со користење на аудио-визуелни материјали погодни за различни нивоа на здравствена писменост; со цел да го олесни самоизразувањето на двете страни;
- ефективно да се користат здравствените ресурси;
- да се обезбеди точна и брза комуникација; за да се олесни обемот на работа предизвикан од комуникацијата со пациентот, како што е зголемувањето на усогласеноста со третманот.

Примарна целна група на проектот се матичните лекари кои работат во примарните здравствени услуги. Ќе се изработи, имплементира и оценува програма за обука на матични лекари. Во овој процес ќе се користат дигитални платформи, иновативна платформа за е-учење и интерактивни методи за обука. Дополнително, во рамките на проектот, употребливоста на дигиталниот систем од страна на матичните лекари ќе се зголеми со креирање апликација која ќе го оценува однесувањето на пациентот што ќе се користи во пракса за одредување на нивото на ЗП на пациентот. Со оваа апликација лекарите ќе можат да го одредат нивото на ЗП на поединецот на кој му даваат услуга, со што ќе се зголеми квалитетот на услугите и задоволството на матичните лекари. Способноста на лекарите да развиваат стратегии според нивото на ЗП на пациентите, исто така, ќе ги зајакне нивните здравствени комуникациски вештини и ќе го поддржи нивното задржување во здравствениот систем преку зголемување на нивното професионално задоволство.

Секундарната цел на проектот е да се зголеми нивото на здравствена писменост на поединците и општеството преку примање услуги од здравствени професионалци кои ги поседуваат овие вештини. Ова позитивно ќе влијае како на здравјето на поединците и така и на општеството.

Активирањето на проектот ќе се изврши со меѓународни партнери. Резултатите ќе поддржат подобрувања во практиките во професионалната едукација на лекарите прво во Европа, а потоа и во светот.

Придобивки за Факултетот: ќе значи стекнување на знаења и вештини на здравствените работници за процека и подобрување на здравствената писменост на населението. Овие

едукативни обуки кои ќе бидат изготвени во склоп на проектот ќе може да се имплементираат во додипломската и последипломската едукација на докторите но поради важноста на мултисекторска соработка ќе може да се споделат и со другите факултети кои во своите курикулуми ја имаат здравствената писменост на населението.

Проф д-р Катарина Ставриќ

Центар за семејна медицина,

Медицински Фкултет УКИМ Скопје

	UHS	GU	AHEF	UKIM	UM	LPNU	TOTAL
WP1-Project Management-UHS (lead)	**4440**	**4060**	**3920**	**3880**	**3650**	**4050**	**24000**
Act-1.Partnership Workshop-1-**UHS online**							
ACT-s- ComUMnication with the national agency of Turkey, comUMnication between partners, time tracking of work packages, budget tracking, organization of meetings, etc.							
WP2-Open Platform- GU -LPNU (lead)	**4480**	**3580**	**3030**	**3690**	**3440**	**4160**	**22740**
Act. 1 Content Determination, Update and Sustainability-UHS	1020	1540	1075	1205	900	1330	7070
Act.2 E-learning Platform-LPNU	2020	1790	1705	1885	1740	2230	11370
Act. 3 Platform Promotion Activity-UHS	1800						1800
Act. 4. Partnership Workshop-2-GU-AHEF	0	250	250	600	800	600	2500
WP3- Content Analysis of Training Programs- UM-UHS (lead)	**2318**	**2689**	**2040**	**2232**	**2500**	**1931**	**13710**
Act.1-Creating Interview Forms-GU	368	448	358	372	350	388	2284
Act.2-Creating Database -GU-UHS	368	448	358	372	350	388	2284
Act.3-Generating Detailed Analyzed Report-GU	782	993	524	888	550	355	4092
Act.4- Partnership Workshop-3-UM	800	800	800	600	250	800	4050
Act.5- Content Analysis Promotion Activity-UM					1000		1000
WP4-Training Program Development- Trainer Training Program and Guide Development for Healthcare Physician- UKIM-AHEF (lead)	**4174**	**3829**	**3459**	**3987**	**3796**	**2735**	**21980**
Act.1 Developing Guideline-UKIM-AHEF	1374	1227	1039	1147	1251	995	7033
Act. 2 Trainer Training- UKIM-UHS	2200	2002	1820	1590	1745	1140	10497
Act. 3 Trainer Guide Promotion Activity-UKIM				1000			1000
Act. 4 Partnership Workshop-4 -UKIM	600	600	600	250	800	600	3450
WP5- Development of the HL Training Program and Guide for Healthcare Physician-AHEF-UHS (lead)	**3370**	**5800**	**3400**	**2200**	**2360**	**2250**	**19380**
Act 1. Developing Guideline- AHEF-UKIM	700	700	700	700	560	400	3760
Act.2. Developing E-learning Platform Material-AHEF- LPNU	470	600	600	400	400	1200	3670
Act.3- Workshop with External Stakeholders-AHEF-UHS-GU	1200	1200	900				3300
Act 4-Measurement, Evaluation ,Devolopment of Forms-AHEF-UM	400	700	600	500	600	400	3200
Act. 5-Education Program Promotion Activity-GU		2000					2000
Act. 6-Partnership Workshop-5 -LPNU	600	600	600	600	800	250	3450
WP6- Implementation and Evaluation-Publication -AHEF-UM(lead)	**3100**	**2806**	**4144**	**2500**	**2738**	**2902**	**18190**
Act.1-Pilot Application of Vocational Trainings-AHEF-UM-UKIM-GU-UHS	830	950	950	738	724	878	5070
Act.2-Evaluation and Correction with Feedback- AHEF-UM	900	900	697	581	700	632	4410
Act.3-Reporting and Publication- GU-UHS	1120	956	697	581	514	792	4660
Act.4- Partnership Workshop-6-UHS	250	0	0	600	800	600	2250
Act.5-Project Promotion Activity- AHEF			1800				1800
Total	**22242**	**22764**	**19993**	**18489**	**18484**	**18028**	**120000**

UHS- UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES- TURKIYE

GU- GAZI UNIVERSITY- TURKIYE

AHEF- FEDERATION of FAMILY PHYSICIANS ASSOCIATIONS- TURKIYE

UM-UNIVERSITY OF MURCIA-SPAIN

LPNU-LVIV POLYTECHNIC NATIONAL UNIVERSITY-UKRAINE

UKIM- Ss. CYRIL and METHODIUS UNIVERSITY in SKOPJE-REPUBLIC of NORTH MACEDONIA

Proposal template Part B: technical description

SHAP3D - BIOACTIVE PLATFORMS MANUFACTURED BY ADVANCED TECHNOLOGIES-COMBINED 3D BIO-PRINTING FOR A PERSONALIZED TREATMENT OF OSTEOCHONDRAL DEFECTS

[This document is tagged. Do not delete the tags; they are needed for processing.] #@APP-FORM-HERIAIA@#

List of participants

Participant No. *	Participant organisation name	Country
1 (Coordinator)	Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM-ES)	SPAIN
2	Osteoarthritis Foundation International (OAFI-ES)	SPAIN
3	National Research Council of Italy (CNR-IT)	ITALY
4	Università degli Studi di Parma (UP-IT)	ITALY
5	Nalecz Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering PAS (IBIB-PL)	POLAND
6	Nofer Institute of Occupational Medicine (NIOM-PL)	POLAND
7	TherioPharm (TPHARM-BE)	BELGIUM
8	Austrian Centre of Industrial Biotechnology (ACIB-AT)	AUSTRIA
9	KS Ketonutrients GmbH (Keto-AT)	AUSTRIA
10	Cellularis Biomodels, LDA (CELL-PT)	PORTUGAL
11	University of Stuttgart (IGVP-DE)	GERMANY
12	Fraunhofer Gesellschaft (IGV-DE)	GERMANY
13	Institute of Entrepreneurship Development (IED-GR)	GREECE
14	University Clinic of Traumatology (UCT-MK)	NORTH MACEDONIA
15	Macedonian Academy of Sciences and Arts (MASA-MK)	NORTH MACEDONIA
16	SS Cyril and Methodius University (CMU-MK)	NORTH MACEDONIA
17	Universidad San Francisco de Quito (USFQ-EC)	ECUADOR

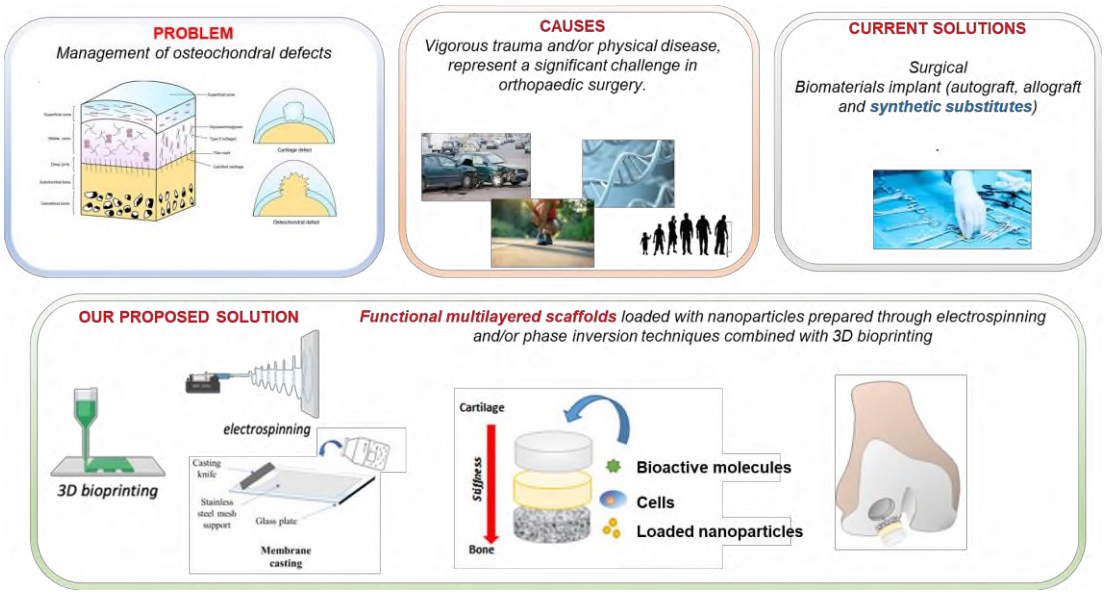
1. Excellence #@REL-EVA-RE@#

1.1 Objectives and ambition #@PRJ-OBJ-PO@#

The management and the repair of osteochondral defects, caused by vigorous trauma and/or physical disease, represent a significant challenge in orthopaedic surgery. Tissue engineering provides a possible alternative to face this issue, as it can be effectively employed to regenerate bone, cartilage and bone-cartilage interface. Several scaffolds, with single and layered structures, have been developed and studied for osteochondral defect repair. It has been demonstrated that bi-phasic or multiphasic scaffolds are particularly promising for the reconstruction of both bone and cartilage tissues, since they can be able to simultaneously support chondrogenesis and osteogenesis.

The SHAPE project pursues the development of bioactive platforms manufactured by advanced technologies-combined 3D bio-printing for a personalized treatment of osteochondral defects. We have chosen in particular, for

the articular cartilage region, bioadsorbable porous membranes and/or nanofibers that will be prepared by using non-toxic chemicals through phase inversion and electrospinning techniques. Both synthetic and bio-based polymers will be used. Collagen will be added as it is a crucial material commonly used as scaffolds for CTE products in clinical market.



For the bone subchondral region, porous cell-laden constructs will be prepared by 3D bioprinting technique. Different types of hydrogels, based on a combination of natural and synthetic polymers, will be synthesised with a range of mechanical and biological properties to obtain a suitable bioink for the realization of cell-laden constructs able to reproduce the complex micro and macro-architecture of natural bone tissue. Nano-sized inorganic compounds, such as hydroxyapatite, niobium oxide and titanium dioxide, will be used as both reinforcing and bioactive filler.

Each scaffold layer will be optimized to reflect structural, physical, and biological properties of cartilage and bone. By combining them, a region between the two layers will be established, resulting in a gradient transition zone with increasing stiffness and calcium content resembling that of native osteochondral tissue. Post-processing surface modification (such as plasma treatment, wet chemistry, and physical or chemical functionalisation with biological ligands or drugs for controlled delivery) will be performed in order to enhance the interface properties and/or to further adjust the physicochemical properties and biological response of the scaffold. The use of nanoparticles will allow to encapsulate both bioactive molecules (such as chemotactic and growth factors, small molecules-based drugs) for a sustained release and/or fluorescent probes for imaging.

The biological performance of the resulting scaffolds will be characterized to investigate scaffold potential for osteochondral tissue engineering applications.

Osteochondral defects (OCDs) represent a complex and multifaceted challenge in orthopaedics area. These localized lesions involve both the articular cartilage and the underlying subchondral bone, disrupting the delicate balance required for joint function. Whether caused by trauma, degenerative joint diseases, or repetitive microtrauma, OCDs can lead to pain, joint instability, and impaired mobility. Osteochondral defects are prevalent across Europe, affecting individuals of all ages, but its incidence varies based on factors such as age, lifestyle, and sports participation. In this context, European healthcare systems bear the burden of managing these cases, impacting resource allocation and patient care. So far, traditional treatment approaches, while valuable, have limitations. These shortcoming are in part due to the multitissue nature of OCDs mainly composed of: **i.- Articular Cartilage:** Which is the superficial layer of the joint, composed of chondrocytes embedded in an extracellular matrix. This tissue is the responsible for load distribution, lubrication, and shock absorption. **ii.- Subchondral Bone:** Which is located under the articular cartilage, providing structural support and contributes to joint stability. It is worth mentioning that changes in subchondral bone density and microarchitecture impact overall joint health. **iii.- Synovium and Capsule:** The synovial membrane encloses the joint cavity, secreting synovial fluid. For its part, the joint capsule envelops the entire joint, maintaining

its integrity. Both structures influence joint nutrition, inflammation, and healing responses. iv.-**Ligaments and Menisci**: finally, a very important tissue in OCDs are the ligaments which belong to the connective tissues and serve to stabilise the joint, preventing excessive movement. Further, the menisci enhance load distribution and cushioning. So far, microfracture, autologous chondrocyte implantation (ACI), and osteochondral allograft transplantation are the common clinically available treatments alternatives aiming to restore damaged tissue but often fall short. For instance, microfracture stimulates fibrocartilage formation, but it lacks the mechanical properties of native hyaline cartilage. Conversely, invasive treatments such as ACI require in most cases two surgical procedures and may result in hypertrophy. Also, allografts face donor scarcity and immune rejection risks. The urgency for alternatives OCDs management lies in developing cutting-edge therapies that overcomes all these limitations.

In this context, the last decades, researchers have been exploring novel biomaterials, cell-free scaffolds, and tissue engineering strategies. These approaches pursue mimicking the native extracellular matrix, promoting endogenous cell recruitment, and optimizing material properties, in order to improve the existing osteochondral defect management. These alternatives hold the promise of improved patient outcomes, enhanced joint function, and a new era in regenerative medicine. Then again, promising alternative includes but they are not limited to: i.- Biomaterial-based approaches exploring novel biomaterials (natural polymers, synthetic scaffolds, hydrogels) that mimic the extracellular matrix (ECM) and promote cell attachment, proliferation, and differentiation. Indeed, these materials aim to enhance tissue regeneration and provide a stable platform for chondrocyte growth. These scaffolds are also including in the therapies named cell-free scaffolds. Often, such materials are loaded with bioactive molecules as Growth Factors (TGF-β, BMPs, and FGFs), to offer an alternative to cell-based therapies. Thus, these scaffolds provide a conducive microenvironment for endogenous cell recruitment and differentiation. More recently, bioprinting and tissue engineering approaches showed very promising results to manage OCDs. As a matter of fact, 3D bioprinting allows precise fabrication of osteochondral constructs with spatially organized layers. Thus, medical and researchers have been combining chondrocytes, mesenchymal stem cells (MSCs), and bioinks to create functional tissue-engineered grafts. Finally, advanced techniques such as imaging and modeling tools, including but not limited to MRI, micro-CT, X-rays enable non-invasive monitoring of tissue repair. Also, computational models simulating mechanical loading, fluid flow, and nutrient transport within the defect site had shown its enormous advantages to provide useful information for the management of OCDs.

The OCDs contribute to significant economic and social costs globally. Actually, expenses include diagnostic imaging, surgical interventions, rehabilitation, and long-term follow-up. This is more dramatic in low/middle income countries/regions. Also, a loss of productivity due to joint dysfunction further compounds the societal impact. In addition, Quality of Life (QoF) deterioration would be promoted by untreated or inadequately managed OCDs. Such deficient OCDs management accompanied by pain, limited mobility, and compromised joint function affect daily activities, work, and leisure, leading to reduced QoF.

(INCLUDE HERE DATA % Europe, Worldwide)

The goal of a tissue engineering approach is to repair a joint defect and restore its function to delay or eliminate the need for a joint replacement. Treatments applying tissue engineering methods have been established and are promising for the treatment of small osteochondral defects. In this approach, the use of 3D scaffolds (with or without cells) has been used to provide support for tissue growth. Commercially available scaffolds such as ChondroGide (Geistlich Biomaterials, Switzerland), Chondrotissue (BioTissue, Switzerland), Hyalofast (Fidia Advanced Biopolymers, Italy), Chondromimetic (Tigenix NV), MaioRegen (FInceramica), TruFit® BGS Plugs (Smith & Nephew) have been used for the treatment of small cartilage and osteochondral defects (<1.5 cm2). However, no products to date have demonstrated appropriate biomechanical properties required to promote the satisfactory durable regeneration of large osteochondral defects. The main issue with these commercially available osteochondral scaffolds is poor cartilage fill associated with fibrocartilage formation [EUreport].

#§PRJ-OBJ-PO§#

1.2 Methodology #@CON-MET-CM@# #@COM-PLE-CP@#

Insert here text for your proposal

#§CON-MET-CM§# #§COM-PLE-CP§# #§REL-EVA-RE§#

2. Impact #@IMP-ACT-IA@#

2.1 Project's pathways towards impact

Insert here text for your proposal

2.2 Measures to maximise impact - Dissemination, exploitation and communication #@COM-DIS-VIS-CDV@#

The **SHAP3D** project includes a dedicated Work Package totally focused on effectively managing project's communication, outreach and dissemination activities. The primary goal is to ensure broad visibility and recognition of **SHAP3D**'s outcomes and achievements. Transparent disclosure of project results to various stakeholders, including practitioners, local and national governmental authorities, policy makers, scholars, citizen groups, physicians, healthcare professionals, caregivers and the general public will be prioritized. Furthermore, we recognize that each of these stakeholder groups show unique interests in the project, and the consortium's dissemination efforts will be tailor-made to address their specific needs and demands. In addition to targeted approaches, cross-cutting activities to engage both citizens and stakeholders at large will be implemented. This holistic approach will facilitate the further promotion of **SHAP3D**'s results to a matrix of audience, stimulating their interest and enhancing their engagement and understanding. To achieve these objectives, all consortium partners will play a pivotal role in facilitating the exchange of knowledge and ensuring the sustained engagement of each stakeholder group. Our comprehensive communication and dissemination plan encompasses the development and utilization of various channels, including a dedicated website, social media platforms, and traditional media outlets. Within SHAP3D project we are committed on providing open access to scientific publications, publishing regulatory recommendations, and leveraging other mechanisms, as detailed below. **The main dissemination objectives** include:

- Creating awareness and building loyalty through the actively involvement of various stakeholder groups in the project. More specifically, (examples of target groups will be mentioned) include target groups that the proposed solution is addressed to.

- Involving many of the stakeholders with diverse background during the early-stage discussions of SHAP3D's functionalities. This involvement constitutes a key aspect towards supporting the formulation of project requirements, specifications, and identifying potential barriers.

- Disseminating and communicating the fundamental knowledge, methodologies and technologies developed in the project.

To be effective, **SHAP3D**'s dissemination strategy must be clear and specific about the most important and innovative elements of the proposed solution. A targeted strategy will thus be implemented in (DX.X), including the following:

- Developing a distinctive visual identity and branding that will be consistently applied across all project communications.

- Establishing a strong brand presence within the industry through media engagement, participation in conferences, and contributions to reputable journals.

- Building a well-connected network of interest through the cultivation and maintenance of personal relationships, while actively advocating for the project among fellow experts in the field.

- Ensuring a strong digital and physical presence, being visible, contactable, accessible and creative.

The Communication, Outreach, and Dissemination Plan will be designed to reach a diverse range of audiences, providing comprehensive information about **SHAP3D**'s activities. More specifically, it will include a detailed roadmap for implementation, clearly defined objectives, and the identification of responsible partners. The plan's primary goal is to enable all the partners of the consortium to engage with stakeholders at the local, regional, national, and European Union levels in a coordinated and synchronized manner. This approach ensures that the information and messages derived from **SHAP3D** are widely accessible, showcased in a direct and compelling manner too. **The Communication Plan** will be regularly reviewed and adjusted to align with **SHAP3D**'s evolving communication and dissemination objectives. At the same time, it will be constantly updated to incorporate potential new communication tools and target groups that may arise. The **SHAP3D** project will leverage various communication channels in an integrated, cohesive, and innovative way, customizing content and core messages to be totally suitable for the target audience needs.

Collaborative strategies will be employed to further promote the project, encompassing the establishment of a project website and social media profiles. These digital assets will tap into the communication networks of **SHAP3D**'s partners, such as dedicated pages on their websites containing information about the project and links to lead the visitors to the project website and social media profiles. In addition, offline dissemination materials will be created to convey essential outputs to all target groups.

Participatory events will be organized to focus on specific aspects related to different (project target groups). These events will involve representatives from all target groups in order to ensure diverse perspectives and aspects are taken into consideration throughout the project's lifecycle and after the end of it too. The key objective is to stimulate the interest and in turn actively engage the community throughout the project's duration. This collaborative approach will ensure the adoption of results and lessons learned from **SHAP3D**. Planned participatory events will include a series of validation exercises of the participatory inquiry approach using the 4D Cycle of Define, Dream, Design, Deliver (TX.X) and (TX.X) integration planning, 2 deployment, and exploitation workshops for establishing (**SHAP3D**'s Innovative Approach) approach (TX.X), 2 events to raise awareness and jointly ideate novel (Innovative features and uses of NanbiomuS) use cases (TX.X), and 2 multistakeholder workshops to investigate trends and anticipate market movements (TX.X).

SHAP3D's success in achieving its objectives and delivering the anticipated impacts will depend on the effective dissemination of its progress and results. Dissemination of SHAP3D's results will create awareness and transfer knowledge from the project consortium team to the stakeholders and other parties interested in both on national and international level, preparing for and contributing to successful exploitation this way comes.

Thus, our **dissemination activities** have been strategically designed to effectively communicate project progress and findings, while also inviting valuable feedback from a wide array of stakeholders. The consortium is committed to sharing its knowledge and cutting-edge technologies with relevant healthcare organizations, including health professionals, research and academic institutions, innovative SMEs, potential investors, patient associations, and the general public. We have also established mechanisms to actively collect and assimilate feedback. The successful communication of results stemming from our cross-disciplinary investigations, and their promotion to specialists from diverse backgrounds, will greatly enhance the project's impact across a multitude of scientific fields. In addition to our external communication efforts, internal communication among consortium members holds equal importance in promoting the exchange of information, fostering the generation of innovative ideas, and ensuring effective coordination. Our consortium boasts a wealth of expertise spanning adjacent and complementary research fields, uniquely positioning us to drive methodological paradigms in these areas. To further disseminate our results, we will publish them through various channels, including journals, conferences, and events, using green open access methods. **Activities of the dissemination and communication strategy** in order to create awareness to external parties concerning project's results include:

Table X: Dissemination activities

Channels/Tools	How will we do it? SHAP3D approach	Metrics	Target M18	Target M48
Newsletters	**SHAP3D** is committed to raising awareness. We'll publish informative newsletters every 6 months to expand outreach to diverse stakeholders.	No of subscribers	>400	>1200

SHAP3D participatory events	We'll host participatory events to connect stakeholders to our project's outcomes through presentations and hands-on activities. Leveraging our communication channels, we aim to create a ripple effect of positive change and informed collaboration.	No of participants	100	300
SHAP3D dissemination events	**SHAP3D**'s dissemination events connect stakeholders with our findings. Through workshops, webinars, and seminars, we encourage active participation to create a ripple effect of positive change and informed collaboration.	No of participants	150	300
Synergies with other EU projects	We'll collaborate with other projects and networks to enhance awareness, knowledge sharing, and cooperation, ensuring a mutually beneficial approach for all parties involved.	No of projects	1	3
Scientific Publications	Results will be disseminated via **SHAP3D**'s website, presented at events, and submitted to prestigious conferences and journals.	No of publication. No of conferences participated .	8 paper. 4 confe-rences	16 papers. 8 conf-rences
Channels provided by EU	They will adhere to EU Commission guidelines for promoting project results in various online and offline sources, including Horizon Magazine, Research*eu, Project stories, events, newsletters, and more.	No of channels	1	3

Table X: Communication activities

Channels/Tools	How will we do it? SHAP3D approach	Metrics	Target M48
Project website	**SHAP3D** will create and sustain a user-friendly website, not only during the project but also beyond. This website will showcase project results and news to a broad audience. It will use images, videos, and concise English content to convey the project's scope. Additionally, it will prioritize accessibility, adhering to WCAG guidelines for people with disabilities.	No of visits	>3600
Project's social media accounts	Social media is a primary channel for reaching a wide audience. Consortium partners will actively share project updates on Facebook, LinkedIn, Instagram, and ResearchGate.	No of visits	>5000
Dissemination materials distributed (flyers, brochures etc.)	Brochures and flyers that visually simplify complex information about our project will be created, highlighting its essence, key objectives, milestones, and impacts. These will be distributed at conferences, workshops, and events, with digital versions on our project's website.	No of items distributed at events	>1500
Digital and Physical Press	The consortium will engage national newspapers to reach scientific and political audiences by sending regular project updates, aiming to keep the audience informed through digital and physical press.	No of articles	8

Non-Scientific magazines	**SHAP3D** consortium will secure articles posted in non-scientific magazines.	No of general articles	5
Press Releases	To be sent to various media in partner countries, both at the onset of the project and during its runtime. These press releases serve to inform audiences about interim results, achievements, and final outcomes.	Waves of press releases	5
Fairs & EXPOs	Participation to FAIRs & EXPOs, to communicate the work done and engage with target groups.	No of FAIRs and EXPOs	2
Networks, Clusters & Associations	The partners will seek to communicate the results of **SHAP3D** to interested parties in several Networks, Clusters & Associations that are members or have access to. Some of the partners' countries in this consortium are members of different clusters.	Provision of at least one activity report to the Networks/Clusters, Associations related to the project.	1
European Digital Innovation Hub (EDIHs)	The **SHAP3D** consortium will pursue to communicate the generated results to the newly founded EDIHs across Europe, especially those that the partners do have contacts with, or are members, with the intention EDIHs to incorporate part of the results into the services they are providing.	Provision of at least one activity report to the EDIHs related to the project.	1
Video releases	**SHAP3D** will provide video releases of communication character in order to bring the technology closer to the wider public.	No of video releases until and No of viewers.	≥3.000 viewers 4 video releases

The Consortium has the intention and the aspiration to participate in prestigious conferences around the world in order to publish the results and research findings of **SHAP3D**. The publications will concern either proceeding in conferences either paper on high impact factor journals. The Consortium has already sought and spotted potential journals and conferences and periodical that **SHAP3D** can be published as they are summarized on the following table:

*Table X: Conferences, Journals and Periodical **SHAP3D** is intended to be published.*

Conferences, Journals and Periodical	Estimated date/venue	WP
International Journal of Molecular Sciences	2025	
Biomaterials Science (Journal)	2025	
Advanced Healthcare Materials (Juournal)	2026	
Journal of Materials Chemistry B (Journal)	2027	
Annual Conference of the European Society of Biomaterials	2025	
World Biomaterials Congress (WBC)	2026	
ISHA annual meeting	2027	
International Conference on Soft Matter Physics	2026	

2.2.2 Exploitation Strategy

The Exploitation Strategy of the **SHAP3D** is meticulously designed to ensure the effective utilization of the project's outcomes while upholding its sustainability and alignment with market trends, as well as the needs of stakeholders and end-users. Recognizing the paramount importance of strategic exploitation, **SHAP3D** has set in motion a

dedicated Work Package (**WP2**) exclusively focused on dissemination, outreach and exploitation, which will work in a synergistical way with project's dissemination and communication activities. During **T2.3**, the **Exploitation Strategy** will be crafted aiming on disseminating the project's results to various actors identified in our project, (DX.X), governmental authorities, regional and local authorities, medical institutions, physicians, caregivers, healthcare professionals, academia, technology providers, research and technology organizations (RTOs), regulators, and standards development organizations (SDOs), community-based groups, patients associations, business representatives (SMEs and startups), Digital Innovation Hubs (DIHs), and networks. The consortium recognizes the need for a cultural shift towards alternatives treatments of osteochondral defects (OCDs) based on tailored and sustainable 3D bioprinted materials to ensure that stakeholders across the countries involved in the project are made aware of the significance of this through the creation of **SHAP3D**'s (innovative features). Our commitment aligns with the European Research Area's (ERA) third priority of "translating R&I results into the economy."

In this regard, the consortium is dedicated to promoting and capitalizing **SHAP3D** into profitable endeavour, both in terms of community benefits and financial viability. We will actively support the widening of countries and acknowledge the importance of our advanced Member States while leveraging European funds for the successful implementation of our project. As the leader of **WP2, iED**, in collaboration with all project partners, has developed an exploitation methodology tailored to the specific nature and needs of the **SHAP3D** project and consortium. This methodology, as illustrated in **Overall Sustainability and Exploitation Chart**, guarantees the creation of a robust individual and joint exploitation plan as we progress through our 48-month project duration. The details of this strategy are integrated into the tasks and deliverables of **T2.3**, ensuring that the project's goals are met effectively and efficiently.

As the first step, the **Key Exploitable Results (KERs)** generated in **WP3 – WP7** will be identified in order to proceed with the stakeholder engagement and market validation part of which will be the assessment of innovation and business potential of **SHAP3D** exploitation results. In this way, the consortium shall be able to identify the ones with the highest potential in order to become future services and/or products as a whole or partly, to proceed with the strategic reuse of **SHAP3D** aligned with RIS strategies. The next step of building of the **Investment and Action Plan** will be vital for funding the implementation of our project, in order to conclude with **SHAP3D** Exploitation Strategy. The following table summarizes the pathways of KERs:

Table X: Pathways of Key Exploitable Results

KER Name	Exploitation pathway
KER1:	
KER 2:	
KER 3:	
KER 4:	
KER 5:	
KER 6:	
KER 7:	
KER 8:	

2.2.3 Management of IPR protection measures

Effectively capitalizing on research outcomes depends on the meticulous management of intellectual property (IP). Each partner will transparently convey and delineate their business and research priorities to the consortium, culminating in the formulation of distinct exploitation plans. These plans will cover concrete strategies for the utilization and commercialization of the project's results. To ensure the triumph of **SHAP3D**, it is imperative that all project partners reach a consensus on explicit regulations regarding IP ownership, access rights to both background and foreground IP throughout the project's implementation, and the safeguarding of intellectual property rights (IPRs) and confidential information before commencing the execution of the project. Furthermore, the consideration of IP will be integrated at various project stages. We have already addressed the imperative of establishing a comprehensive **Consortium Agreement (CA)** and have dedicated considerable effort to its thorough review in line with key points and requirements.

In the CA preparation phase/negotiation: The preliminary definition of the key points will facilitate the quick establishment of the CA. Emphasizing a paramount focus on IPR protection, the dissemination and sharing of results

will occur only after comprehensive IPR safeguards are in place. This approach ensures that both collective and individual pursuit of market opportunities stemming from **SHAP3D** can be seamlessly facilitated.

During the execution of the project: The project management team is responsible for the monitoring of potentially emerged IPR issues. It is of paramount importance for us to resolve any issues among partners efficiently and constructively. The **T1.6 (WP1)** includes activities on monitoring and resolving these lurking issues to be emerged.

Access Rights to Background and Foreground IP: The Consortium has collectively endorsed granting access to both Background and Foreground IP for the project's execution. Consequently, all partners are collaboratively defining explicit regulations governing access rights and contribution of Background IP within the CA.

Ownership of Results: Foreground IP ownership is attributed to the project partner responsible for its development. Should Foreground IP results from joint efforts with indistinguishable contributions, joint ownership prevails. This also applies to joint inventions, with joint ownership extended to associated patent applications and patents. CA provisions specify the handling of jointly owned Foreground IP, joint inventions, and related matters.

Publication/Dissemination of results: Parties must obtain written consent before publishing another party's foreground or their background. They must also notify all parties at least 30 days before submitting the final version of any planned publication. All project-related scientific articles will be open access, with exceptions subject to coordinator approval and EU project officer validation.

#§COM-DIS-VIS-CDV§#

2.3 Summary

KEY ELEMENT OF THE IMPACT SECTION

SPECIFIC NEEDS

What are the specific needs that triggered this project?

Insert here text for your proposal

TARGET GROUPS

EXPECTED RESULTS

What do you expect to generate b
end of the project?

Insert here text for your proposal

D & E & C MEASURES

What dissemination, exploitation and communication measures will you apply to the results?

Insert here text for your proposal

Who will use or further up-take the results of the project? Who will benefit from the results of the project?

Insert here text for your proposal

#§IMP-ACT-IA§#

OUTCOMES

What change do you expect to see after successful dissemination and exploitation of project results to the target group(s)?

Insert here text for your proposal

IMPACTS

What are the expected wider scientific, economic and societal effects of the project contributing to the expected impacts outlined in the respective destination in the work programme?

Insert here text for your proposal

3. Quality and efficiency of the implementation #@QUA-LIT-QL@# #@WRK-PLA-WP@#

3.1 Work plan and resources

Insert here text for your proposal

3.2 Capacity of participants and consortium as a whole #@CON-SOR-CS@# #@PRJ-MGT-PM@#

Insert here text for your proposal

#§CON-SOR-CS§# #§PRJ-MGT-PM§#

Tables for section 3.1

Table 3.1a: List of work packages

Work package No	Work Package Title	Lead Participant No	Lead Participant Short Name	Person-Months	Start Month	End month
WP1	Project Management	1	UCAM-ES			
WP2	Dissemination, Communication & Exploitation	13	IED-GR			
WP3	Sustainable Raw Material Synthesis and Characterization	8	ACIB-AT			
WP4	Architecting Multilayered 3D Bioprinted Scaffolds for OCD	3	IPCB-IT			
WP5	From Lab to Pilot - Advancing Biofactory and Bioproducts Clinically Scalable	4	UP-IT			
WP6	*in vitro* laboratory validation of 3D bio-printed multilayer scaffolds technology	5	IBIB-PL			
WP7	*in vivo* laboratory validation of 3D bio-printed multilayer scaffolds technology (TRL 5-6)	15	MASA-MK			
WP8	Regulatory Landscape Assessment & Stakeholder Engagement Plan	1	UCAM-ES			

Work Package / Task No.	WP Title, Objectives and Description (type of activity/TRL)/Task Title and Description	Start Month	End Month	Partner(*)
WP1	Title: Project Management Objectives: To establish specific actions for the managment of the project	1	48	UCAM-ES
T1.1	*Project management and coordination*			All partners
T1.2	*Resource management, meetings and project reporting*			All partners
T1.3	*Quality and Risk Management*			All partners
T1.4	*Data Management Plan*			UCAM-ES, IPCB-IT
T1.5	*Ethics and Bioethics Management Plan*			NIOM-PL? MASA-MK? CLUSTER? OAFI-ES?
T1.6	*IPR Management Plan*			UCAM-ES, CLUSTER? OAFI-ES?
WP2	Title: Dissemination, Communication & Exploitation Objectives: To establish specific actions for the dissemintion, communication & exploitation of the project	1	48	IED-GR
T2.1	*Communication and Dissemination Plan*			IED-GR
T2.2	*Communication and Dissemination Activities*			All partners
T2.3	*Exploitation Strategy and Business Plan*			IED-GR
T2.4	*Organization of Workshops, Exhibitions, Conferences and Events*			IED-GR
WP3	Title: Sustainable Raw Material Synthesis and Characterization Objectives: To produce and characterize bioactive molecules and biopolymeric matrices, favoring green routes	1	36	ACIB-AT
T3.1	*Fabrication of Bioactive Molecules (BAM), Essential Oils (EO)*			IPCB-IT, USFQ-EC, ACIB-AT
T3.2	*Fabrication of bioFunctional Nano Particles (NP)*			IPCB-IT
T3.3	*Formulation of bioFunctional Cyclodextrin Inclusion Complex (CIC)*			TPHARM-BE
T3.4	*Fabrication of enzyme-PHB grafted biopolymer*			Reto-AT
T3.5	*Synthesis of cellulose with controlled biodegradation rate (CCB)*			USFQ-EC
T3.6	*Physico Chemical Characterization - BAM, EO, NP, CIC and CCB and Biopolymers*			IPCB-IT, USFQ-EC, TPHARM-BE, Reto-AT, ACIB-AT
WP4	Title: Architecting Multilayered 3D Bioprinted Scaffolds for OCD Objectives: Production and physico chemical characterization of biopolimer via green routes, promoting circular economy	6	42	IPCB-IT
T4.1	*Development of bio-ink and 3D Bio-printing scaffolds*	Who with experience demonstrated in bioprinting?		ACIB-AT, IPCB-IT, UCAM-ES, IGVP-DE, IGB-DE
T4.2	*Development of bioFunctional fiber-mats by Electrospinning*			ACIB-AT, IPCB-IT, MASA-MK
T4.3	*Development of bioFunctional membranes by phase inversion*			IPCB-IT, IEM-IT
T4.4	*Development of multilayered scaffolds by combining 3D bio-printing with advanced techniques*			ACIB-AT, IPCB-IT, UCAM-ES, IGVP-DE, IGB-DE
T4.5	*Tailored post-processing surface functionalization*			ACIB-AT, UCAM-ES, IGB-DE, IGVP-DE, IEM-IT
T4.6	*Bioprinted-based Scaffolds Physico Chemical Characterization*			UP-IT, IEM-IT
WP5	Title: From Lab to Pilot - Advancing Biofactory and Bioproducts Clinically Scalable Objectives: Integrating GMP-Conform Bio-Printing and Bioproduct Development Clinically Scalable Products			UP-IT
T5.1	*Totally cleanable bioprinter customization (NIAPSW)*			UP-IT, IME M-CNR
T5.2	*Improving 3D bioprinting equipment (Biofactory desing)*			UP-IT
T5.3	*Biofactory implementation and clean room/RABS validation*			UP-IT, IME M-CNR
T5.4	*Clinically scalable bioprinted scaffolds development*			UP-IT, IME M-CNR
T5.7	*Injury shape modeling (from patient computer tomography)*			UP-IT
T5.8	*Bioprinting of multi-layered scaffold with injury shape*			UP-IT
WP6	Title: *in vitro* laboratory validation of 3D bio-printed multilayer scaffolds technology Objectives: To validate cutting-edge technology in its relevant *in vitro* environment (TRL5-6) and develop imaging and modeling tools to optimize processes	12	42	IBIB-PL
T6.1	*Cell culture with (MSCs and Chondrocyte), Microbiological culture, protein adhesion, mineralization, bioactivity, biodegradation*			UCAM-ES
T6.2	*hiPSC cell culture, differentiation, confocal microscopy, SEM, NMR spectroscopy - cell response*			IBIB-PL
T6.3	*Scaffold cells colonization dynamics using real time microscopy and fluorescent probes, Hystology - Imaging*			UP-IT
T6.4	*In-vitro cytotoxicological tests of Biofactory Products conform to GMP environment validation*			UP-IT
T6.5	*Using modelization to evaluate 3D bioprinted scaffolds interaction with cells*			Cell-PT
WP7	Title: *in vivo* laboratory validation of 3D bio-printed multilayer scaffolds technology Objectives: To validate cutting-edge technology in its relevant *in vivo* environment through implantation on animal models (TRL5-6)	12	45	CMU-MK
T7.1	*Implantation protocol development with animal models*			NIOM-PL, CMU-MK, UCT-MK
T7.2	*in vivo imaging and Micro CT analysis*			NIOM-PL, CMU-MK
T7.3	*Histological and Histomorphometric studies*			NIOM-PL, CMU-MK
T7.4	*in vivo* biocompatibility of biofactory Products conform to GMP environment validation			UP-IT
T7.5	*Optimizing Clinical Trials, Protect and Improve Animal Welfare Through 3D Modelling*			Cell-PT
WP8	Title: Regulatory Landscape Assessment & Stakeholder Engagement Plan Objectives: To establish specific actions for the Regulatory Landscape Assessment & Stakeholder Engagement Plan	1	48	UCAM-ES
T8.1	*Guidelines for policy audit and identification of key concepts and policy options*			UCAM-ES
T8.2	*Identification and audit of existing policies:*			OAFI-ES, UCAM-ES
T8.3	*Identification and establishing of contacts with national, European and international regulatory authorities*			UCAM-ES
T8.4	*Patient Engagement, Education & Focus Group*	H-MK?		OAFI-ES, UCAM-ES
T8.5	*Stakeholder mapping & Engagement strategy plan*	H-MK?		OAFI-ES, UCAM-ES
T8.6	*Policy roadmap and policy design toolkit*	H-MK?		OAFI-ES, UCAM-ES

Table 3.1b: Work package description

For each work package:

Work package number	WP1
Work package title	Project Management

Objectives

- To ensure the efficient oversight of **SHAP3D**, daily management and monitoring of the overall progress through a detailed and transparent **Project Management and Coordination Plan**;
- To develop and implement streamlined progress monitoring procedures to track project advancements and milestones, ensuring that **SHAP3D**'s activities are aligned with the approved work plan and fostering effective implementation;
- To boost transparent communication, through facilitating regular meetings, project document distribution, and reporting to the European Commission. Also, to establish standardized protocols for project documentation in order to strengthen consistency and accessibility;
- To overwatch the distribution of **SHAP3D**'s budget, ensuring accurate allocation and compliance with the requirements of the financial reporting and creating a collaborative environment for efficient project management, diminishing administrative complexity and waste of resources;
- To implement monitoring procedures of potential IPR issues emerged during the project lifecycle and after, and to actively intervene and resolve them through an efficient and constructive way;

Description of work

T1.1 Project management and coordination (M1 – M48). Lead: UCAM-ES. Participants: All partners. This task concerns the overseeing of day-to-day operations, monitoring of the progress achieved, regular meetings, the distribution of project documents, communication and reporting to EC. Streamlined management, progress monitoring, and implementation protocols will be delineated in the **SHAP3D** Project Handbook. A structured process will guarantee the efficient and effective execution of project activities in accordance with the work plan. Administrative management will overwatch overall progress reports, deadlines, and resource allocation, while financial management will manage budget distribution and reporting too. In order to further enhance project management, mitigating administrative burden and resource loss a shared workplace will be created. In addition, the project management team has a critical role in monitoring potentially arising IPR issues, with a loyal commitment to efficiently and constructively resolving them if this need appears on the way. This task will also lead to a **Project Management and Coordination Plan** that will be accompanied the project through its lifecycle.

T1.2. Resource management, meetings and project reporting (M6 – M48). Lead: UCAM-ES. Participants: All partners. This task concerns the financial, human, and technical resources optimization to ensure the effective execution of the project. Project reporting includes progress monitoring, data analysis, stakeholder communication, and compliance reporting to keep all sides informed and ensure adherence to Consortium Agreement (CA) requirements. This task is of paramount importance because it concerns the achieving of **SHAP3D**'s objectives on organizing and leading project meetings. It also covers scheduling, planning agendas, facilitating discussions, and ensuring effective communication among consortium partners and individual members. Last but not least, efficient meeting management and leadership are crucial in order to maintain collaboration, addressing project issues, and fostering a fruitful work environment.

T1.3 Quality and Risk Management (M6 – M42). Lead: UCAM-ES. Participants: All partners. This task concerns the insurance of quality control across all of project's stages. It also involves refining KPIs, quality checks on the deliverables by consortium members, the Quality Manager, and potentially the Steering Board before the final EC submission. In addition, it establishes continuous risk management, including technical, financial, and administrative risks potentially emerged during project's lifecycle, with a focus on contingency plans. Risk assessments after each project stage prompt corrective actions, such as reporting deviations to the Management Board, implementing contingency measures, drafting additional plans if needed, and communicating outcomes to project members. In case that severe issues arise, the Project Coordinator will

consult the Project Officer and seek EC's approval for the solutions that will be proposed.

T1.4 Data Management Plan (M6 – M48). Lead: UCAM-ES. Participants: UCAM-ES, IPCB-IT. SHAP3D is totally dedicated on compliment with personal and sensitive data protection and ethical regulations as well. **SHAPE**'s **Data Management Plan (DMP)** will be continuously updated and in alignment with the FAIR principles outlined by European Commission (EC). More specifically, the DMP will specify data generation, utilization, accessibility, and preservation. **SHAP3D**'s approach ensures General Data Protection Regulation (GDPR)-compliant data processing and adherence to international and national regulations, including the EC's Ethics Guidelines for Big Data.

T1.5 Ethics and Bioethics Management Plan (M6-M18). Lead: X. Participants: UCAM-ES, XXXX-PL-MK?. During this task, an **Ethical Management Plan (EMP)** will be created. More specifically, ethical considerations will be addressed by creating ethics guidelines within the EMP, overseen by an Ethics Officer. These guidelines will deal with ethical concerns emerging from stakeholder involvement in all of the stages of the project. External legal and ethical experts will be engaged through our Steering Board. **SHAP3D**'s holistic approach ensures the adherence with EU ethical and bioethical laws and directives.

T1.6 IPR Management Plan (M12-M24). Lead: UCAM-ES. Participants: UCAM-ES, XXXX-IPCB?. SHAPE's IPR Management Plan is a strategic framework for identifying, protecting, and leveraging intellectual property of the project. More specifically, it establishes ownership guidelines, confidentiality measures, and a patent strategy. The plan addresses commercialization through licensing and outlines publication policies to balance dissemination with protection. Monitoring and enforcement measures are in place, along with an emphasis on education and training for project team members.

Work package number	WP2
Work package title	Dissemination, Communication & Exploitation

Objectives

- To enhance the visibility, stimulating the interest and raising awareness concerning **SHAP3D**'s activities, results and core messages through a detailed **Dissemination and Communication Plan**;
- To contribute to the long-term and sustainable engagement of the general public, scholars, healthcare professionals and relevant stakeholders strengthening the awareness of the need to design and implement XXXXXX;
- To ensure the implementation of Dissemination and Communication activities according to the plan and if needed to proactively intervene ensuring the success of each activity;
- To design the exploitation and business plan for the results of the project, including Business Models and Go-to-market strategy;
- To organize workshops, events and conferences.

Description of work

T2.1. Communication and Dissemination Plan (M1-M6). Lead: iED-GR. Participants: All partners. A **Dissemination and Communication Plan** will be drafted in order to target and outreach with tailormade information the targeted audiences. The Plan will address the following aspects: i) Creation of a unique visual identity and the respective core message of **SHAP3D**, ii) Identify communication and dissemination targets on EU, national, regional and local level, as well as the appropriate and suitable tools and channels to diffuse the information and reach the audience, iii) set the communication and promotional tools, the roadmap for dissemination campaign events (workshops, conferences, exhibitions, webinars etc.), the responsibilities and the role of each partner concerning communication and dissemination activities. iv) Last but not least, communication and dissemination activities will be continuously monitored and evaluated by the WP leader and the Project Coordinator and where needed the Plan will be reviewed and updated.

T2.2. Communication and Dissemination Activities (M1-M48). Lead: iED-GR. Participants: All partners. In this task, all the activities related to communication and dissemination performed during the project will be reported. The WP leader (iED-GR) and the Project Coordinator will be the responsible to review

the activities according to the established objectives

T2.3. Exploitation Strategy and Business Plan (M18-M48). Lead: iED-GR. Participants: All partners. This task focuses on designing a dynamic and scalable exploitation strategy and will introduce a lean exploitation and dynamic commercialization along with the principles that are related to **SHAP3D** products and the respective exploitation activities. The exploitation strategy will be continuously updated to prove the overall value of **SHAP3D**'s efforts and set further guidance. During this task, it will be defined the post project exploitation efforts and activities in order to facilitate sustainability and ensure that ideas, concepts and insights are captured and examined in terms of exploitation potential. Also, a **business plan** will be designed considering IPR, SWOT analysis and business potential for project's future pathways (partners GMP?).

T2.4. Organization of Workshops, Exhibitions, Conferences and Events (M18-M48). Lead: iED-GR. Participants: All partners. This task aims to create a dynamic platform for knowledge exchange and collaboration within the scientific, business and social communities. This comprehensive and holistic approach includes: i) workshops and interactive sessions led by professionals, fostering skill development and hands-on experience in cutting-edge technologies, ii) exhibitions that aim on showcasing **SHAP3D**'s outcomes, prototypes, and advancements, providing a visual representation of the project's impact, iii) conferences, that aim on hosting thought leaders, researchers, and professionals to present and discuss groundbreaking research, innovations, and industry trends in the fields of Health and Technology, iv) events, including networking sessions, roundtable discussions, and social gatherings to facilitate meaningful connections and collaborations among project team members, stakeholders, and external partners, v) to support and further promote publications in high impact factor journals through the participation of **SHAP3D** in conferences (National, EU and international non-EU). This approach proves the commitment to knowledge dissemination, fostering collaboration, and creating a vibrant ecosystem for advancements in the field that **SHAP3D** belongs to.

For each work package:

Work package number	WP3
Work package title	Sustainable Raw Material Synthesis and Characterization

Objectives

Description of work

For each work package:

Work package number	WP4
Work package title	Architecting Multilayered 3D Bioprinted Scaffolds for OCD

Objectives

Description of work

For each work package:

Work package number	WP5
Work package title	From Lab to Pilot - Advancing Biofactory and Bioproducts Clinically Scalable

Objectives

Description of work **T8.1. xxxxxx (M18-M48). Lead: iED-GR. Participants: All partners.** This task

For each work package:

Work package number	WP6
Work package title	*in vitro* laboratory validation of 3D bio-printed multilayer scaffolds technology

Objectives

Description of work

For each work package:

Work package number	WP7
Work package title	*in vivo* laboratory validation of 3D bio-printed multilayer scaffolds technology

Objectives

Description of work

For each work package:

Work package number	WP8
Work package title	Regulatory Landscape Assessment & Stakeholder Engagement Plan

Objectives

- To establish specific actions for the regulatory landscape assessment related to using cutting edge technologies such as Bio-printing of living cells for regenerative medicine
- To establish specific actions for the regulatory landscape assessment of tailored and sustainable multilayered biomaterials as viable treatment alternatives for osteochondral defects (OCDs)
- To evaluate and interpret the existing policy gaps, inconsistencies and inefficiencies of existing policies and regulations at local, national and international (EU and Non-EU) level from a holistic approach
- To develop an approach and detailed methodology for policy audit and policy formulation that is appropriate for supporting the design of future policies and regulatory framework;
- To establish an achievable and updated Stakeholder Engagement Plan

Description of work

T8.1. Guidelines for policy audit and identification of key concepts and policy options (M1-M12). Lead: UCAM-ES. Participants: UCAM-ES, xx. This task aims to develop guidelines for assessing existing policies and identifying key concepts including: i.- **Policy Audit Framework**: It will be meticulously designed a framework for auditing existing policies related to the use of biomaterial as alternative treatment of OCDs. This involves assessing the effectiveness, relevance, and coherence of current policies. But also, identify gaps, inconsistencies, and areas for improvements. Critically assessing the policy landscape would facilitate more informed decision-making. ii.- **Identification of Key Concepts**. These concepts will be crucial to deep dive into the intricacies of policies design. We will identify and define key terms, principles, and fundamental ideas that underpin effective policy formulation. iii.- **Policy options exploration**: Different policy options will be assessed including but not limited to: Amendments (proposing modifications to existing policies), New Approaches (introducing innovative policy frameworks, Collaboration Strategies (exploring partnerships with stakeholders), Risk Mitigation Measures (addressing potential challenges). All these policy option will be explored to create a robust menu of policy choices, each tailored to specific contexts and objectives. iv.- **Holistic Impact Assessment:** We will assess the potential impact of each policy option across various dimensions including social (how does it affect different groups and communities?), Economic (what are the financial implications?), Environmental (considerations for sustainability) and Ethical and Legal (alignment with principles and regulations).

T8.2. Identification and audit of existing policies: (M6-M18). Lead: UCAM-ES. Participants: UCAM-ES, xx.. This task pursues to investigate and evaluate relevant policies. Firstly, a compilation an inventory will be performed in order to identify existing policies at national, European, and international levels. Second, the assessment of interactions between existing policies, to understand how policies interact and also to identify current gaps will be carried out. Third, it will be evaluated current policies by conducting an audit, analyzing outcomes, aiming to propose improvements. For the abovementioned activities, it would be crucial to collaborate with experts and communities and thus engage stakeholders. Our goal is to shape a robust regulatory landscape that aligns with evolving needs and scientific advancements.

T8.3. Identification and establishing of contacts with national, European and international regulatory authorities: (M18-M42). Lead: UCAM-ES. Participants: UCAM-ES, xx... In our endeavour to advance in alternatives treatments to osteochondral diseases research, we embark on a critical task: identifying and establishing contacts with regulatory authorities. Our comprehensive approach spans national, European, and international levels. First, we meticulously compile a list of relevant regulatory bodies, including national competent authorities within individual countries, the European Medicines Agency (EMA), and global entities like the World Health Organization (WHO). Armed with this knowledge, we proactively reach out to these authorities. Our purpose is multifaceted: seeking regulatory guidance, exchanging vital information, exploring collaboration opportunities, and ensuring timely patient access to quality-assured medicines. By strategically

engaging with these stakeholders, we aim to enhance transparency, efficiency, and patient safety in the regulatory landscape.

T8.4. Patient Engagement, Education (PEE) & Focus Group (PFG) (M24-M42). Lead: OAFI-ES. Participants: OAFI-ES, xx... The PEE task aims to educate the community about osteochondral diseases (OCD) in a comprehensive manner. Specifically, we focus on disseminating knowledge about potential treatments, associated benefits, and inherent risks. Our approach encompasses diverse styles and formats, meticulously tailored for different audiences, including but not limited to: i. - Development a user-friendly website information hub (WIH). ii.- Production of web-based debates and discussion iii.- Promoting as essential activities, the participation of the scientific and clinical community to well established congresses and conferences as those specified in table XX. iv.- Engage the community through public talks, events, science communications, patient and citizen-directed workshops and school visits to highlight the importance of ongoing research and to obtain information and knowledge about the priorities of this community; v.- Dissemination through social media and TV/Radio all these activities will be organized synchronically with **WP2**. For its part, the PFG with Osteochondral Defects (OCD) holds immense value. It allows us to understand the factors influencing their decision-making, including self-management strategies, needs, and expectations. By understanding the patient's perspective, we enhance interest and acceptance among potential users of the alternative therapeutic procedure proposed by **SHAP3D** project. The selection process for focus group participants will consider their clinical history and willingness to be engaged in the study. We will conduct these focus groups in two representative European countries: Spain and XXX., in which **SHAP3D** consortium has established partners and facilities to carry out the study. This methodology also unveils crucial social impact information related to OCDs patients. Finally, this data would be crucial in future medical solutions and shed light on the patient engagement, public awareness, centered trial design, cultural adaptability and impact on different social groups. Finally, analyzing the social aspects shared by these stakeholders will guide us toward achieving a meaningful and effective social impact for the therapy's future application.

T8.5. Stakeholder Mapping (SHM) & Engagement Strategy Plan (ESP) (M18-M48). Lead: OAFI-ES. Participants: OAFI-ES, all partners. The SHM task aims to actively engage various stakeholders in joint health, including physicians, physiotherapists, orthopedists, psychologists, neurologists, fitness professionals, medical and allied healthcare experts, policymakers, patient associations, and health authorities. By involving all these agents, we ensure alignment with patient needs, such as rapid recovery, healing, social well-being (including work, sports, and socialization), and overall quality of life (QoL). A comprehensive **Stakeholder Map** will be created, encompassing individuals, groups, and organizations potentially impacted by project activities. Our goal is to identify their needs, priorities, and concerns related to the project and its outcomes. The entire consortium will actively participate in this task. Additionally, we will profile and map stakeholders across different European regions to develop a holistic overview. The predefined stakeholder groups include but is not limited to: i.- Healthcare Professional, ii.- Healthcare Public & Private Entities, iii.- Healthcare Regulators, Policymakers, and Administration, iv.- Patients affected by Osteochondral Defects (OCDs). As far as the ESP is concerned, in this task the **Engagement Strategy Plan** will be elaborated in order to achieve an understanding of all the stakeholder groups. For this reason, different engagement strategies will be settled depending on the stakeholder's groups (i.e., Communication in social media, assistance to technical workshops, events or fairs, direct contact with members of these stakeholder groups among others).

T8.6. Policy roadmap and policy design toolkit (M24-M48). Lead: UCAM-ES. Participants: UCAM-ES, xx. This task aims to create a roadmap for policy implementation and design a toolkit to support. The task of creating a robust policy roadmap and a comprehensive policy design toolkit is crucial for the successful implementation of **SHAP3D**. The policy roadmap will outline the strategic steps required to navigate the complex landscape of regulations, guidelines, and stakeholder engagement. It will identify key milestones, policy influencers, and potential challenges. Simultaneously, the policy design toolkit will serve as a practical resource for policymakers, providing clear guidelines, best practices, and customizable templates. By combining these two elements, we aim to facilitate the adoption of innovative and sustainable approaches in the field of Innovative bio-printing technologies of living cells for tailored biomaterials as alternative treatments to osteochondral defects (OCDs). Thus, our ambitious **SHAP3D** project pursues the development of a robust policy roadmap and a comprehensive policy design toolkit.

Table 3.1c: List of Deliverables (R = document,report; O = Others (software, prototype, Data); PU = Public; SEN: Sensitive)

Number	Deliverable name	Short description	Work package number	Short name of lead participant	Type	Dissemination level	Delivery date (in months)
D1.1	Project Management Plan	A comprehensive project management plan.	**WP1**	**UCAM-ES**	**R**	**SEN**	**6**
D1.2	Resource management and project reporting	Financial and technical resources report, ensuring transparent progress reporting.	**WP1**	**UCAM-ES**	**R**	**PU**	**24, 48**
D1.3	Quality and Risk Management Plan	Stakeholder Identification map. Quality and Risk Management Plan, KPIs, mitigation measures and prompt actions.	**WP1**	**UCAM-ES**	**R**	**PU**	**12**
D1.4	Data Management Plan	Data collection on research inquiry and Data Management Plan. Resource Management Plan.	**WP1**	**UCAM-ES**	**O**	**PU**	**36, 48**
D1.5	Ethics Management Plan	Ethical and Bioethical concerns considered leading to an Ethics Management Plan.	**WP1**	**UCAM-ES**	**R**	**SEN**	**18**
D1.6	IPR Managment Plan	Guidelines for property ownership and commercialization.	**WP1**	**UCAM-ES**	**R**	**SEN**	**12**
D2.1	Dissemination and communication plan	Plan to reach diverse audiences and promote the brand message	**WP2**	**iED-GR**	**R**	**SEN**	**6**
D2.2	Dissemination & Communication activities report	Report of the Communication and Dissemination activities during the project.	**WP2**	**iED-GR**	**R**	**PU**	**24, 48**
D8.1	Guidelines for policy audit	Report on the guidelines for assessing existing policies and identifying key concepts	**WP8**	**UCAM-ES**	**R**	**PU**	**12**
D8.2	Plan to identificate and audit of existing policies	Report on the current policies	**WP8**	**UCAM-ES**	**R**	**PU**	**12**
D8.3	Plan to contact and interact with Regulatory	Report with the contacts with national, European and international regulatory authorities	**WP8**	**UCAM-ES**	**R**	**SEN**	**24**

	Authorities						
D8.4	Plan with Stakeholder Mapping	Report with the Stakeholder Mapping & Plan to Engagement Strategy to reach a broad audience	**WP8**	**OAFI-ES**	**R**	**SEN**	**30, 48**
D8.5	Plan for Patient Engagement and Focus Group	Report with the activities relate to Patient Engagement, Education, and the Focus Group results	**WP8**	**OAFI-ES**	**R**	**SEN**	**24, 42**
D8.6	Policy Roadmap Guidelines	Report of the policy road map	**WP8**	**UCAM-ES**	**R**	**PU**	**36, 48**

Table 3.1d: List of milestones

Milestone number	Milestone name	Related work package(s)	Due date (in month)	Means of verification

Table 3.1e: Critical risks for implementation #@RSK-MGT-RM@#

Description of risk (indicate level of (i) likelihood, and (ii) severity: Low/Medium/High)	Work package(s) involved	Proposed risk-mitigation measures

#§RSK-MGT-RM§#

Table 3.1f: Summary of staff effort

	WP1	WP2	WP3	WP4	WP5	WP6	WP7	WP8	Total Person-Months per Participant
01/UCAM-ES									
02/OAFI-ES									
03/CNR-IT									
04/UP-IT									
05/IBIB-PL									

06/NIOM-PL									
07/TPHARM-BE									
08/ACIB-AT									
09/Keto-AT									
10/CELL-PT									
11/IGVP-DE									
12/IGV-DE									
13/iED-GR									
14/UCT-MK									
15/MASA-MK									
16/CMU-MK									
17/USFQ-EC									
Total Person Months									

Table 3.1g: 'Subcontracting costs' items

Participant Number/Short Name		
	Cost (€)	**Description of tasks and justification**
Subcontracting		

Table 3.1h: 'Purchase costs' items (travel and subsistence, equipment and other goods, works and services)

Participant Number/Short Name		
	Cost (€)	**Justification**
Travel and subsistence		
Equipment		
Other goods, works and services		
Remaining purchase costs (<15% of pers. Costs)		
Total		

Table 3.1i: 'Other costs categories' items (e.g. internally invoiced goods and services)

Participant Number/Short Name		
	Cost (€)	**Justification**

Internally invoiced goods and services		
…		

Table 3.1j: 'In-kind contributions' provided by third parties

Participant Number/Short Name			
Third party name	**Category**	**Cost (€)**	**Justification**
	Select between Seconded personnel Travel and subsistence Equipment Other goods, works and services Internally invoiced goods and services		

#§QUA-LIT-QL§# #§WRK-PLA-WP§#

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА ИЗДАВАЧКА ДЕЈНОСТ

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет одржа состанок на ден **05.03.2024** година, **преку средствата за електронска комуникација (e-mail)** и произнесувајќи се по точките од дневниот ред, го донесе следниов извештај кој го доставува до членовите на ННС:

1. ***Формирање на рецензентска комисија за:***

а) Учебник со наслов: **„Мускулоскелетни тумори-практичен пристап во дијагнозата и третманот“** за студентите на студиската програма по општа медицина од авторите: проф.д-р Милан Самарџиски, проф.д-р Игор Стојковски, н.сор.д-р Ненад Атанасов, насл.доц.д-р Антонио Гавриловски, насл.доц.д-р Нерон Поповски, д-р Александар Трајановски, д-р Вилијам Велковски, д-р Теодора Тодорова, д-р Станислав Рајковиќ, д-р Никола Богосављевиќ и доц.д-р Никола Граматниковски, Катедра за ортопедија.

Се предлага комисија во состав:

1. **Проф.д-р Ѓорѓи Зафироски**
2. **Проф.д-р Славица Костадинова Куновска**

б) Учебник со наслов: **„Педијатриска анестезиологија“** од авторот н.сов.д-р Билјана Ширгоска, Катедра за анестезиологија со реанимација.

Се предлага комисија во состав:

1. **Проф.д-р Јасминка Нанчева**
2. **Проф.д-р Јане Нетковски**

в) Учебно помагало со наслов: **„Практикум по имунологија за инженери по медицинско лабораториска дијагностика“** од авторите: проф.д-р Мери Киријас, проф.д-р Александар Петличковски, проф.д-р Дејан Трајков, н.сов.д-р Анита Христова Димчева, ас.д-р Теодора Брњарчевска Блажевска, ас.д-р Горјан Милановски и ас.д-р Тамара Савевска, Катедра за имунологија.

Се предлага комисија во состав:

1. **Проф.д-р Јасмина Плунцевиќ Глигоровска**
2. **Проф.д-р Маја Јурхар Павлова**

2. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на учебникот „**Мултидисциплинарен практичен пристап во дијагноза и терапија на остеосарком“** во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на печатениот учебник „**Мултидисциплинарен практичен пристап во дијагноза и терапија на остеосарком“** во издание на Медицинскиот факултет во Скопје **од 1.200,00 денари.**

3. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на „**Општа хирургија за студентите по дентална медицина“** во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на печатениот учебник „**Општа хирургија за студентите по дентална медицина“**во издание на Медицинскиот факултет во Скопје **од 1.920,00 денари.**

4. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на „**Практикум за клиничка радиологија 1 (практикум за студенти по општа медицина и студенти по стоматологија“** во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на печатениот „**Практикум за клиничка радиологија 1 (практикум за студенти по општа медицина и студенти по стоматологија“** во издание на Медицинскиот факултет во Скопје **од 510,00 денари.**

5. Донесување на Одлука за печатење на рецензирани учебници/учебни помагала:

Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да донесе одлука за печатење на следните учебници/учебни помагала:

1. Учебно помагало со наслов: „**Практикум за клиничка радиологија 1 (практикум за студенти по општа медицина и студенти по стоматологија“** од авторите: проф.д-р Надица Митревска, проф.д-р Елизабета Стојовска Јовановска, проф.д-р Маја Јакимовска Димитровска, доц.д-р Петар Јаневски, ас.д-р Вјолца Алији, ас.д-р Соња Николова, ас.д-р Димитар Вељановски, и коавтори: ас. д-р Дејан Даскалов, ас.д-р Милкица Пашовска, ас.д-р Маша Костова и ас.д-р Кристина Димитријевиќ, од Катедрата за радиологија **во тираж од 200 примероци.**

2. Учебникот со наслов: „**Основи на кинезиологија“** од авторите: проф.д-р Ериета Николиќ Димитрова, проф.д-р Валентина Коевска, проф.д-р Билјана Митревска, доц.д-р Цветанка Ѓеракароска Савевска и доц.д-р Марија Гоцевска, за студентите на студиската програма за стручни дипломирани физиотерапевти од Катедрата за физикална медицина и рехабилитација **во тираж од 200 примероци.**

3. Монографија со наслов: „**Витамини и нивна практична примена“** од авторите: в.н.сор.д-р Драгица Зенделовска, в.н.сор.д-р Марија Петрушевска, проф.д-р Круме Јаќовски, в.н.сор.д-р Калина Ѓорѓиевска, насл.вонр.проф.д-р Кристина Павловска и в.н.сор. д-р Емилија Атанасовска, од Катедрата за фармакологија со токсикологија **во тираж од 100 примероци.**

3. Монографија со наслов: „**Судско-медицинска експертиза на рани нанесени со врвест и сечивен дел на механичко средство“** од авторот: проф.д-р Александар Станков, од Катедрата за судска медицина **во тираж од 50 примероци.**

Претседател на
Одборот за издавачка дејност
Проф. д-р Људмила Ефремовска, с.р.