

Република Македонија
Универзитет „Св.Кирил и Методиј“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Бр.02-1767/1
Дата 13.04.2018 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 64 од Законот за високото образование и член 61 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, **СВИКУВАМ** **Х** редовна седница на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, на ден **18.04.2018** година (**среда**) со почеток во **12:00 часот** во просториите на Амфитеатарот во деканатот на Факултетот со следниов

Д Н Е В Е Н Р Е Д

1. Усвојување на записникот од IX седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 20.02.2018 година.
2. Соопштенија од деканот.
3. Донесување на Одлука за формирање на Одбор на Центарот за континуирана медицинска едукација по предлог на Деканатската управа на Факултетот.
4. Донесување на Одлука за формирање на Совет на студиска програма за трет циклус на студии-докторски студии по медицина по предлог на Деканатската управа на Факултетот.
5. Донесување на Одлука за формирање на Совет на студиска програма за трет циклус на студии-докторски студии по јавно здравство по предлог на Деканатската управа на Факултетот.
6. Извештаи по рецензии.
 - а) Извештај од комисијата за рецензија на ракописот „Практикум анатомија 2 за студентите по општа медицина“ од авторите: проф.д-р Марија Папазова, проф.д-р Ники Матвеева, проф.д-р Јулија Живадиновиќ, доц.д-р Биљана Зафирова, н.сор. д-р Елизабета Чадиковска, н.сор.д-р Билјана Бојациева-Стојаноска, н.сор.д-р Аце Додевски и ас.д-р Билјана Трпковска, Билтен на УКИМ бр. 1164 од 1.03.2018 година, стр. 58-66.

б) Извештај од комисијата за рецензија на ракописот „Практикум по анатомија“ за студентите од Факултетот за физичко образование, спорт и здравје од авторите: н.сор. д-р Елизабета Чадиќовска, н.сор.д-р Билјана Бојациева-Стојаноска, н.сор.д-р Аце Додевски и ас.д-р Билјана Трпковска, Билтен на УКИМ бр. 1166 од 02.04.2018 година, стр. 267-272.

в) Извештај од комисијата за оцена на магистерски труд за:

1. Д-р Весна Миташова на тема: “Односот на докторите специјалисти по анестезија и интензивно лекување кон потребата од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во Република Македонија“.

2. Д-р Љупчо Донеv на тема: „Компаративна студија, фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти “.

г) Извештаи од комисији за оцена на пријавена тема за изработка на докторски дисертации по медицина од докторанти на Школата за докторски студии при УКИМ (позитивните извештаи на рецензентските комисији за оцена на подобност на тема за поднесок на докторски студии за следните кандидати се едногласно прифатени од Советот на студиска програма од третиот циклус докторски студии) за:

1. Д-р Анета Сима на тема: “Евалуација на ризик фактори за ендометријална патологија во перименопауза и нивна асоцијација со кардиоваскуларен морбититет”.

2. Д-р Менка Лазареска на тема: „Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми“.

3. Д-р Мимоза Исмаили на тема: "Correlation of central corneal thickness measurement to abnormalities of refraction".

4. Д-р Александар Савески на тема: „Избор на најоптимален хируршки третман кај пациенти со скршеница на вратот на бутната коска“.

5. Д-р Сотир Николовски на тема: „Пресметување на феталната тежина со употреба на дводимензионален и тродимензионален ултразвук“.

6. Д-р Корнелија Трајкова на тема: „Вагинален микробиом кај женска популација во репродуктивен период“.

д) Извештаи од комисији за оцена на докторски дисертации по медицина од докторанти на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Ристо Симеонов на тема: „Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст“ Билтен на УКИМ бр. 1163 од 15.02.2018 година, стр. 62-70.

2. Д-р Наташа Најдановска Алулоска на тема: „Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр. 228-239.

3. Д-р Владимир Јоксимовиќ на тема: „Ризик-фактори асоцирани со појава на рани постоперативни компликации кај пациенти со Кророва болест“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр. 240-254.

4. Д-р Тони Ристески на тема: „Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена

конвенционална техника за третман на индиректни ингвинални хернии кај деца“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр.255-266.

5. Д-р Наташа Шекеринов на тема: „Ефектот од интравитреалната примена на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр. 267-278.

6. Д-р Игор Алулоски на тема: „Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр.279-293.

7. Д-р Борислав Кондов на тема: „Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на КИ67 и ХЕР-2 позитивност врз позитивитет на „сентинел“ лимфна жлезда („жлезда стражар“) кај пациенти со ран малигном на дојка“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр. 294-306.

8. Д-р Тед Трајчески на тема: „Компарација на безбедноста и ефикасноста на бесполимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при перкутани коронарни интервенции“ Билтен на УКИМ бр. 1165 од 15.03.2018 година, стр. 307-317.

9. Д-р Весна Петреска Дуковска на тема: „Аденотонзилотомија наспроти класична тонзилоаденоидектомија во решавање на горноопструктивниот синдром кај деца евалуирани со полисомнограф“ Билтен на УКИМ бр. 1166 од 02.04.2018 година, стр. 273-282.

10. Д-р Иво Каев на тема: „Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија“ Билтен на УКИМ бр. 1166 од 02.04.2018 година, стр. 283-292.

11. Д-р Наталија Ангелкова на тема: „Прогностичка важност на 6-минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза“ Билтен на УКИМ бр. 1166 од 02.04.2018 година, стр. 293-305.

12. Д-р Елена Јовановска Јанева на тема: „Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата во дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма“ Билтен на УКИМ бр. 1166 од 02.04.2018 година, стр. 306-319.

13. Д-р Звездана Петронијевиќ на тема: „Возраста и коморбидитетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување“ Билтен на УКИМ бр. 1166 од 02.04.2018 година, стр. 320-330.

г) Извештај од комисијата за оцена на магистерски труд по јавно здравство за:

1. Дипл. економист Снежана Велјаноска на тема: „Оценка на квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај детската и средношколската популација на територија на град Охрид“.

е) Извештај од комисијата за оцена на подобност на тема за изработка на магистерски труд по јавно здравство за:

1 Дипл. Санитар. инспектор Тања Божинова Ристова на тема: „Анализа на состојбата на здравствениот систем во поглед на задоволството на здравствените работници“.

2. Дипломиран инженер-нутриционист Ангелка Јанкуловска на тема: „Анализа на причините за намалување на опфатот со МРП вакцината на територија на општина Битола во периодот 2013-2017“.

7. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиуми и комисији

- Кадровски одбор
- Наставен одбор
- Научен одбор
- Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина
- Наставно-научен колегиум за постдипломски студии
- Одбор за меѓународна соработка
- Наставно-научен колегиум по јавно здравство
- Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство
- Одбор за издавачка дејност

8. Избори по билтени

Избор во наставно-научни, научни и насловни звања и асистенти-докторанди на Медицинскиот факултет, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Билтен бр. 1163 од 15.02.2018 година, Билтен бр. 1165 од 15.03.2018 година и Билтен бр. 1166 од 02.04.2018 година.

I. *Избор по билтен бр. 1163*

а) Избор на асистенти-докторанди по предметот хирургија врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Никола Брзанов, д-р Ристо Тодоров, д-р Биљана Цветановска Илиевска, д-р Биљана Андоновска, д-р Панче Караѓозов, д-р Славица Шуперлиска, д-р Наталија Цоклеска, д-р Игор Филдишевски и д-р Неџати Јакупи (*предложени за избор*) стр. 36-49.

б) Избор на асистент-докторанд по предметот трансфузиологија врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Елена Ристовска (*предложена за избор*) стр. 50-51.

в) Избор на асистент-докторанд по предметот педијатрија врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Марија Нешковска Шуменковска (*предложена за избор*) стр. 52-61.

II. *Избор по билтен бр. 1165*

а) Избор на доцент во наставно-научните области: инфектологија и тропски и карантински заболувања врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Марија Цветановска (*предложена за избор*), а д-р Сања Петрушевска Маринковиќ *не е предложена* за избор стр. 19-51.

б) Избор на научен соработник во научните области: инфектологија и тропски и карантински заболувања врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Марија Цветановска (*предложена за избор*), а д-р Сања Петрушевска Маринковиќ *не е предложена* за избор стр. 52-82.

в) Избор на насловни доценти во наставно-научните области: фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија врз основа на рецензијата, а по пријава на асистент-докторанд д-р Кристина Павловска и асистент-докторанд Огнен Петровски (*предложени за избор*), стр. 83-115.

г) Избор на доцент во наставно-научната област анатомија врз основа на рецензијата, а по пријава на н.сор.д-р Елизабета Чадиковска (*предложена за избор*), стр. 116-152.

д) Избор на доцент во наставно-научната област неврологија врз основа на рецензијата, а по пријава на н.сор.д-р Драгана Петровска Цветковска (*предложена за избор*), стр. 153-167.

ѓ) Избор на доцент во наставно-научните области: биохемија (медицинска хемија) и клиничка биохемија врз основа на рецензијата, а по пријава на асистент-докторанд д-р Ирена Костовска (*предложена за избор*), стр. 168-184.

е) Избор на асистенти-докторанди по предметот интерна медицина врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Иван Василев, д-р Даниела Буклиоска Илиевска, д-р Марјан Бошев, д-р Ирина Котлар, д-р Александра Татабитовска, д-р Сеад Зејнел, (*предложени за избор*), стр. 185-219.

ж) Избор на асистенти-докторанди по предметот гинекологија и акушерство врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Ана Коцевска и д-р Весна Чибишева Чалоска, (*предложени за избор*), стр. 220-227.

III. Избор по билтен бр. 1166

а) Избор на насловен доцент во наставно-научните области: анестезиологија, анестезиологија и реанимација и здравствена нега: врз основа на рецензијата, а по пријава на асистент-докторанд д-р Марија Јовановски Срцева (*предложена за избор*), а ас.д-р Александра Пановска Петрушева и асистент-докторанд д-р Вања Џамбазовска Трајковска *не се предложени за избор*, стр. 147-251.

б) Избор на асистенти-докторанди по предметот патологија врз основа на рецензијата, а по пријава на помл.ас.д-р Комина Селим, (*предложен за избор*), стр. 252-266.

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



Декан

Проф. д-р Соња Топузовска

З А П И С Н И К

Од одржана **IX** редовна седница на ден **20.02.2018** година, на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет-Скопје, со почеток во 12 часот во просториите на Амфитеатарот во деканатот.

Присутни членови на седницата: Соња Топузовска, Розалинда Попова Јовановска, Бети Зафирова Ивановска, Игор Кафтанциев, Златко Јаковски, Марија Крстевска, Марија Папазова, Јулија Живадиновиќ, Биљана Зафирова, Даница Лабудовиќ, Невена Костовска, Бети Дејанова, Весела Малеска Ивановска, Слободан Николиќ, Милена Петровска, Елена Трајковска Докиќ, Ана Кафтанциева, Јасмина Тројачанец, Круме Јаковски, Дејан Трајков, Билјана Таушанова, Моме Спасовски, Билјана Јанеска, Александар Станков, Вејамин Мајсторов, Ана Угринска, Елизабета Стојовска Јовановска, Климе Горески, Соња Генадиева Ставриќ, Горица Брешковска, Љубица Георгиевска Исмаил, Силвана Јованова, Марјан Бошевски, Викторија Чалоска Иванова, Магдалена Генадиева Димитрова, Калина Старделова, Гоце Спасовски, Даниела Чапароска, Оливер Каранфилски, Оливера Стојчева Танева, Ирена Кафециска, Ката Мартинова, Розана Кацарска, Стојка Нацева Фуштиќ, Велибор Тасиќ, Филип Дума, Ирена Кондова Топузовска, Гордана Китева Тренчевска, Наталија Долненец Банева, Снежана Смичкоска, Боро Цонов, Симон Трпески, Владимир Мирчевски, Елизабета Мирчевска Жоговска, Горан Кондов, Александар Караѓозов, Миле Петровски, Анастасика Попоска, Весна Димовска Јорданова, Јане Нетковски, Глигор Тофоски, Марија Хаџи Лега, Мирјана Шошолчева, Андријан Карталов, Ериета Николиќ Димитрова, Александар Петличковски, Катарина Ставриќ, Томислав Станковски, *студенти:* Нита Зеќири, Симона Тренчевска, Нина Караџинова, Кристијан Павловски, Матеа Јовановска, Јован Стамболиев, Димитар Стевчев, Онур Дика.

Најавени отсуства на седницата: Јасна Богданска, Елида Митевска, Татјана Миленковиќ, Ѓулшен Селим, Емилија Влашки, Аспазија Софијанова, Звонко Миленковиќ, Сашо Стојчев, Весна Гривчева Пановска, Сотир Ставридис, Јордан Минов, студент: Ернест Никочевиќ, Марио Петрески.

Отсутни членови на седницата: Лилјана Спасевска, Весна Јаневска, Оливија Васкова, Драган Даниловски, Верица Попоска, Михаил Груневски, Надица Митреска, Антони Новотни, Марија Ралева, Бранислав Стефановски, Сузана Николовска, Сашко Јовев, Христијан Костов, Владо Јаневски, Драгослав Младеновиќ, Милан Самарџиски, Никола Николовски, Горан Димитров, Драган Ѓорѓев, Миленка Благоевска, *студенти:* Стефан Василевски, Никола Божиновски.

Деканот констатира дека во моментот има потребно мнозинство членови на ННС за полноважно одлучување.

ННС едногласно го прифати предложениот дневен ред.

Деканот истакна дека согласно член 63 став 1,2,3 и 4 од Законот за високо образование и член 54 став 1 и став 3 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, за 1, 3 и 4 точка од дневниот ред е потребно обично мнозинство (50%+1 од вкупниот број членови на ННС), а за точка 5 потребно е присуство од 2/3 наставници членови на Наставно-научниот совет.

Одлуките за сите точки се донесуваат со мнозинство гласови од присутните.

На седницата одржана на 20.02.2018 година беа присутни 76 членови на ННС.

Матријалите за седницата на членовите на ННС им беа доставени на 15.02.2018 година.

ННС започна со работа по следниов

ДНЕВЕН РЕД

1. Усвојување на записникот од VIII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 28.12.2017 година.

2. Соопштенија од деканот.

3. Извештаи по рецензии.

а) Извештај од комисијата за оцена на докторска дисертација за:

1. Д-р Рада Грубовиќ на тема: „Анализа на факторите кои влијаат на мобилизацијата и харвестирањето на хематопоетските периферни матични клетки и квалитетот на графот“ Билтен на УКИМ бр. 1160 од 29.12.2017 година, стр. 52-58.

б) Извештаи од комисији за оцена на пријавена тема за изработка на докторски дисертации по медицина од докторанти на Школата за докторски студии при УКИМ (позитивните извештаи на рецензентските комисији за оцена на подобност на тема за поднесок на докторски студии за следните кандидати се едногласно прифатени од Советот на студиска програма од третиот циклус докторски студии) за:

1. Д-р Алије Кека-Силај на тема: " Асоцијации меѓу прекумерната тежина и дебелината со дефицит на витамин Д кај деца од училишна возраст на Косово".

2. Д-р Христина Брешковска на тема: „Евалуација на ефикасноста на Хипербарната кислородна терапија врз заздравување на хронични рани и врз хроничната инфламација“.

3. Д-р Марија Гоцевска на тема: „Споредба на терапевските ефекти на високо-интензивниот ласер и на ултразвукот кај пациенти со хронична лумбална болка“.

4. Д-р Христиан Дума на тема: „Компаративна евалуација на солзен менискус со предно-сегментна оптичка кохерентна томографија и квантитативен тест Ширмер 2“.

5. Д-р Силвија Дума на тема: „Корелација помеѓу дермоскопските подтипови на активирани невуси и анатомската регија, возраст и фототипот на кожата“.

6. Д-р Ирена Костадинова Петрова на тема: „Постмортално одредување на староста на крвните подливи“.

7. Д-р Татјана Бајрактарова-Прошева на тема: „Метаболичен синдром како ризик фактор за прогресија на хронична бубрежна болест“.

в) Извештај од комисијата за оцена на докторска дисертација по медицина од докторанти на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Драге Дабески на тема „Асоцијација помеѓу вирусните онкопротеини Е6 и Е7, бактериската вагиноза и сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката“ Билтен на УКИМ бр. 1159 од 15.12.2017 година, стр. 95-106.

2. Д-р Ирена Андонова на тема: „Влијание на нарушената орална флора и пародонтална болест кај мајката, врз некои акушерски исходи“ Билтен на УКИМ бр. 1160 од 29.12.2017 година, стр. 40-51.

3. Д-р Мерал Реџеџи на тема: „Нискомолекуларен хепарин со или без аспириин во превенција на матернални и перинатални компликации кај ризична бременост“ Билтен на УКИМ бр. 1160 од 29.12.2017 година, стр. 59-69.

4. Д-р Невена Маневска на тема: „Значењето на 99mTc-MIBI ткивната перфузиона сцинтиграфија на долните екстремитети во дијагностика на периферна артериска болест кај пациенти со дијабетес мелитус“ Билтен на УКИМ бр. 1161 од 15.01.2018 година, стр. 46-60.

5. Д-р Илир Хасани на тема: „Евалуација на резултати од примена на оперативна техника на минимално инвазивна остеосинтеза со заклучна плочка во решавање на фрактури на дистална тибиа“ Билтен на УКИМ бр. 1162 од 01.02.2018 година, стр. 58-68.

6. Д-р Дева Петрова на тема: „Елективна конформална радиотерапија надополнета со сегментни полиња наспроти конформална радиотерапија со тангенцијални полиња кај пациенти со рак на дојка“ Билтен на УКИМ бр. 1162 од 01.02.2018 година, стр. 69-80.

7. Д-р Иванка Караѓозова на тема: „Електрокардиографскиот запис како индикатор на степенот на тренираноста кај спортисти во Република Македонија: значајноста на електрокардиографскиот скрининг во превенцијата и детекцијата на патолошки промени на срцето кај спортисти“ Билтен на УКИМ бр. 1162 од 01.02.2018 година, стр. 81-87.

г) *Извештај од комисијата за оцена на магистерски труд по јавно здравство за:*

1. Д-р Светлана Поповска Кљусева на тема: „Знаења и практики на студентите на медицински науки на јавно-здравствените аспекти на кардиоваскуларните заболувања“.

д) *Извештај од комисијата за оцена на подобност на тема за изработка на магистерски труд по јавно здравство за:*

1. Д-р Игор Мерџаноски на тема: „Конзервативен и оперативен третман на фрактура на дистален радиус-некои јавно здравствени аспекти“.

2. Дипл.психолог Елида Бихорац под наслов: „Мотивација за работа и задоволство од работата кај наставници во основните училишта“.

ѓ) *Извештај од комисијата за оцена на подобност на тема за изработка на докторска дисертација по јавно здравство за:*

1. Д-р стоматолог Наташа Павловска на тема: „Дентален туризам-можности, капацитети, искуства и предизвици во Р.Македонија“

4. Извештаи од одбори, наставно-научни колегииуми и комисии

- Кадровски одбор
- Научен одбор
- Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина
- Наставно-научен колегииум за постдипломски студии
- Одбор за специјализации и супспецијализации
- Одбор за меѓународна соработка
- Наставно-научен колегииум по јавно здравство
- Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство
- Одбор за издавачка дејност

5. Избори по билтени

Избор во наставно-научни и научни звања и асистенти-докторанди на Медицинскиот факултет, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Билтен бр. 1160 од 29.12.2017 година, Билтен бр. 1162 од 01.02.2018 година.

Ад-1. Усвојување на записникот од VIII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 28.12.2017 година.

ННС едногласно го усвои записникот од VIII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 28.12.2017 година.

Ад-2. Соопштениеја од деканот.

2.1. Деканот го извести Наставно-научниот совет дека Сенатот на УКИМ во Скопје на седницата одржана на ден 09.01.2018 година изврши избор на два редовни професори и 2 научни советници, а тоа се: проф.д-р Јордан Минов, проф. д-р Бранислав Стефановски, н.сов.д-р Деска Димитријевска и н.сов.д-р Нико Берќаровски.

Ад-3. Извештаи по рецензии.

ННС едногласно ги усвои извештајот од комисијата за оцена на докторска дисертација, извештајот од комисијата за оцена на пријавена тема за изработка на докторски дисертации по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ, извештајот од комисијата за оцена на докторски дисертации по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ, извештај од комисијата за оцена на магистерски труд по јавно здравство, извештај од комисијата за оцена на подобност на тема за изработка на магистерски труд по јавно здравство и извештај од комисијата за оцена на подобност на тема за изработка на докторска дисертација по јавно здравство.

Ад-4. Извештаи од одбори, наставно-научни колегииуми и комисии

Кадровски одбор

Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржал состанок на **13.02.2018** година.

1. Предлагање на рецензентски комисии по распишаниот конкурс од факултетот за избор во наставно-научни, научни и насловни звања и асистенти докторанди, а по предлог од катедрите.

ННС ги усвои следните рецензентски комисии:

Конкурс објавен на 23.01.2018 година во дневните весници „Нова Македонија“, „Вечер и „Коха“ од Медицински факултет во Скопје.

I. ОНКОЛОГИЈА СО РАДИОТЕРАПИЈА

- 1 наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научната област:

- онкологија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Снежана Смичкоска
2. Проф.д-р Велентина Крстевска
3. Проф.д-р Светлана Антевска

Пријавен кандидат: доц.д-р Симонида Црвенкова.

Пријавената кандидатка доц.д-р Симонида Црвенкова поднесе барање до Кадровскиот одбор број 02-635/2 од 08.02.2018 година, за изземнање на сите членови од предложената рецензентска комисија. Членовите на Кадровскиот одбор го разгледаа барањето и дискутираа по истото. Бидејќи немаше предлог на друга комисија, членовите на Кадровскиот одбор со 20 гласа „ЗА“ и 4 „ВОЗДРЖАНИ“ ја изгласаа погоренаведената комисија предложена од катедрата за онкологија со радиотерапија.

II. АНАТОМИЈА

- 1 наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научната област:

- анатомија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Марија Папазова
2. Проф.д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
3. Проф.д-р Ники Матвеева

Пријавен кандидат: н.сop.д-р Елизабета Чадиковска.

III. ПЕДИЈАТРИЈА

- 1 лице во сите научни звања во научните области:

- педијатрија и
- детски болести со нега на болно и здраво дете.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Стојка Нацева Фуштик

2. Проф.д-р Марина Крстевска Константинова
 3. Доц.д-р Аспазија Софијанова
 4. Доц.д-р Татјана Јаковска
 5. Доц.д-р Билјана Чонеска Јованова
- Пријавен кандидат: д-р Христина Манџуковска.

IV. ОФТАЛМОЛОГИЈА

- 1 лице во насловно звање во наставно-научната област:
- офталмологија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Весна Димовска Јорданова
2. Про.д-р Милена Голубовиќ Арсовска
3. Проф.д-р Магдалена Антова Велевска
4. Проф.д-р Милица Ивановска
5. Проф.д-р Снежана Бошњаковска

Пријавени кандидати: д-р Каролина Блажевска Бужаровска, помл.ас.д-р Беќим Татеши, д-р Весна Челева Марковска и д-р Галина Димитрова.

V. ФАРМАКОЛОГИЈА СО ТОКСИКОЛОГИЈА

- 2 лица во насловно звање во наставно-научните области:
- фармакологија,
- токсикологија и
- клиничка фармакологија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Никола Лабачевски
2. Проф.д-р Маја Сланинка Мицевска
3. Проф.д-р Трајан Балканов

Пријавени кандидати: асистент-докторанд Кристина Павловска и асистент-докторанд Огнен Петровски.

VI. БИОХЕМИЈА И КЛИНИЧКА БИОХЕМИЈА

- 1 наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научните области:
- биохемија (медицинска хемија) и
- клиничка биохемија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Даница Лабудовиќ
2. Проф.д-р Светлана Цековска
3. Проф.д-р Катерина Тошеска Трајковска

Пријавен кандидат: асистент-докторанд Ирена Костовска.

VII. АНЕСТЕЗИОЛОГИЈА СО РЕАНИМАЦИЈА

- 1 лице во насловно звање во наставно-научните области:
- анестезиологија,
- анестезиологија и реанимација и
- здравствена нега.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Мирјана Шошолчева
2. Проф.д-р Билјана Кузмановска
3. Проф.д-р Андријан Карталов

Пријавени кандидати: асистент-докторанд д-р Марија Јовановски Срцева, асистент-докторанд д-р Вања Џамбазовска Трајковска, ас.д-р Александра Пановска Петрушева и ас.д-р Весна Дурнев.

VIII. НЕВРОЛОГИЈА

- 1 наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научната област:

- неврологија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Наталија Дилненец Банева
2. Проф.д-р Гордана Китева Тренчевска
3. Проф.д-р Игор Петров
4. Проф.д-р Марија Ралева
5. Проф.д-р Бети Зафирова Ивановска

Пријавен кандидат: н.сop.д-р Драгана Петровска Цветковска.

- 1 лице во сите научни звања во научната област:

- неврологија.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Дијана Никодијевиќ
2. Проф.д-р Анита Арсовска
3. Проф.д-р Игор Петров
4. Доц.д-р Емилија Цветковска
5. Проф.д-р Сашо Панов

Пријавен кандидат: помл.ас.д-р Иван Барбов.

IX. ПАТОЛОГИЈА

- 1 асистент-докторанд.

се формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Лилјана Спасевска
2. Проф.д-р Гордана Петрушевска
3. Проф.д-р Весна Јаневска

Пријавен кандидат: помл.ас.д-р Комина Селим.

Конкурс објавен на 07.12.2017 година во дневните весници „Утрински весник“, „Дневник“ и „Коха“ од Медицински факултет во Скопје.

- Во врска со објавениот конкурс за избор на 1 наставник во сите наставно-научни звања, во наставно-научните области: Интерна медицина и токсикологија на VIII редовна седница на ННС одржана на 28.12.2017 година беше формирана рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Даниела Чапароска
2. Проф.д-р Цветанка Божиновска
3. Проф.д-р Љубица Шутуркова
4. Проф.д-р Билјана Бауер Петровска
5. Проф.д-р Гордана Пемовска

По писмен пат од Рецензентската комисија се откажа проф.д-р Цветанка Божиновска.

Врз основа на одлука од Координативното тело на Катедрата за интерна медицина предложен е нов член во Рецензентската комисија, и тоа на местото на проф.д-р Цветанка Божиновска – проф.д-р Оливера Стојчева Танева.

На тој начин за избор на 1 наставник во сите наставно-научни звања, во наставно-научните области: Интерна медицина и токсикологија се формира рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Даниела Чапароска
2. Проф.д-р Љубица Шутуркова
3. Проф.д-р Билјана Бауер Петровска

4. Проф.д-р Гордана Пемовска
5. Проф.д-р Оливера Стојчева Танева

2. Донесување на Одлука за распишување на конкурс за нови места за избор во наставно-научни и научни звања и асистенти-докторанди по барање од катедрите.

Катедрите ги доставија следните барања кои Кадровскиот одбор ги разгледа и му предлага на Наставно-научниот совет да донесе Одлука за распишување на Конкурс:

Ред.бр.	Катедра	Предлози	По систематизација	Фактичка состојба
1.	Офталмологија	2 лица во насловно звање	2 наставници 1 научен соработник	2 наставници 1 научен соработник
2.	За стручни предмети од ТСС по логопедија	1 лице во наставно-научно звање	2 наставници	0

Од катедрата за анестезиологија со реанимација беше доставено барање за распишување на место за избор на 1 (еден) наставник во сите наставно-научни звања. Согласно Одлуката за организација, систематизација и опис на работите и работните задачи (работни места) на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ - Медицински факултет во Скопје катедрата за анестезиологија со реанимација има 4 места за наставници и во моментот на катедрата има избрани 4 наставници. Согласно наведеното барањето беше одбиено.

3. Донесување на одлуки за давање согласност за вршење на високообразовна дејност на факултети при УКИМ во Скопје, по дадена согласност од катедрите.

Природно-математичкиот, Факултетот за земјоделски науки и храна и Филозофскиот факултет сите при УКИМ во Скопје доставија барања за ангажирање на лица избрани во звања од нашиот факултет да обавуваат високообразовна дејност на нивниот факултет.

По изјаснувањето на катедрата за овие барања и дадената согласност од катедрата се утврди следнава листа и тоа:

Табела 1

**АНГАЖИРАЊЕ НА НАСТАВНИЦИ ВО УЧЕБНАТА 2017/2018 ГОДИНА
НА ДРУГИ ФАКУЛТЕТИ ВО РАМКИТЕ НА УКИМ**

Ред.б р.	Предмет	Ангажман на факултетите во рамките на УКИМ	Наставник
1.	Генски мутации кај вродени и наследни болести (4 кредита) за изготвување и акредитација на студиска програма по биологија, модул молекуларна биологија од трет циклус на студии.	Природно-математички факултет –Скопје.	Проф.д-р Мирјана Кочова Проф.д-р Елена Шукарова Ангеловска
2.	За повторна акредитација на студиската програма Анимална Биотехнологија на втор циклус едногодишни и двегодишни студии на Факултетот за земјоделски	Факултетот за земјоделски науки и храна Скопје	

	науки и храна Скопје, за наставата на предметната програма <i>Патогеност, патогенеза и имунологија.</i>		Проф.д-р Милена Петровска
3.	Предметот <i>Дијагностика и рехабилитација на монокуларниот и бинокуларниот вид</i> за повторна акредитација на студиската програма на прв циклус студии Специјална едукација и рехабилитација.	Филозофски факултет-Скопје	Проф.д-р Весна Димовска Јорданова

ННС да им даде согласност на горенаведените наставници да обавуваат високообразовна дејност на други Факултети во рамките на УКИМ.

4. Разгледување на барања за одобрување на отсуство за наставници и соработници врз основа на дадена согласност од институциите каде што се вработени и катедрите.

- проф.д-р Смиља Туцарова Горгова вработена во ЈЗУ Универзитетска клиника за пластична и реконструктивна хирургија - Скопје, поднесе барање за одобрување на неплатено отсуство сметано од 04.03.2018 до 04.06.2018 година, поради лични и семејни причини, патување во САД.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за хирургија и од ЈЗУ Универзитетска Клиника за пластична и реконструктивна хирургија - Скопје.

ННС даде согласност за ова неплатено отсуство согласно ЗВО и Статутот на УКИМ.

- проф.д-р Горан Петровски вработен во ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања - Скопје, поднесе барање за одобрување на неплатено отсуство во период од една година започнувајќи од 23.01.2018 до 23.01.2019 година, поради стручно и научно усовршување, со ангажман на научно истражувачките проекти: „Understanding the molecular mechanisms of diabetes mellitus“ и „The triple interaction Diet-Microbiome-Epigenome in type 1 diabetic children,“ како главен ко-истражувач и на проектот „Remote Health Care Monitoring in Type 1 Diabetes Patients using insulin pump and glucose sensors“ како главен истражувач.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за семејна медицина, и од ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања - Скопје.

ННС даде согласност за ова неплатено отсуство согласно ЗВО и Статутот на УКИМ.

- проф.д-р Ѓорѓи Јота вработен во ЈЗУ Универзитетска клиника за дигестивна хирургија во Скопје, поднесе барање за одобрување на платено отсуство сметано од 01.02.2018 до 31.07.2018 година, поради стручен престој, учество во научен проект-пилот за студија “Comprehensive study on lower urinary tract symptoms, sexual function and quality of life in aging male in the era of transitional medicine (RESUME)”, во Форде, Хорделанд, Универзитет во Берген Норвешка.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за хирургија, и од ЈЗУ Универзитетска Клиника за дигестивна хирургија - Скопје.

ННС даде согласност за ова платено отсуство согласно ЗВО и Статутот на УКИМ.

ННС едногласно го усвои извештајот од Кадровскиот одбор.

Научен одбор

Научниот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје, одржал седница на ден **14.02.2018** година.

1. ННС Формира комисија за одбрана на докторска дисертација од:

1. Д-р Рада Грубовиќ на тема: „Анализа на факторите кои влијаат на мобилизацијата и харвестирањето на хематопоетските периферни матични клетки и квалитетот на графто“.

Се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Лидија Чевреска
2. Проф. д-р Перко Колевски
3. Проф. д-р Соња Генадиева Ставриќ
4. Проф. д-р Борче Георгиевски
5. Проф. д-р Розалинда Исјановска

ННС едногласно го усвои извештајот од Научниот одбор.

Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина

Советот на студиската програма за Трет циклус-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал седница на ден **14.02.2018** година.

1. ННС Формира комисија за оцена на докторска дисертација од:

- д-р Тед Трајчески на тема: "Компарација на безбедноста и ефикасноста на без-полимерни и полимерни стентови обложени со лек применети при перкутани коронарни интервенции", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Лазар Лазаров,
2. Проф. д-р Драган Даниловски,
3. Н.сов.д-р Борјанка Танева
4. Проф. д-р Марија Вавлукис,
5. Проф. д-р Сади Беџети.

- д-р Иво Каев на тема: "Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Марјан Стојовски,
2. Проф. д-р Силвана Јованова,
3. Проф. д-р Гордана Адамова,
4. Проф. д-р Елизабета Србиновска,
5. Проф. д-р Ѓорѓи Бабушку.

- д-р Борислав Кондов на тема: "Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР-2 позитивност врз позитивитет на „sentinel“ лимфна жлезда („жлезда стражар“), кај пациенти со ран малигном на дојка", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Никола Јанкуловски,
2. Проф. д-р Звонко Миленковиќ,
3. Проф. д-р Зоран Спиоровски,
4. Проф. д-р Даниела Поп Ѓорчева,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Игор Алулоски на тема: "Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Славјанка Попоска,

2. Проф. д-р Гордана Петрушевска,
3. Проф. д-р Јанаки Наумов,
4. Проф. д-р Весна Јаневска,
5. Проф. д-р Глигор Димитров.

- д-р Наташа Најдановска-Алулоска на тема: "Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Велибор Тасиќ,
2. Проф. д-р Гордана Китева-Тренчева,
3. Науч. сов. д-р Снежана Јанчевска
4. Науч. сов. д-р Емилија Шахпазова
5. Проф. д-р Елизабета Зисовска.

- д-р Наталија Ангелкова на тема: "Прогностичка важност на 6 минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Филип Дума,
2. Проф. д-р Мирјана Кочова,
3. Проф. д-р Стојка Нацева-Фуштиќ,
4. Проф. д-р Гордана Китева-Тренчева,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Тони Ристески на тема: "Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни ингвинални хернии кај деца", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Перо Петровски,
2. Проф. д-р Горан Кондов,
3. Проф. д-р Миле Петровски,
4. Проф. д-р Никола Јанкуловски,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Мери Киријас на тема: "Фреквенција на ХЛА хаплотиповите во Република Македонија и нивната улога при трансплантација на матични клетки", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Дејан Трајков,
2. Проф. д-р Соња Генадиева-Ставриќ,
3. Проф. д-р Кочо Димитровски,
4. Проф. д-р Елена Шукарова-Ангеловска,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Елена Јовановска-Јанева на тема: "Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Горица Брешковска,
2. Проф. д-р Магдалена Генадиева-Димитрова,
3. Проф. д-р Дејан Докиќ,
4. Проф. д-р Бисерка Каева-Јовковска,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Владимир Јоксимовиќ на тема: "Ризик фактори асоцирани со појава на рани постоперативни компликации кај пациенти со Кронава болест", се формира комисија во состав:

1. Доц. д-р Светозар Антовиќ,
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски,
3. Проф. д-р Магдалена Генадиева-Димитрова,

4. Проф. д-р Лилјана Спасевска.

5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Звездана Петронијевиќ на тема: "Возраст и коморбидитет како ризик фактори за исходот кај возрасна популација со акутно бубрежно оштетување", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Гоце Спасовски,

2. Науч. сов. д-р Лилјана Тозија,

3. Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил,

4. Проф. д-р Ѓулшен Селим,

5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Вилдана Гога-Чмега на тема: "Complication grade of urinary function following radiation therapy treating pelvic malignancy", се формира а комисија во состав:

1. Акад. проф. д-р Живко Попов,

2. Науч. сов. д-р Лилјана Тозија,

3. Проф. д-р Снежана Смичкоска,

4. Проф. д-р Ѓулшен Селим,

5. Проф. д-р Бицај Цавит.

2. *ННС Формира комисии за оцена на подобност на пријавената тема за изработка на докторска дисертација од:*

- м-р Корнелија Трајкова на тема: "Вагинален микробиом кај женска популација во репродуктивен период", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Милена Петровска,

2. Проф. д-р Гордана Адамова,

3. Проф. д-р Марјан Стојовски.

- д-р Менка Лазареска на тема: "Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Марија Папазова,

2. Проф. д-р Миодраг Врчаковски,

3. Проф. д-р Александар Чапароски.

- д-р Сотир Николовски на тема: "Пресметување на феталната тежина со употреба на дводимензионален и тродимензионален ултразвук", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Јаневска,

2. Доц. д-р Горан Димитров,

3. Доц. д-р Ана Данева.

3. *Извештај од комисија за оцена на докторска дисертација од:*

- д-р Драге Дабески (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1159 од 15.12.2017*) на тема: "Асоцијација помеѓу вирусните онкопротеини Е6 и Е7, бактериска вагиноза и сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Ирена Андонова (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1160 од 29.12.2017*) за на тема: "Влијание на нарушената орална флора и пародонталната болест кај мајката, врз некои акушерски исходи",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Мерал Реџеџи (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1160 од 29.12.2017) на тема: "Нискомолекуларен хепарин со или без аспирин во превенција на матеинални и перинатални компликациии кај ризична бременост",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Невена Маневска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1161 од 15.01.2018) на тема: "Значењето на ^{99m}Tc-MIBI ткивната перфузиона сцинтиграфија на долните екстремитети во дијагностика на периферна артериска болест кај пациенти со дијабетес мелитус",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Илир Хасани (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1162 од 01.02.2018) на тема: "Евалуација на резултати од примена на оперативна техника на минимално инвазивна остеосинтеза со заклучна плочка во решавање на фрактури на дистална тибиа",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Дева Петрова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1162 од 01.02.2018) на тема: "Елективна конформална радиотерапија надополнета со сегментни полиња наспроти конформална радиотерапија со тангенцијални полиња кај пациенти со рак на дојка",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Иванка Караѓозова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1162 од 01.02.2018) на тема: "Електрокардиографскиот запис како индикатор на степенот на тренираност кај спортисти во Република Македонија: значајноста на електрокардиографскиот скрининг во превенцијата и детекцијата на патолошки промени на срцето кај спортисти",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

4. Извештаи од комисиии за оцена на подобноста на пријавената тема за изработка на докторска дисертација од:

- д-р Алије Кека-Силај на тема: "Асоцијации меѓу прекумерната тежина и дебелината со дефицит на витамин Д кај деца од училишна возраст на Косово",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Христина Брешковска на тема: "Евалуација на ефикасноста на хипербарната оксигено терапија врз заздравување на хронични рани и врз хроничната инфламација",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Марија Гоцевска на тема: "Споредба на тераписките ефекти на високоинтензивниот ласер и на ултразвукот кај пациенти со хронична лумбална болка",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Христиан Дума на тема: "Компаративна евалуација на солзен менискус со предно-сегментна оптичка кохерентна томографија и квантитативен тест Ширмер 2",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Силвија Дума на тема: "Корелација помеѓу дермоскопските подтипови на аквирани невуси и анатомската регија, возраст и фототипот на кожата",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Ирена Костадинова-Петрова на тема: "Постмортално одредување на староста на крвните подливи",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Татјана Бајрактарова-Прошева на тема: "Метаболичен синдром како ризик фактор за прогресија на хронична бубрежна болест",

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

5. ННС Формира комисија за одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Драге Дабески (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1159 од 15.12.2017*) на тема: "Асоцијација помеѓу вирусните онкопротеини Е6 и Е7, бактериска вагиноза и сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Марјан Стојовски
2. Проф. д-р Драган Даниловски
3. Проф. д-р Нели Башеска
4. Проф. д-р Весна Антовска
5. Проф. д-р Глигор Димитров

- д-р Ирена Андонова (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1160 од 29.12.2017*) на тема: "Влијание на нарушената орална флора и пародонталната болест кај мајката, врз некои акушерски исходи", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Гордана Адамова
2. Проф. д-р Чедомир Димитровски
3. Проф. д-р Васил Илиев
4. Проф. д-р Милена Петровска
5. Проф. д-р Милка Здравковска

- д-р Мерал Реџеџи (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1160 од 29.12.2017*) на тема: "Нискомолекуларен хепарин со или без аспирин во превенција на матернални и перинатални компликации кај ризична бременост", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Славејко Сапунов
2. Проф. д-р Борче Георгиевски
3. Проф. д-р Миленка Благоевска
4. Проф. д-р Васил Илиев
5. Проф. д-р Невзат Елези

- д-р Невена Маневска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1161 од 15.01.2018) на тема: "Значењето на ^{99m}Tc -MIBI ткивната перфузиона скинтиграфија на долните екстремитети во дијагностика на периферна артериска болест кај пациенти со дијабетес мелитус", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Даниела Поп Ѓорчева
2. Проф. д-р Лидија Тодоровска
3. Проф. д-р Даниела Миладинова
4. Проф. д-р Гордана Пемовска
5. Проф. д-р Андреја Арсовски

- д-р Илир Хасани (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1162 од 01.02.2018) на тема: "Евалуација на резултати од примена на оперативна техника на минимално инвазивна остеосинтеза со заклучна плочка во решавање на фрактури на дистална тибиа", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Игор Кафтандиев
2. Проф. д-р Ѓорѓи Велковски
3. Проф. д-р Илија Тодоров
4. Проф. д-р Милан Самарџиски
5. Проф. д-р Теди Цицвариќ

- д-р Дева Петрова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1162 од 01.02.2018) за на тема: "Елективна конформална радиотерапија надополнета со сегментни полиња наспроти конформална радиотерапија со тангенцијални полиња кај пациенти со рак на дојка", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Светлана Антевска
2. Проф. д-р Снежана Смичкоска
3. Проф. д-р Зоран Спироски
4. Проф. д-р Валентина Крстевска
5. Проф. д-р Андреја Арсовски

- д-р Иванка Караѓозова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1162 од 01.02.2018) на тема: "Електрокардиографскиот запис како индикатор на степенот на тренираност кај спортисти во Република Македонија: значајноста на електрокардиографскиот скрининг во превенцијата и детекцијата на патолошки промени на срцето кај спортисти", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Бети Дејанова
2. Проф. д-р Сунчица Петровска
3. Проф. д-р Љубица Георгиевски-Исмаил
4. Проф. д-р Слободан Николиќ
5. Проф. д-р Милка Здравковска

6. *Одобрени се повеќе мирувања на докторските студии како и една промена на изборен предмет.*

ННС едногласно го усвои извештајот за Советот на студиската програма за Трет циклус-докторски студии по медицина

Наставно-научен колегиум за постдипломски студии

Наставно-научниот колегиум за постдипломски студии на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје одржал седница на ден 14.02.2018 година.

1. *ННС Формира комисија за оценка на магистериуми за следните кандидати:*

а) Д-р Љупчо Донеv на тема : " Компаративна студија, фенталин наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти " се формира комисија во состав:

1. Доц. д-р Атанас Сивевски
2. Проф. д-р Адријан Карталов
3. Проф. д-р Билјана Кузмановска

б) Д-р Весна Миташова на тема: "Односот на докторите специјалисти по анаестезија и интензивно лекување кон потребите од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во Република Македонија" се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска
2. Проф. д-р Мирјана Шошолчева
3. Проф. д-р Билјана Таушанова

2. *ННС Формира комисија за подобност на тема за кандидатот:*

а) Д-р Татјана Стошевска на тема: "Патолошки промени на мозочните структури кај рани прематурни новородени со многу ниска родилна тежина (ултрасонографска студија) " се формира комисија во состав:

1. Доц. д-р Аспазија Софијанова
2. Доц. д-р Соња Бојациева
3. Доц. д-р Ана Данева Марковска

Ментор: Проф. д-р Филип Дума

ННС едногласно го усвои извештајот од Наставно-научниот колегиум за постдипломски студии.

Одбор за специјализации и супспецијализации

Одборот за специјализации и супспецијализации на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржал состанок на **12.02.2018** година.

По однос на предложените точки од дневниот ред, Одборот за специјализации и супспецијализации заведе став:

1. ННС Формира комисији за полагање на специјалистички испит.

ННС ги усвои следните комисији за полагање на специјалистички испит во следните гранки на медицината:

- трауматологија

1.

проф.д-р Славчо Стојменски

проф.д-р Виктор Камиловски

доц.д-р Христијан Костов

За замена проф.д-р Игор Кафтанциев

2.

проф.д-р Игор Кафтанциев

проф.д-р Славчо Стојменски

доц.д-р Симон Трпески

За замена доц.д-р Христијан Костов

- пластична и реконструктивна хирургија

1.

проф.д-р Ѓорѓе Џокиќ

проф.д-р Смиља Туцарова

доц.д-р Елизабета Мирчевска

За замена доц.д-р Боро Џонов

2.

проф.д-р Смиља Туцарова
проф.д-р Ѓорѓе Џокиќ
доц.д-р Боро Џонов
За замена доц.д-р Елизабета Мирчевска

3.

проф.д-р Ѓорѓе Џокиќ
доц.д-р Елизабета Мирчевска
доц.д-р Боро Џонов
За замена проф.д-р Смиља Туцарова

- семејна медицин

1.

проф. д-р Ѓорѓи Божиновски
проф. д-р Владимир Мирчевски
проф. д-р Сузана Николовска

2.

проф-р Розана Кацарска
поф д-р Јане Нетковски
внс. Билјана Герасимовска Китановска

3.

поф.д-р Горан Кондов
поф д-р Димитар Боневски
поф. д-р Гордана Китева Тренчевска

4.

поф. д-р Горица Брешковска
поф. д-р Сузана Николовска
науч.сор.д-р Кадри Хаџихамза

5.

проф. д-р Марина Чакар
проф. д-р Звонко Миленковиќ
внс д-р Билјана Герасимовска Китановска

6.

проф .д-р Гордана Китева Тренчевска
проф. д-р Ирена Кондова Топузовска
проф. д-р.Никола Николовски

7.

проф. д-р Елена Косевска
проф. д-р Тања Миленковиќ
проф. д-р Сузана Николовска

8.

проф д-р Катарина Ставриќ
проф. д-р Снежана Стојковска
науч. сов. д-р Јасминка Нанчева

9.

проф.д-р Катарина Ставриќ
проф. д-р Викторија Вујовиќ
проф.д-р Фимка Тозија

10.

проф. д-р Кате Мартинова
проф. д-р Мирјана Шошолчева
проф д-р Гордана Китева Тренчевска

11.

проф д-р Сузана Николовска
проф д-р Анастасика Попоска
проф д-р Ацо Костовски
12.

проф. д-р Даниела Чапароска
проф. д-р Моме Спасовски
проф. д-р Катарина Ставриќ
13.

проф. д-р Слободан Ристовски
проф.д-р Филип Дума
внс д-р Билјана Герасимовска Китановска
14.

проф.д-р Гордана Китева Тренчевска
проф.д-р Виктор Камиловски
проф. д-р Стојка Фуштиќ
15.

проф. д-р Катарина Ставриќ
внс д-р Билјана Ширгоска
науч.сор.д-р Кадри Хаџихамза
16.

проф. д-р Катарина Ставриќ
проф. д-р Оливер Каранфилски
проф. д-р Ѓорѓи Јота
17.

проф. д-р Катарина Ставриќ
проф. д-р Смиља Туцарова
проф д-р Бранислав Стефановски

- интерна медицина

1.
Проф.д-р. Дејан Докиќ
Проф.д-р. Оливер Каранфилски
Проф.д-р. Силвана Јованова

2.
Проф.д-р. Лазар Лазаров
Проф.д-р. Викторија Чаловска
Проф.д-р. Ѓулшен Селим

3.
Проф.д-р. Ладислава Грчевска
Проф.д-р. Татјана Миленковиќ
Доц.д-р.Христо Пејков

4.
Проф.д-р. Лидија Чевреска
Проф.д-р. Даниела Чапароска
Доц.д-р.Ѓорги Дерибан

5.
Проф.д-р. Снежана Мишевска Перчинкова
Проф.д-р. Соња Генадиева Ставриќ
Доц.д-р.Калина Гривчева Старделова

6.
Проф.д-р. Гордана Пемовска
Проф.д-р. Гоце Спасовски
Проф.д-р.Ирена Кафеџиска

7.

Проф.д-р. Александар Стојановиќ
Проф.д-р. Магдалена Генадиева Димитрова
Доц.д-р.Лидија Мојсоска Поповска

8.

Проф.д-р. Борче Георгиевски
Проф.д-р. Мери Трајковска
Проф.д-р. Славица Шубевска Стратрова

9.

Проф.д-р. Ѓорѓи Божиновски
Проф.д-р. Сашко Кедев
Проф.д-р. Ненад Јоксимовиќ

10.

Проф.д-р. Александар Шиколе
Проф.д-р. Марија Вавлукис
Доц.д-р. Љубинка Дамјановска Крстиќ

11.

Проф.д-р. Др. Бисерка Каева
Проф.д-р. Елизабета Србиновска Костовска
Проф.д-р. Петар Дејанов

12.

Проф.д-р. Горица Брешковска
Проф.д-р. Оливера Стојчева
Проф.д-р. Марјан Бошевски

13.

Проф.д-р. Љубица Георгиевска Исмаил
Проф.д-р. Ладислава Грчевска
Проф.д-р. Снежана Марковиќ Темелкова

14.

Проф.д-р. Розалинда Попова
Проф.д-р. Лазар Лазаров
Проф.д-р. Весна Ристовска

Во отсуство на некој од членовите на комисијата замена е наставник од истата клиника хиерархиски следен по академски стаж.

- ургентна медицина

1.

проф. д-р Мирјана Шошолчева
проф. д-р Горан Кондов
проф. д-р Александар Чапаревски

2.

проф д-р Андријан Карталов
проф д-р Виктор Камилевски
доц д-р Атанас Сивевски

3.

проф.д-р Билјана Кузмановска
проф д-р Ѓорѓи Јота
проф. д-р Соња Генадиева Ставриќ

4.

проф. д-р Слободан Ристовски
проф. д-р Мирјана Шошолчева
виш.науч.сор.д-р Билјана Ширгоска

5.

проф. д-р Никола Николовски
проф. д-р Даниела Чапароска
науч.советник д-р Јасминка Нанчева

Предложените комисији за полагање специјалистички испит по специјалноста радиологија, во договор со раководителот на катедрата се повлечени и истите ќе бидат предмет на разгледување на еден од следните одбори.

1. ННС Формира комисији за полагање на супспецијалистички испит.

ННС ги усвои следните комисији за полагање на супспецијалистички испит во следните гранки на медицината:

- пластична и реконструктивна хирургија

1.

проф.д-р Ѓорѓе Џокиќ
проф.д-р Смиља Туцарова
доц.д-р Елизабета Мирчевска
За замена Науч.сор д-р Лазо Новески

2.

проф.д-р Смиља Туцарова
проф.д-р Боро Џонов
науч.сор д-р Лазо Новески
За замена доц.д-р Ѓорѓе Џокиќ

3.

проф.д-р Ѓорѓе Џокиќ
доц.д-р Елизабета Мирчевска
доц.д-р Боро Џонов
За замена проф.д-р Смиља Туцарова

-гастроентерохепатологија

1.

проф.д-р.Розалинда Попова Јовановска
проф.д-р.Ненад Јоксимовиќ
доц.д-р.Калина Гривчева Старделова

2.

проф.д-р.Викторија Чаловска Иванова
проф.д-р.Магдалена Генадиева Димитрова
доц.д-р.Ѓорѓи Дерибан

3.

проф.д-р.Ненад Јоксимовиќ
проф.д-р.Викторија Чаловска Иванова
проф.д-р.Магдалена Генадиева Димитрова

4.

проф.д-р.Мери Трајковска
проф.д-р.Розалинда Попова Јовановска
проф.д-р.Викторија Чаловска Иванова

5.

проф.д-р.Магдалена Генадиева Димитрова
проф.д-р.Мери Трајковска
проф.д-р.Ненад Јоксимовиќ

6.

доц.д-р.Ѓорѓи Дерибан
доц.д-р.Калина Гривчева Старделова

проф.д-р.Розалинда Попова Јовановска

7.

доц.д-р.Калина Гривчева Старделова

доц.д-р.Горѓи Дерибан

проф.д-р.Мери Трајковска

- ревматологија

1.

проф.д-р.Георѓи Божиновски

проф.д-р.Снежана Перчинкова

проф.д-р.Ирена Кафециска

(Заменик за било кој отсутен член се именува доц.д-р.Љубика Дамјановска Крстик)

2.

проф.д-р.Георѓи Божиновски

проф.д-р.Снежана Перчинкова

доц.д-р.Љубика Дамјановска Крстик

(Заменик за било кој отсутен член се именува проф.д-р.Ирена Кафециска)

- кардиологија

1.

проф.д-р.Лазар Лазаров

науч.сов.д-р.Лујза Груева

нас.проф.д-р.Магдалена Отљанска

2.

проф.д-р.Лазар Лазаров

проф.д-р.Силвана Јованова

нау.сов.Борјанка Танева

3.

проф.д-р.Љубица Георгиевска Исмаил

науч.сов.д-р.Лујза Груева

нас.проф.д-р.Славчо Тошев

4.

проф.д-р.Љубица Георгиевска Исмаил

науч.сов.д-р.Борјанка Танева

доц.д-р.Лидија Поповска

5.

проф.д-р.Сашко Кедев

проф.д-р.Маријан Бошевски

доц.д-р.Христо Пејков

6.

проф.д-р.Сашко Кедев

проф.д-р. Елизабета Србиновска Костовска

науч.сов.д-р.Емилија Антова

7.

проф.д-р. Елизабета Србиновска Костовска

проф.д-р. Маријан Бошевски

нас.доц.д-р. Јорго Костов

8.

проф.д-р. Силвана Јованова

проф.д-р. Марија Вавлукис

нас.проф.д-р. Славчо Тошев

- пулмоалергологија

1.

проф.д-р.Бисерка Јовковска Ќаева
проф.д-р.Горица Брешковска
проф.д-р.Дејан Докиќ

2.

проф.д-р.Горица Брешковска
проф.д-р.Дејан Докиќ
проф.д-р.Бисерка Јовковска Ќаева

3.

проф.д-р.Дејан Докиќ
проф.д-р.Бисерка Јовковска Ќаева
проф.д-р.Горица Брешковска

Заменици :

науч.сов.Златица Гошева
науч.сов.Деска Димитриевска
виш.науч.сор.д-р.Јагода Стојковиќ

- ендокринологија

1.

проф.д-р.Гордана Пемовска
проф.д-р.Славица Шубевска Стратрова
проф.д-р.Снежана Марковиќ Темелкова
Замена: науч.сор. д-р.Тодор Плашевски

2.

проф.д-р.Татјана Миленковиќ
проф.д-р.Славица Шубевска Стратрова
проф.д-р.Снежана Марковиќ Темелкова
Замена: науч.сор. д-р.Тодор Плашевски

3.

проф.д-р. Татјана Миленковиќ
проф.д-р. Гордана Пемовска
проф.д-р. Славица Шубевска Стратрова
Замена: науч.сор. д-р.Тодор Плашевски

4.

проф.д-р.Гордана Пемовска
проф.д-р. Татјана Миленковиќ
проф.д-р.Снежана Марковиќ Темелкова
Замена: науч.сор. д-р.Тодор Плашевски

- хематологија

1.

проф.д-р.Лидија Чевреска
проф.д-р.Борче Георгиевски
проф.д-р.Оливер Каранфилски

2.

проф.д-р.Александар Стојановиќ
проф.д-р.Лидија Чевреска
проф.д-р.Оливер Каранфилски

3.

проф.д-р.Борче Георгиевски
проф.д-р.Соња Генадиева Ставриќ
проф.д-р.Лидија Чевреска

4.

проф.д-р. Оливер Каранфилски
проф.д-р. Александар Стојановиќ
проф.д-р. Соња Геннадиева Ставриќ

5 .

проф.д-р. Соња Геннадиева Ставриќ
проф.д-р. Борче Георгиевски
проф.д-р. Александар Стојановиќ

за замена:

науч.сов.д-р.Светлана Станковиќ
виш.науч.сор.д-р.Злате Стојановиќ
науч.сор.д-р.Александра Пивкова Вељановска

- нефрологија

1.

проф.д-р.Ладислава Грчевска – заменик проф.д-р Ѓулшен Селим
проф.д-р.Александар Шиколе – заменик науч.сов. Лилјана Тозија
проф.д-р.Петар Дејанов – заменик - внс.д-р Весна Герасимовска

2.

проф.д-р. Александар Шиколе - заменик внс.д-р Весна Герасимовска
в.науч.сор.д-р. Лилјана Тозија – заменик проф.Весна Ристовска
проф.д-р. Ѓулшен Селим – заменик внс д-р Биљана Герасимовска

3.

проф.д-р.Оливета Стојчева Танева – заменик проф.д-р Ѓулшен Селим
проф.д-р.Петар Дејанов – заменик проф.д-р Гоце Спасовски
проф.д-р.Весна Ристовска– заменик в.науч.сор.д-р Весна Герасимовска

4.

проф.д-р.Гоце Спасовски – заменик в.науч.сор.д-р Биљана Герасимовска
проф.д-р. Оливета Стојчева Танева – заменик проф.д-р Весна Ристовска
проф.д-р. Ѓулшен Селим – заменик проф.д-р Александар Шиколе

ННС едногласно го усвои извештајот од Одборот за специјализации и супспецијализации.

Одбор за меѓународна соработка

Одборот за меѓународна соработка на Медицинскиот факултет во Скопје одржал состанок на ден 15.2.2018 година. Со оглед на пристигнувањето на материјали по испрашањето на поканите за состанокот, па со прифаќање на предлогот за дополнување од страна на членовите на предложениот дневен ред се додадоа уште две точки:

1. Предлог од Катедра по хирургија за избор на професор Фридрих Хербст од Медицинскиот факултет при Универзитетот во Виена, за почесен професор (professor honoris causa) на Универзитетот Св.Кирил и Методиј.
2. Предлог од Катедрата по хирургија за избор на професор Гуохуа Зенг од Гуангџу Универзитетот во Кина, за визитинг професор на Медицинскиот факултет.

Ад-1. Извештај за активностите на Одборот за меѓународна соработка во изминатиот период

Во изминатиов период од последниот состанок активностите на координаторот беа насочени кон усогласување на поднесоците за Еразмус плус мобилностите за студенти и наставници. За одбележување е зголемениот број на барања за реализирање на мобилност на студенти и наставници од универзитетите

со кои е склучен Еразмус плус договор на нашиот факултет, за која што реализација дополнително ќе биде известно.

На 15.1.2018 година како гостин на Катедрата по медицинска физика беше др.Тиаго Переира, професор на Imperial College во Лондон и Универзитетот во Сао Паоло, Бразил кој одржа предавање за математички модели во создавање на мрежи од аквирирани податоци во биомедицината.

Ад-2. Информација за состанокот на Комисијата за меѓународна соработка во ректоратот на УКИМ

На 31.1.2018 година во Ректоратот на УКИМ беше одржан состанок на Комисијата за меѓународна соработка на која беа разгледувани претходните и тековните активности поврзани со Еразмус плус програмата за мобилност.

Нагласена беше неопходноста да се информираат заинтересираните студенти и наставници на ограничениот број мобилности што ги доделува Националната комисија за европски образовни програми и мобилност. Членовите на одборот беа запознаени со новите акции КА103 и КА107 програмите. КА 103 претставува програма за реализирање на студентска пракса/стажирање и која се однесува за студенти со завршена најмалку прва година, но не за апсолвенти и студенти на последна година на студии. Праксата стажирањето може да се реализира во јавна или приватна организација, институтција, компанија од Еразмус плус програмски држави. Истата ќе трае најмалку два и најмногу тримесеци а ќе се изведува во текот на летниот период, до започнување на зимскиот семестар 2018/19. Новина е што студентите самостојно ја контактираат избраната институција, а исто така самостојно го организираат целиот престој и пат, а за што добиваат стипендија согласно земјата на престој. Со оглед на тоа дека се работи за квалитативно нов тип на стипендии нивниот број е ограничен и изнесува десетина за целиот универзитет, советувано е на факултетите да изградат свои критериуми и согласно препораките предложат свои кандидати, што треба да се направи заклучно со 15.3.2018.

Од страна на проректорката за меѓународна соработка беше советувано да се потпишуваат што повеќе нови интеринституционални договори, како би можел да се зголеми обемот на барани и реализирани мобилности за студенти, но и за наставници.

Ад-3. Предлог за визитинг професор од Катедрата по хирургија за професор Теди Цицвариќ

Од Катедрата по хирургија интерна медицина е доставен предлог за избор на проф.Теди Цицвариќ од Медицинскиот факултет при Универзитетот во Ријека. Проф.Цицвариќ е специјалист по општа хирургија, ортопедија и трауматологија, редовен професор и еден од основачите на Катедрата по хирургија на Медицинскиот факултет во Ријека и нејзин раководител од 2014 година. Главно поле на интерес му е трауматологијата и ургентната медицина, во која што област објавил над 30 трудови, главен уреник, автор и коавтор на поглавја во учебници по хирургија. Учествовал на бројни меѓународни конгреси и симпозиуми, членува во бројни домашни и стручни здруженија и е потпретседател на АО огранокот за Хрватска. Соработува со колегите од нашиот факултет, член на МАДОТ и надворешен член во комисији за одбрана на докторски дисертации.

Предлогот беше разгледан од членовите на одборот и едногласно е одлучено да истиот се проследи до Наставно научниот совет.

Ад-4. Предлог за почесен професор за Фридрих Хербст од Катедрата по хирургија

Професор Фридрих Хербст е визитинг професор на нашиот факултет од 2005 година и во изминатиот период речиси секоја година реализира посети на кои освен предавања за студенти и специјализанти изведува на нашата клиника сложени оперативни интервенции од областа на дигестивната хирургија. Како стипендисти

во болницата АКН престојувале повеќе абдоминални хирурзи од нашиот факултет. Главното поле на интерес на професор Хербст е колоректалиот карцином, инфламаторните цревни заболувања и лапароскопската хирургија од која област објавил повеќе од стотина оригинални трудови, автор и коавтор на поглавја во повеќе од 10 книги, активен член на стручни здруженија и извонреден едукатор. Поради неговите големи заслуги за развојот на абдоминалната хирургија во Македонија Катедрата по хирургија го проследува предлогот за почесен професор (professor honoris causa) за што ја предлага рецензионата комисија во состав:

- проф.д-р Никола Јанкуловски,
- проф.д-р Александар Караџозов и
- проф.д-р Розалинда Попова Јовановска.

Ад-5. Предлог за визитинг професор од Катедрата по хирургија за професор Гуохуа Зенг

Членовите на одборот го разгледаа предлогот од Катедрата по хирургија и Универзитетската клиника по урологија за предлогот Гуохуа Зенг да биде избран за визитинг професор на нашиот факултет. Професорот Зенг создава уникатна PCNL техника со која се изведени повеќе од 30000 интервенции со позитивен клинички резултат и пронаоѓач е на нов минимално инвазивен третман на уrolитијазата од средна големина. Основач е на Интернационалната алијанса за уrolитијазата, автор на повеќе од 100 труда и 10 книги посветени на проблематиката на уrolитијазата.

Предлогот беше разгледан од членовите на одборот, позитивно прифатен со оглед на тоа дека претставува прв визитинг професор од Кина, поради што е едногласно одлучено да истиот се проследи до Наставно научниот совет.

Ад-6. Планирани активности во наредниот период

Членовите на Одборот беа запознаени со планираните наредни активности - најавените посети од визитинг професорите Матија Томшич (ревматолог) од Љубљана и професор Оскар Азман, професор по хирургија (пластична и реконструктивна) .

На крајот на март ЕМСА Македонија организира меѓународна конференција со над 300 претставници од повеќе европски земји, на кој освен организациони прашања значаен дел ќе бидат стручни презентации и работилници.

ННС едногласно го усвои извештајот од Одборот за меѓународна соработка.

Наставно-научен колегиум по јавно здравство

Наставно – научен колегиум за посдипломски студии по јавно здравство одржал состанок на ден **12.02.2018** година.

1. ННС Формира комисија за одбрана на магистерум по пријава од кандидат:

а) Д-р Светлана Поповска на тема : " Знаења и практики на студентите на медицински науки за јавно-здравствените аспекти на кардиоваскуларните заболувања" се формира комисија во состав:

- 1.Проф д-р Бети Зафирова Ивановска
- 2.Проф д-р Елена Косевска
- 3.Проф д-р Весна Велиќ Стефановска

2. Се формира комисија за оценка на магистериум по пријава од кандидат:

а) Дипл економист Снежана Велјановска на тема: "Оценка на квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај децата од основните и средните училишта на територијата на град Охрид" се формира комисија во состав:

- 1.Проф д-р Бети Зафирова Ивановска
- 2.Проф д-р Јордан Минов
- 3.Проф д-р Розалинда Исјановска

3. ННС *Формира комисија за подобност за изработка на магистериум по пријава од кандидати :*

а) Дипл инж.технолог Ангелка Јанкуловска на тема: "Анализа на причините за намалување на опфатот со МРП вакцина на територија на општина Битола во периодот 2013-2017" се формира комисија во состав:

1.Проф д-р Розалинда Исјановска

2.Проф д-р Ирена Кондова

3.Проф д-р Драган Даниловски

Ментор : Проф д-р Бети Зафирова Ивановска

б) Дипл.санитарен инспектор Тања Божинова Ристова на тема: " Анализа на состојбата на здравствениот систем од аспект на задоволството на здравствените работници " се формира комисија во состав:

1.Проф д-р Весна Велиќ Стефановска

2.Проф д-р Јованка Караџинска Бислимовска

3.Проф д-р Билјана Таушанова

Ментор : Проф д-р Бети Зафирова Ивановска

4. Тековни активности

Во рамките на тековни активности Наставно Научниот Колегиум беше информиран за запишување студенти на акредитираната студиска програма за јавно здравство (втор циклус студии) втор уписан рок за учебната 2017/2018 година, конкурираа 5 кандидати од кои 4 кандидати ги исполнуваат условите според конкурсот и се примени.

ННС едногласно го усвои извештајот од Наставно – научен колегиум за посдипломски студии по јавно здравство.

Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство

Советот на докторски студии по јавно здравство, одржал состанок на **12.02.2018** година.

1. *Едногласно е прифатен позитивниот извештај на рецензентската комисија за оценка на подобност на тема за поднесок на докторска дисертација по јавно здравство од следниот кандидат:*

а. М-р Наташа Павловска на тема: "Дентален туризам-можности, капацитети, искуства и предизвици во Република Македонија."

2. *Договор за работилница трет циклус –докторски студии по јавно здравство за IV и VI семестар.*

Организацијата на работилницата ќе ја превземе Катедрата за социјална медицина.

ННС едногласно го усвои извештајот од Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство.

Одбор за издавачка дејност

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет на ден **12.02.2018** година, произнесувајќи се по точките од дневниот ред го донесе следниов извештај кој го доставува до членовите на ННС:

1. *ННС формира Рецензентски комисији за:*

а) За Учебникот со наслов: „Педијатриска анестезиологија“ од авторот в.н.сор.д-р Билјана Ширгоска. Од Катедрата за анестезиологија со реанимација се предлагаат следниве членови на Рецензентска комисија :

1. Проф.д-р Јане Нетковски

2. Н.сов.д-р Јасминка Нанчева

б) За учебно помагало со наслов: „Практикум по анатомија“ за студенти од Факултетот за физичка култура од авторите: н.сор.д-р Елизабета Чадиловска, н.сор.д-р Билјана Бојациева, н.сор.д-р Аце Додевски и ас.д-р Билјана Трпковска. Од Катедрата за анатомија се предлагаат следниве членови на Рецензентска комисија

1. Проф.д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
 2. Доц.д-р Биљана Зафирова
2. *ННС донесе Одлука за препечатување на рецензирани учебници/учебни помагала:*

1. Учебно помагало со наслов: „Практикум по физиологија 2 за студенти по медицина“ од Катедрата за физиологија - во тираж од 500 примероци.

2. Учебно помагало со наслов: „Практикум по физиологија за студенти по стоматологија“ од Катедрата за физиологија - во тираж од 300 примероци.

ННС едногласно го усвои извештајот од Одборот за издавачка дејност.

Ад-5. Избори по билтени

Пред да се пристапи кон вршење избори по билтени деканот побара од стручните служби да се утврди бројот на присутни членови на ННС од редот на наставниците и да се утврди кворумот за работа.

Стручните служби го известија деканот дека во моментот се присутни 68 наставници членови на ННС.

Деканот констатира дека има двотретинско мнозинство потребно за полноважно одлучување.

5. Избори по билтени

Избор во наставно-научни и научни звања и асистенти-докторанди на Медицинскиот факултет, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Билтен бр. 1160 од 29.12.2017 година, Билтен бр. 1162 од 01.02.2018 година.

I. Избор по билтен бр. 1160

а) Избор на доцент во наставно-научните области: хигиена и здравствена екологија врз основа на рецензијата, а по пријава на н.сор.д-р Игор Спироски.

ННС изврши избор на н.сор.д-р Игор Спироски, за доцент во наставно-научните области: хигиена и здравствена екологија.

б) Избор на насловен доцент во наставно-научната област: ортопедски болести врз основа на рецензијата, а по пријава на ас.д-р Виктор Камнар.

ННС изврши избор на ас.д-р Виктор Камнар, за насловен доцент во наставно-научната област: ортопедски болести.

II. Избор по билтен бр. 1162

а) Избор на доцент во наставно-научните области: патолошка физиологија и нуклеарна медицина врз основа на рецензијата, а по пријава на асистент-докторанд д-р Сениша Стојаноски.

ННС изврши избор на асистент-докторанд д-р Сениша Стојаноски за доцент во наставно-научните области: патолошка физиологија и нуклеарна медицина.

Седницата на ННС заврши во 12:30 часот.

Записничар
Дипл.прав. Горан Нелоски, с.р.

Декан
Проф.д-р Соња Топузовска,с.р.

ПРЕДЛОГ

Врз основа на член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје, а по предлог од Деканатската управа на факултетот, Наставно-научниот совет на својата X редовна седница одржана на 18.04.2018 година, ја донесе следнава

О Д Л У К А

за формирање на Одбор на Центарот за континуирана медицинска едукација

Се формира Одбор на Центарот за континуирана медицинска едукација во следниот состав:

1. Проф.д-р Мирјана Шошолчева - претседател
2. Проф.д-р Татјана Миленковиќ
3. Проф.д-р Сузана Николовска
4. Доц.д-р Глигор Тофоски
5. Проф.д-р Бранко Стефановски
6. Проф.д-р Гордана Китева Тренчевска
7. Проф.д-р Светлана Кочева
8. Проф.д-р Љубица Георгиевска Исмаил
9. Проф.д-р Валентина Крстевска
10. Проф.д-р Сунчица Петровска
- 11.Проф.д-р Фимка Тозија

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

Д е к а н
Проф. д-р Соња Топузовска

Примерок од одлуката да се достави до:
- членовите на Советот
- архива на Факултетот

ПРЕДЛОГ

Врз основа на член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје, а по предлог од Деканатската управа на факултетот, Наставно-научниот совет на својата X редовна седница одржана на 18.04.2018 година, ја донесе следнава

О Д Л У К А
за формирање на Совет на студиска програма за трет циклус на
студии-докторски студии по медицина

Се формира Совет на студиска програма за трет циклус на студии-докторски студии по медицина во следниот состав:

1. Проф. д-р Розалинда Попова Јовановска
2. Проф.д-р Катерина Тошеска Трајковска
3. Проф.д-р Светлана Цековска
4. Доц.д-р Биљана Зафирова
5. Проф.д-р Лилјана Миленкова
6. Проф.д-р Људмила Ефремовска
7. Проф.д-р Ана Кафтанџиева
8. Проф.д-р Гордана Петрушевска
9. Проф.д-р Оливија Васкова
10. Доц.д-р Круме Јаковски
11. Доц.д-р Александар Петличковски
12. Проф.д-р Весна Велиќ Стефановска
13. Проф.д-р Моме Спасовски
14. Проф.д-р Биљана Јанеска
15. Проф.д-р Климе Ѓорески
16. Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
17. Проф.д-р Снежана Стојковска
18. Проф.д-р Анита Арсовска
19. Проф.д-р Марија Ралева
20. Проф.д-р Снежана Смичкоска
21. Проф.д-р Весна Гривчева Пановска
22. Проф.д-р Горан Кондов
23. Проф.д-р Зоран Божиновски
24. Проф.д-р Весна Димовска Јорданова
25. Проф.д-р Јане Нетковски
26. Доц. д-р Ана Данева Маркова
27. Проф. д-р Андријан Карталов
28. Проф.д-р Гордана Ристовска
29. Доц.д-р Валентина Коевска
30. Н.сор.д-р Татјана Макаровска Бојациева
31. Проф.д-р Јордан Минов
32. Проф. д-р Дејан Трајков
33. Проф. д-р Катарина Ставриќ
34. Доц.д-р Томислав Станковски

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

Д е к а н
Проф. д-р Соња Топузовска

ПРЕДЛОГ

Врз основа на член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје, а по предлог од Деканатската управа на факултетот, Наставно-научниот совет на својата X редовна седница одржана на 18.04.2018 година, ја донесе следнава

О Д Л У К А

за формирање на Совет на студиска програма за трет циклус на студии-докторски студии по јавно здравство

Се формира Совет на студиска програма за трет циклус на студии-докторски студии по јавно здравство во следниот состав:

1. Проф. д-р Розалинда Исјановска
2. Проф.д-р Бети Зафирова Ивановска
3. Проф.д-р Драган Горѓев
4. Проф.д-р Михаил Кочубовски
5. Проф.д-р Јованка Карацинска-Бислимовска
6. Проф.д-р Јордан Минов
7. Проф.д-р Моме Спасовски
8. Проф.д-р Фимка Тозија

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

Д е к а н
Проф. д-р Соња Топузовска

Примерок од одлуката да се достави до:
- членовите на Советот
- архива на Факултетот

РЕЦЕНЗИИ ЗА ОЦЕНА НА МАГИСТЕРСКИ ТРУД

РЕЦЕНЗИЈА

На ракописот на магистерскиот труд “ **Односот на докторите специјалисти по анестезија и интензивно лекување кон потребата од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во Република Македонија** „ од кандидатот д-р Весна Миташова.

Врз основа на член 63 од Законот за високо образование и член 53 од Правилникот за внатрешни односи и работење на Медицинскиот факултет во состав на УКИМ во Скопје, Наставно – научниот Совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата деветта редовна седница одржана на ден 20.02.2018 година, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на магистриумот од д-р Весна Миташова, на тема” Односот на докторите специјалисти по анестезија и интензивно лекување кон потребата од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во Република Македонија”, во следниот состав:

1. Проф. Д-р Весна Велиќ – Стефановска
2. Проф. Д-р Мирјана Шошолчева
3. Проф. Д-р Билјана Таушанова

По разгледување на доставената документација и приложениот магистерски труд и врз основа на направените согледувања и консултации на рецензентската комисија до Наставно- научниот совет го поднесува следниот извештај:

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за кандидатот

1. Биографски податоци

Д-р Весна Миташова е родена на 12.03.1979 година во Штип. Основно и средно образование завршува во Штип. Во 1997 година се запишува на Медицинскиот факултет во Скопје, каде што и дипломира во 2004 година, со просечен успех 8,60. По дипломирањето и положениот државен испит во 2005 година се вработува во Специјалната болница за кардиохирургија “Филип Втори” – Скопје. Специјализација по анестезија и интензивно лекување започнува во 2006 година, а во 2010 година ја завршува истата и се стекна со звање, специјалист по анестезија и интензивно лекување.

Во периодот на 2009 и 2010 година, остварила стручен престој на Одделот за хипербарична медицина, при Институтот за физиологија на Медицински факултет во

Белград, Р. Србија. Исто така има баботно искуство на Одделот за хипербарична медицина при Клиниката за пластична, реконструктивна и естетска хирургија на Медицински факултет во Скопје.

Испитите од постдипломските студии ги завршува на Медицински факултет во Скопје со успех 10,00 и добива согласност од катедрата при Институтот за епидемиологија, биостатистика со медицинска информатика за поднесување на пријава за изработка на магистерски труд.

Учесик е на повеќе конгреси и семинари од областа на медицината, во земјата и странство. Завршен прв и втор дел од програмата на Европското здружение на анестезиолози во Април 2013 и Ноември 2014 година, во Темишвар и Брисел, соодветно. Активна партиципација на Интернационалниот конгрес на анестезиолози на Р. Македонија во 2014 година во Охрид со освоена прва награда за најдобар постер – презентација во категорија за млади специјалисти.

Стручен престој во Декември 2016 година на Клиниката за урологија и Клиниката за неврохирургија, при Клинички центар и Медицински факултет во Белград, Р. Србија.

Од Април 2011 година до денес, вработена е на одделот за анестезија и интензивно лекување при УХК “Свети Наум Охридски” – Скопје, како доктор специјалист по анестезија и интензивно лекување.

2. Мислење за магистерскиот труд

Магистерскиот труд под наслов: “ **Односот на докторите специјалисти по анестезија и интензивно лекување кон потребата од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во република Македонија**“, на 112 страници обработува актуелен јавно- здравствен проблем и ги содржи сите поглавја на еден научно – истражувачки труд: содржина, вовед, мотив, предмет и цели на истражувањето, методологија на истражувањето (материјал и метод), статистичка обработка, резултати, дискусија, заклучоци и користена литература.

2.1.Вовед – Во воведот последователно се изложени: историски преглед, дефиниција, епидемиолошки податоци, класификација, ризик фактори, патофизиологија, клиничка слика, дијагноза и третман на невромускулниот блок. Со посебен осврт на важноста од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок, неговата улога и значење. Сите податоци во воведниот дел се поткрепени со референци од актуелни научни истражувања.

2.2.Мотив – Мотивот на трудот е поттикнат од проектот спроведен од страна на Европското здружение на анестезиолози, поточно од студијата **POPULAR (P**ostanaesthesia **PUL**monary Complications After use of muscle Relaxants in Europe) –

започната на 17.07.2014 година, завршена на 12.07.2016 година, во која беше вклучена и УХК “ Свети Наум Охридски“ – Скопје.

2.3.Цели на истражувањето – Целите на истражувањето се јасно и концизно поставени: проценка на појавата на резидуален невромускулен блок, поврзаноста на појавата на невромускулен блок според видовите на користени критериуми за негова проценка, односно врз база на користени методи за негово утврдување како што се клиничка проценка на пациентот, употреба или не на невростимулатор, вредности добиени од ТОФ односот (ТОФ – Train of four), како и резултати добиени со користење или не на акцелеромиографски запис.

2.4.Материјал и методи – Материјалот и методите се адекватно поставени спрема целите. Истражувањето претставуваше обсервациона, студија на пресек (cross sectional study). Беше изведено на одделите за анестезија и интензивно лекување во регионалните клинички болници и терциерни здравствени институции во Република Македонија, како од јавниот така и од приватниот здравствен сектор. Прибирањето на податоците беше во временска рамка од 6 месеци. Примерокот на истражувањето опфати 81 доктор специјалист по анестезија и интензивно лекување, со работен стаж во специјалноста помеѓу 1 и 36 години. Како извор на податоци беа користени одговорите на испитаниците (доктори специјалисти по анестезија и интензивно лекување), добиени по пат на потполнување анонимен прашалник, дизајниран за потребите на ова истражување, а истиот е креиран и адаптиран според моделот на прашалникот од студијата **POPULAR**. Истиот содржеше делови кои се однесуваат на предоперативната, периоперативната и постоперативната проценка на пациентите кои биле подложени на општа балансирана анестезија и примиле невромускулни релаксанти. Содржеше општ и специфичен дел со прашања чии одговори беа податоци за мерење и увид на односот на докторите специјалисти по анестезија и интензивно лекување кон потребата и важноста од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок. Содржеше и прашања кои даваат точен одговор за тоа кои невромускулни релаксанти се употребуваат и како се следи текот на опоравување од невромускулниот блок.

2.5.Статистичка анализа – За статистичка анализа на добиените резултати беше направена база во програмот SPSS for Windows 17.0. За понатамошна обработка беа користени адекватни статистички методи. Категориските варијабли беа прикажани со апсолутни релативни броеви, нумеричките варијабли беа прикажани со дескриптивна статистика (пресек, медијана и ранг на вредности). За тестирање на значајноста на разликите меѓу одредени варијабли беа користени параметарски и непараметарски методи за независни примероци (Chi square test, Fisher exact test, Student-ov test, Mann- Whitney U test). За одредување на поврзаноста односно асоцираноста на одредени варијабли, беа користени непараметарски и параметарски методи на корелација (Spearman-ov коефициент на ранг на корелација, Pearson-ov коефициент на корелација). За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0,05$.

2.6. Резултати – Статистичката анализа покажа дека во најголем број од анкетираниите доктори специјалисти по анестезија, независно во кој сектор од здравствениот систем на република Македонија припаѓаат (јавен или приватен), односно вработени во регионални клинички болници или терциерни здравствени установи, и без разлика на годините работен стаж во специјалноста анестезија, ги земаат во предвид податоците добиени од медицинската анамнеза на пациентите, независно за каков тип на хируршка интервенција би биле подложени истите. Во најголем број, анестезиолозите користеле невромускулни релаксанти за обезбедување услови при вовед и одржување на балансирана општа анестезија со ендотрахеална интубација, со цел изведување на хируршки зафат. Најчесто употребувана метода за мониторирање на невромускулниот блок кај пациентите било со тактилен и визуелен мониторинг, без употреба на невростимулатор. Пациентите најчесто ги екстубирале во операциона сала, а најголем број од пациентите во непосредниот постоперативен период биле мониторирани во собата за будење (PACU). Реверзните лекови (антихолинергици) на невромускулните релаксанти, најчесто се даваат како рутинска постапка за декураризација на невромускулниот блок, а најупотребуван ваков лек е Неостигминот. Појавата на знаци за средно тешка хипоксија, како компликација врз дишниот пат на пациентите, а како резултат на резидуален невромускулен блок, нотирале најголем број од анкетираниите анестезиолози. Помагање на дишниот пат со неинванзивна вентилаторна поддршка, била најчестата интервенција кај ваквите измониторирани случаи.

2.7. Дискусија – Дискусијата содржи коментари со критична и детална анализа на добиените резултати и компарација со податоци од литература. Авторот ги споредува своите резултати со современите сознанија од релевантни студии.

2.8. Заклучок – Одговорите на анкетираниите испитаници специјалисти анестезиолози покажаа добра информираност за залагањата и препораките на ESA (European Society of Anesthesiologists) во врска со мониторинг на невромускулен блок, притоа не разликувајќи се драстично во однос на резултатите добиени во оваа студија, компарирани со европските и светските искуства за воведување и проширување на објективен мониторинг на невромускулниот блок. Најважно, импликацијата во пракса не треба да претставува мониторинг на апарат кој ќе го детектира и покаже текот на невромускулниот блок со неговите специфичности и компликации, како можноста од појава на резидуален блок, туку ќе биде водич за мониторирање на пациент кој примил невромускулен релаксант.

2.9. Користена литература – Изборот на литература на предложената тема за изработка на магистерски труд е соодветен, а таа е коректно цитирана и опфаќа современи публикации од областа на темата која е предмет на обработка. Кандидатот приложува список на 36 цитирани трудови кои беа користени како основа во изработката на магистерскиот труд.

ЗАКЛУЧОК

По проценката на приложени материјали, Рецензентската комисија смета дека магистерскиот труд изработен од кандидатот д-р Весна Миташова со наслов: “ **Односот на докторите специјалисти по анестезија и интензивно лекување кон потребата од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во Република Македонија**“, претставува актуелна здравствена тема, концизно презентирана, со јасна формулирана цел, прецизно одбран материјал и методи за работа, резултати, дискусија и користена литература со кои во потполност ги задоволува критериумите за добар научно – истражувачки труд. Комисијата смета дека ова истражување е оригинално, а резултатите кои произлегуваат од него претставуваат значаен придонес за медицинската наука.

Врз основа на однапред изнесеното, Рецензентската комисија има чест да му предложи на Наставно – научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, да ја прифати рецензијата на магистерскиот труд и да му овозможи на кандидатот д-р Весна Миташова јавна одбрана на овој магистерски труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1.Проф. д-р Весна Велиќ – Стефановска с.р

2.Проф. д-р Мирјана Шошолчева с.р

3.Проф. д-р Билјана Таушанова с.р

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА МАГИСТЕРСКИОТ ТРУД “Компаративна студија на фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти”

Наставно-научниот совет на Медицински факултет во Скопје, врз основа на член 63 од Законот за високо образование ("Службен весник на Република Македонија" број 35/08, 103/08, 26/09, 83/09, 99/09, 115/10, 17/11, 51/11, 123/12, 15/13, 24/13, 14/14, 116/14, 130/14, 10/15, 20/15, 98/15 и 154/15), член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје (Универзитетски гласник бр. 121/09 и 188/2011) на својата XI редовна седница одржана на 20.02..2018 година, формираше Комисија за оцена на магистерскиот труд на кандидатот д-р Љупчо Донеv со наслов “Компаративна студија, фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти” во состав: Доц. д-р Атанас Сивевски, Проф. д-р Андријан Карталов, Проф. д-р Билјана Кузмановска.

Комисијата во наведениот состав, со внимание го прегледа и го оцени магистерскиот труд и на Наставно-научниот совет на Медицински факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА МАГИСТЕРСКИОТ ТРУД

Магистерскиот труд на кандидатот д-р Љупчо Донеv, со наслов „Компаративна студија на фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти“, е структуриран во 7 глави, вовед, мотив, цели, материјали и методи, резултати и статистичка анализа на податоците, дискусија, заклучок. На крај е приложена листа на референци. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е предмет на истражувањето.

Воведот започнува со опис на значењето на премедикацијата во педијатриската возраст, потребата од истата како и ефектот од практикувањето на техниките на предоперативна премедикација како дел од практикувањето современа педијатриска анестезија. Авторот дава посебен осврт на ефектот на премедикацијата врз стрес одговорот кој вообичаено се јавува при изложување на детето на хируршка интервенција. Даден е краток осврт на значењето на стрес одговорот како и последиците од истиот врз однесувањето на детето во периоперативниот период. Во воведот јасно и концизно се наведени постоечките начини за апликација на средствата за премедикација со даден краток осврт врз нивните позитивни и негативни страни засебно. Исто така наведени се заклучоци од истражувања кои упатуваат на ефектот на премедикацијата врз подобрувањето на прифаќањето и соработката на детето за време на практикувањето на анестезиолошката техника. Наведени се најчесто користените фармаколошки супстанции кои се во употреба како премедиканти во детска возраст и тоа мидазолам, фентанил, кетамин, клонидин и други. Посебен осврт е даден на

мидазоламот и фентанилот како фармаколошки активни супстанции кои се во широка употреба како медикаменти. Наведени се нивните физичко-хемиски и фармакокинетски односно фармакодинамски карактеристики, како и ризикот за јавување на несакани ефекти од нивната употреба односно начините по кои се аплицираат со цел да овозможат адекватна и безбедна премедикација. Ставен е посебен акцент за интраназалната апликација на лекарствата, како и можноста за јавување -- директно трансферирање на истите во мозочниот паренхим, со можност за појава на токсични ефекти. Меѓу другото, нагласени се и можните несакани ефекти на мидазоламот и фентанилот, нивниот депресивен ефект врз централно-нервниот и кардио-респираторниот систем особено доколку истите не се употребуваат протоколарно и со внимание, како и потребата од мониторинг кај премедицираните деца.

Мотивот на кандидатот за изработка на овој магистерски труд потекнува од потребата и важноста за адекватна премедикација во детската возраст, како и нејзината корист во намалувањето на предоперативната анксиозност но и постоперативната побарувачка на опиоиди.

Целите на темата се јасно дефинирани и вклучуваат утврдување на ефектот на употребата на премедикацијата во детска возраст врз скоровите за седација, анксиолиза, кооперабилност на детето при изведување на анестезиолошката техника, прифатливоста на премедикантот како и ефектот на премедикантите врз постоперативната опијатна побарувачка.

Следи детален опис на **материјалот и методите** кои се примениле во проспективната, рандомизирана, контролирана, интервенциска, отворена студија со користење на паралелни групи. Испитувањето се изведувало на Универзитетската Клиника за Детска Хирургија и Универзитетската Клиника за ТОАРИЛУЦ – Скопје. Во студијата се вклучени 40 деца на возраст од 2-5 години со телесна тежина од 10-20 кг и ASA група I и II. Децата се поделени во две групи, од кои 20 деца добиваат орално фентанил цитрат како средство за премедикација, додека другата група од 20 деца орално мидазолам. Обете групи на деца потоа примаат општа анестезија и стандарден мониторинг. Кај децата се следени скорот на седација и степенот на анксиозност 30 минути по давање на премедикантот, кооперабилноста за време на воведот во анестезијата, emergence скорот по будењето во PACU, виталните знаци, појавата на евентуални несакани ефекти како и постоперативната опиоидна побарувачка во PACU во првите два часа и на оддел во следните 4 часа.

За **статистичка анализа** и обработка на податоците добиени од истражувањето се користени следните методи: дескрипција на нумеричките (квантитативни) серии, мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација); дескрипција на атрибутивните (квалитативни) статистички серии, односи и пропорции; Student – t Test; Mann Whitney U Test; при што за сигнификантни се сметаат оние резултати каде $p < 0,05$.

Според **резултатите** од истражувањето не се доби сигнификантна статистичка разлика помеѓу обете групи на испитаници во поглед на дистрибуција на возраста, полот, телесната тежина ниту ASA класификационата група. Во однос на скорот за седација не е забележано ниту едно дете од обете групи со скор 1 (будно, активно), односно не е забележана статистички сигнификантна разлика во однос на скорот за седација помеѓу двете групи. Во обете групи не беше докажана сигнификантна статистичка разлика во резултатите добиени од анализата на

скорот за анксиозност, односно дури 65% од децата од обете групи покажале комплетно отсуство на анксиозност односно скор 1. Во однос на скорот за кооперабилност исто така не беше забележана статистички сигнификантна разлика помеѓу резултатите во фентанилската односно мидазоламската група. Забележана е статистички сигнификантна разлика за резултатот по однос на emergence скорот во обете групи и тоа според резултатите добиени од истражувањето децата кои како премедикант добиле орален фентанил цитрат имле многу подобар резултат за emergence скорот. Исто така забележана е значајно помала побарувачка на опиоиди во првите два односно шест часа од постоперативниот период кај децата кои како премедикант добиле орален фентанил во однос на децата кои добиле мидазолам.

Во **дискусијата** кандидатот наведува бројни проспективни и рандомизирани трудови чија тематика е премедикацијата и употребата на опиоиди наспроти безодијазепини. Цитирани се студии со идентични цели на истражувањето и резултатите добиени од истражувањето кое го спровел авторот се во согласност со резултатите кои се добиени во цитираните студии и ги потврдуваат истите. Посебно е значајно што авторот дошол до заклучок дека групата на деца кои биле премедицирани со орален фентанил цитрат имала статистички сигнификантно подобри резултати за emergence скорот во однос на мидазоламската група. Од голема важност е и заклучокот дека децата кои добиле орален фентанил цитрат како премедикант имале многу помала побарувачка на опиоиди во првите 6 часа постоперативно во однос на децата кои како премедикант добиле мидазолам што е во корелација со резултатите на цитираните студии. Од големо значење е фактот дека авторот го одбрал оралниот начин на апликација на премедикантот како најбезбеден, најмалку трауматичен за детето и лесно применлив во рутинската пракса. Во дискусијата се цитирани и трудови кои како премедиканти користеле останати опиоидни средства или други фармаколошки супстанции како и поинакви начини на апликација, при што е ставен посебен осврт на безбедноста на оралниот фентанил цитрат и мидазолам за орална употреба како премедиканти, без опасност за предизвикување мајорни несакани ефекти или депресивни дејства врз централно-нервниот или кардио-васкуларниот систем.

Заклучокот произлегува од резултатите добиени од истражувањето како и компарацијата на истите со светската литература. Според тоа обата медикаменти, -оралниот фентанил цитрат и мидазоламот се безбедни за употреба како средства за премедикација, со тоа што:

1. оралниот фентанил цитрат дава подобри резултати во поглед на emergence скорот по будење во однос на мидазоламската група и
2. децата кои добиваат фентанил како премедикант побаруваат значително помала количина опиоиди во непосредниот постоперативен период во однос на децата кои добиваат мидазолам како премедикант.

Следи список со 35 најнови референци кои се користени за оваа тема.

Оцена на магистерскиот труд

Темата за магистерскиот труд на Д-р Љупчо Донеv, со наслов “Компаративна студија на фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти” претставува истражување од областа на анестезиологијата односно педијатриската анестезиологија.

Изработката на овој магистерски труд придонесува за унапредување на научната мисла во областа на анестезиологијата и претставува реална и објективна основа за непосредна клиничка апликативност. Резултатите од ова истражување, кои се јасни и концизни, можат да бидат солидна основа за понатамошни истражувања за оралната премедикација во детската возраст -особено кај потешко болните деца, преку следење и анализирање на стрес параметрите кај таквата популација.

Магистерскиот труд со наслов “Компаративна студија на фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти” според мислењето на Комисијата за оцена, ги задоволува основните услови и стандарди за магистерски труд.

Заклучок и предлог

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка за темата за магистерскиот труд на кандидатот **д-р Љупчо Донев** со наслов “**Компаративна студија на фентанил наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти**” и да закаже одбрана на магистерскиот труд.

КОМИСИЈА

1. Доц. д-р Сивевски
2. Проф. д-р Андријан Карталов
3. Проф.д-рБилјана Кузмановска

**РЕЦЕНЗИИ ЗА ОЦЕНА НА ПОДОБНОСТ НА ТЕМА ЗА ИЗРАБОТКА НА
ДОКТОРСКИ ДИСЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНА ОД ДОКТОРАНТИ НА
ШКОЛАТА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ**

До

Наставно- научниот совет на

Медицинскиот факултет при

Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” Скопје

РЕЦЕНЗИЈА

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје на својата VIII-ма редовна седница одржана на ден 28.12.2017 , по предлог на Советот на трет циклус докторски студии, а врз основа на член 63 од Законот за високо образование и член 53 од правилникот за внатрешни односи и работењето на Медицинскиот факултет, во состав на Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на тема за изработка на докторска дисертација од **д-р Анета Сима**, вработена во ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство”, под наслов,

“Евалуација на ризик фактори за ендометријална патологија во перименопауза и нивна асоцијација со кардиоваскуларен морбититет”, во следниов состав:

1. Проф. Д-р Анита Арсовска
2. Проф д-р Јорго Бабушку
3. Доц. д-р Ана Данева-Маркова

Комисијата ја разгледа темата за изработка на докторска дисертација под наслов **“Евалуација на ризик фактори за ендометријална патологија во перименопауза и нивна асоцијација со кардиоваскуларен морбититет”** и има чест на наставно научниот совет да му го предложи следниот

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за предложената тема за изработка на докторска дисертација

Доставениот поднесок за изработка на докторска дисертација ги содржи сите потребни елементи на една научно-истражувачка студија: вовед, цели на студијата, материјали и методи, протокол на студијата, очекувани резултати и литература. Во **воведот** кандидатот темелно го обработува проблемот на перименопаузата, која како клинички ентитет се карактеризира со низа симптоми кои се јавуваат заради почетен естроген дефицит на повеќе органи и системи. Најчести се промените на ендометријалната слузница (атрофија, хиперплазија, миоматозни јазли, ендометријални полипи, малигни промени), како и промените на кардиоваскуларниот систем (дислипидемии, артериосклероза, метаболен синдром). Инциденцата на овие промени се

зголемува кон постменопауза. Детално е опишан периодот на менопауза, кој означува траен престанок на менструален циклус, а се јавува на средна возраст од 50 години. Возраста на менопаузата зависи од многу фактори: најчесто генетски, возраст на менарха, социо-економски статус, раса, пушење итн. Овој период минува низ неколку стадиуми кои всушност значат премин од репродуктивен живот до период на пост менопауза. Менопаузалниот премин почнува со променливост на должината на менструалниот циклус придружен со зголемување на нивоата на FSH и завршува со последниот менструален циклус. Тој премин т.н перименопауза може да се јави 5-8 години пред менопаузата, во просек трае 4-5 години и се карактеризира со ирегуларности на циклусот, хормонска варијабилност, која се одразува и на другите органски системи. Менопаузата се дефинира ретроспективно, по 12 месеци аменореја. Главните последици од менопауза се поврзани со недостаток на естроген со што се објаснуваат сите патофизиолошки промени. Најчести симптоми се генитална атрофија, остеопороза, вазомоторни симптоми, кардиоваскуларни болести, когнитивен пад и сексуална дисфункција. Ендометријалната патологија е честа во периодот околу менопаузата, која може да се манифестира со абнормално утерино крварење или да биде асимптоматска. Токму овој симптом е најчеста причина за овие пациентки да посетат гинеколог. Од патолошките промени на ендометриумот, според резултати од хистопатолошки наоди, се јавуваат атрофичен ендометриум, ендометријални полипи, миоматозни јазли, хиперплазија (симплекс, комплексна, атипична), ендометријален карцином. Дијагностички процедури кои се користат се трансвагинален ултразвучен преглед, дијагностичка хистероскопија, фракционирана киретажа. Како се ближи периодот на менопауза, кај пациентките заради хормонскиот дисбаланс кој се јавува, покрај гинеколошките проблеми се јавуваат и низа други симптоми од различни органски системи, кои значително влијаат на целокупната здравствена состојба. Во последно време фокусот на истражувањата е насочен кон детекција на ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања, кои во светот се водечка причина за смртност кај обата пола, при што се детектира висока преваленца на метаболни нарушувања кои го зголемуваат кардиоваскуларниот ризик. Понатаму, кандидатката го опишува метаболниот синдром, според Американската асоцијација за срце, се дијагностицира доколку пациентката има најмалку 3 од наведените состојби: хипергликемија, покачен крвен притисок, дислипидемија (зголемени триглицериди, ХДЛ холестерол), зголемена телесна тежина (зголемен обем на струкот). Преваленцата се движи од 15- 60 %. Како што се ближи менопаузата, заради хормонските промени се зголемува телесната тежина, се менува животниот стил во смисол на исхрана и физичка активност и како резултат на тоа се појавува метаболен дисбаланс. Повеќе студии ја потврдуваат асоцијацијата меѓу менструални неправилности и метаболниот синдром. Исто така во нив се потврдува зголемената преваленца на овој синдром кај пациентки со полицистичен оваријален синдром (PCO). Понатаму, кандидатката го надоврзува описот на ентитетот атеросклероза, кој се јавува во менопауза заради естрогенски дефицит кој води кон ендотелијална дисфункција на крвните садови и на тој начин го зголемува ризикот од кардиоваскуларни заболувања (миокардијален инфаркт, церебро-васкуларен

инсулт, како и останати состојби на крвните садови). Рана детекција на атеросклеротични промени на крвните садови во поново време е важно поглавје во медицината. Целта е да се прави скрининг за субклиничка атеросклероза со цел за рана детекција, како и превенција на кардиоваскуларни заболувања, токму во периодот на преод кон менопауза. Постојат бројни тестови и маркери за нејзино дијагностицирање меѓу кои е актуелна евалуација на каротидните крвни садови. Ултразвучниот преглед на овие крвни садови и мерењето на дебелината на сидот на крвниот сад (carotid intima media thickness- CIMT) е многу безбеден, достапен и сигурен метод за евалуација што обезбедува информации за присуство на т.н. плаки (наслаги), нивниот волумен, стеснување на луменот на крвните садови и детекција на крвотокот низ нив. Се мери дебелината на CIMT на a. carotis communis (ACC), бифуркација, a. carotis interna (ACI) и a. carotis externa (ACE). Генерално студиите покажуваат дека најдобар предиктор е дебелината на сидот (CIMT) на ACI. Оваа метода помага во детекција на коронарна артериска болест во ран стадиум и е предиктор на ризик за можни мозочни и кардиоваскуларни проблеми во иднина. CIMT е во корелација со најголем дел од водечките ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања. Спрема бројни студии кои се објавени на оваа тема, секое задебелување на CIMT дури и од 0,1 мм зголемување е асоцирано со 10 до 15% зголемен ризик за миокардијален инфаркт, а 13 до 18% го зголемува ризикот за мозочен цереброваскуларен инсулт. Како причини за ова задебелување се: липиден дисбаланс (зголемен HDL холестерол) пушење, возраст, зголемена телесна тежина, хипертензија, дијабет итн.

Мотивот за изработка на оваа студија е потребата од подобро разбирање на промените кои се јавуваат во перименопаузата, како од гинеколошки, така и од интернистички аспект. Секоја жена би требало да води лична грижа за своето здравје, своите навики, да не се чувствува помалку женствено затоа што старее. Дополнителен мотив е намалување на морбидитетот во менопауза, преку скрининг на овие состојби, со што би се овозможил здрав и квалитетен живот. Досега во Р. Македонија не е направено истражување на оваа тема.

Целите на оваа студија се јасно дефинирани се јасни, прецизни и таксативно наброени:

-да се утврдат промените на ендометриумот кај пациентки со абнормално крварење во пре и перименопауза

-да се утврди дали постои метаболен синдром кај овие пациентки

-да се дијагностицираат субклинички атеросклеротични промени на крвните садови

-да се види дали постои асоцираност на промените на ендометриумот со ризик факторите за кардиоваскуларни заболувања

Кандидатката ги наведува и работните **хипотези** во оваа студија:

Хипотеза 1- кај пациентки со абнормално крварење во пре и перименопауза зголемена е инциденцата на хиперплазија и малигнитет на ендометриумот

Хипотеза 2- во пре и перименопауза постои зголемен ризик за метаболен синдром и атеросклеротични промени на крвните садови кои водат до кардиоваскуларен морбидитет

Хипотеза 3- постои асоцираност меѓу промените на ендометриумот со ризик факторите за кардиоваскуларни заболувања

Во делот на **материјал и методи**, кандидатката наведува дека студијата ќе се изведува на Клиниката за гинекологија и акушерство, оддел Дневна болница, од каде ќе се регрутираат пациентките. Станува збор за проспективна кохортна студија во која ќе бидат вклучени 100 пациентки со абнормално утерино крварење во период на перименопауза, на возраст од 45-50 години, поделени во две групи еднакво: прва група-обезни пациентки со БМИ >25 и втора група-пациентки со нормална телесна тежина со БМИ < или = 25. Трета група ќе биде контролна, ќе ја сочинуваат 30 асимптоматски пациентки, со уреден гинеколошки наод. Обработката ќе се изведува по следниов редослед:

1. Гинеколошка евалуација- преглед под спекулум, бимануелен преглед, ултразвучен преглед, доплер на ендометриум (РИ, ПИ) , тријажа на пациентки кои би учествувале во студијата, нивно информирање и потпишување согласност за доброволно учество
2. Фракционирана киретажа- ќе се изведува само кај првите две групи пациентки со абнормално крварење. Се започнува со анамнеза, анестезиолошки преглед, мерење на крвен притисок, телесна тежина, обем на стомак на ниво на струк. Потоа пациентката се воведува во краткотрајна интравенска анестезија и се изведува интервенцијата- фракционирана киретажа. Добиениот материјал се собира во два одделни флакони- од цервикс и од кавум утери и се носат на хистолошка анализа на Институт за онкологија и радиотерапија.
3. Биохемиски анализи-крвна слика, гликемија на гладно, липиден статус(триглицериди, ЛДЛ, ХДЛ холестерол), хормонски статус (ФСХ, естрадиол, тестостерон, СХБГ, инсулин). Анализите ќе се изведуваат на Клиничка биохемија.
4. Ултразвучен преглед на каротидни артерии- ќе се изведува на Клиника за неврологија, ќе се мери дебелината на СИМТ на arteria carotis communis (ACC) од двете страни по протокол (Clinics 2008; 63:515-20, Practical protocol to measure common carotid artery intima –media thickness-Casella IB , Presti C, Porta RMP)

По завршување на сите инвестирации и добивање на резултатите, следи разговор и консултација со пациентката, при што пополнува краток прашалник кој ќе содржи прашања за изразеност на симптомите на менопауза (валунзи, емоционални реакции, сексуален живот итн). Доколку пациентката спаѓа во ризична група за кардиоваскуларно заболување, ќе биде насочена на дополнителна интернистичка евалуација, ќе се дадат препораки за промена на животен стил и активности.

Ексклузиони критериуми- пациентки кои примаат хормонска терапија (орални контрацептиви, Tamoxifen), присутна оваријална циста, интраутерина контрацепција, нарушувања на хемостаза, хематолошки заболувања.

Кандидатката ќе ги анализира следниве параметри (варијабли):

1. Демографски податоци

- возраст
- етничка припадност
- степен на образование
- БМИ
- обем на струг
- физичка активност
- крвен притисок

2. Лабораториски анализи

- хемоглобин
- хематокрит
- тромбоцити
- гликемија
- триглицериди
- холестерол-ЛДЛ, ХДЛ
- ФСХ
- естрадиол
- тестостерон
- СХБГ
- инсулин

3. Ултразвучни параметри

- дијаметар АП на утерус
- дебелина на ендометриум
- доплер на ендометриум (индекс на резистенција, пулсативен индекс)
- овариуми-фоликули(број, големина)

4. Ултразвук на каротидни артерии

- дебелина на сид на каротидни артерии (СІМТ)

5. Хистолошки резултати

- атрофичен ендометриум
- хиперплазија(без атипича)
- хиперплазија(со атипича)
- миоми
- ендометријални полипи
- карциноми

6. Податоци од прашалник(одговори со да и не)

- топли бранови
- недостаток на сон
- емоционална нестабилност
- зголемена тежина
- физичка активност
- сексуална дисфункција
- дизурични тегоби
- болки во коските
- високо калорична исхрана

При **статистичката анализа на податоците** ќе се користи програмот SPSS, верзија 15. Ќе се употреби дескриптивна статистичка пропорција или средна вредност. Споредба меѓу групите ќе се изведе со Chi- square test, Fisher test, Spearman- ов корелациски коефициент, Student.s t test, X 2 test, мултипла логистичка регресија (odds ratio-OR, 95% confidence interval- CI). За статистички значајна сигнификантност ќе се смета $P < 0,05$.

Од оваа студија, кандидатката очекува **резултати** кои ќе ја докажат најчестата патологија на ендометриумот во периодот на преод кон менопаузата, која се презентира со абнормално крварење како симптом(ендометријални полипи, хиперплазија, ендометријален карцином). Испитувајќи ги ризик факторите за оваа патологија (обезитет, хипертензија, дијабетес-метаболен синдром), се очекува нивна асоцираност со зголемен ризик за кардиоваскуларни

заболувања, особено изразени во првата испитувана група пациентки. Со тоа ќе се докаже дека сите нарушувања во перименопаузата имаат негативен импакт врз квалитетот и должината на животот на пациентките. Според овие сознанија потребно е примарен фокус во менаџмент стратегијата на менопаузалните пациентки да се стави на превентивните мерки- рано дијагностицирање на ризик факторите и преземање мерки за намалување на морбидитетот-морталитетот. Менопаузата како период во животниот развој на жената бара мултидисциплинарен пристап во дијагностика и третман, како од гинеколошки, така и од интернистички аспект.

Литературата која кандидатката ја користела во подготовките на поднесокот се состои од 24 соодветно избрани и правилно цитирани референци, меѓу кои доминираат податоци од современи автори кои дале значителен придонес во обработка на проблематиката која е изнесена во темата.

ЗАКЛУЧОК

Комисијата врз основа на приложениот материјал оценува дека пријавениот поднесок за докторска дисертација под наслов **“Евалуација на ризик фактори за ендометријална патологија во перименопауза и нивна асоцијација со кардиоваскуларен морбититет “** од д-р Анета Сима според својата актуелност, поставени цели, изборот на материјалот и методологијата на истражување, како и очекуваните резултати, во целост ги исполнува критериумите за изработка на современа и квалитетна докторска дисертација.

Комисијата позитивно ја оценува предложената тема за изработка на докторска дисертација и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати и предлогот да го проследи во понатамошна постапка.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1. Проф. Д-р Анита Арсовска _____

2. Проф д-р Јорго Бабушку _____

3. Доц. д-р Ана Данева-Маркова _____

До Наставно - научниот совет
на Медицински факултет при
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Скопје

РЕЦЕНЗИЈА
за оценка на подобност на темата за изработка на докторска
дисертација

Врз основа на член 63 од Законот за високо образование, член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје и член 55 од став 1 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Наставно-научниот совет на својата IX работна седница, одржана на 20. 02. 2018 година, а по предлог на Советот на III циклус – докторски студии донесе одлука за формирање на Комисија за оценка на тема за изработка на докторска дисертација од д-р Менка Лазареска, со наслов: „Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми“, во состав:

1. Проф. д-р Марија Папазова,
2. Проф. д-р Миодраг Врчаковски,
3. Проф. д-р Александар Чапароски.

Рецензентската комисија се состана и по разгледување на доставениот труд има чест да го поднесе следниов

ИЗВЕШТАЈ

Приложената предлог тема за изработка на докторска дисертација со наслов: „Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми“ од д-р Менка Лазареска обработува дефицитарна и современа научна проблематика вредна за истражување која ги содржи сите делови на еден поднесок за докторска дисертација: вовед, мотив, цели, материјал и методи, статистички арментариум, очекувани резултати и користена литература.

Воведот содржи податоци кои се објавени во научната литература во светски рамки, а се однесуваат на предметот од интерес на предложената тема. Содржински јасно е структуриран и лесно се следи, суштински иницира интерес за одбраната тема на работа и дава поддршка на неопходноста да се изработи труд од овој карактер.

Во воведот кандидатката дава историски осврт на досегашните истражувања на полето на мозочните аневризми, од најстарите времиња па се до најсовремените пристапи во модерната медицина. Паралелно со опишување на морфолошките карактеристики на аневризмите, кандидатот го објаснува и нивното клиничко значење и третман. На историски познатите факти се надоврзуваат новите техники кои денес се во рутинска употреба и за чија рутинска употреба се неопходни нови истражувања на полето на мозочната васкуларизација.

Кандидатот во воведниот дел дава детален опис на ендovasкуларниот третман на интракранијалните аневризми. Даден е детален приказ на различните ендovasкуларни техники како оклузија на хранителната артерија со балон, ендovasкуларен третман со коил емболизација, балон асистирана емболизација на аневризмите, стент асистирана емболизација на аневризмите, ендovasкуларен третман на аневризмите со стентови за пренасочување на протокот, третман на аневризмите со течни емболични агенси, ендovasкуларен третман на аневризмите со уреди за интрасакуларно нарушување на протокот и третман на аневризмите со обложени стентови.

Во второто поглавје во кое кандидатот го објаснува **МОТИВОТ** за истражувањето, истакнато е дека интракранијалните аневризми имаат големо медицинско и општествено значење бидејќи зафаќаат голем дел од популацијата, нивниот третман и третманот на последиците кои тие ги оставаат претставува голем товар за здравствениот буџет на општеството.

Кандидатката објаснува дека на полето на дијагностичката радиологија во употреба се воведени нови апарати кои се засноваат на употребата на КТ ангиографија, МР ангиографијата и дигитална субтракциона ангиографија со софтверски програми кои го скратуваат времето на прегледот и ја подобруваат резолуцијата за детекција на васкуларните промени како и подетално разбирање на комплексна анатомија на истите со можност за избор на најдобар третман на индивидуално ниво. Мотивот на кандидатката произлегува и од фактот дека на полето на неуроинтервентната радиологија се следи постојан развој и иновации на нови матерјали и техники за минимално инвазивен третман на интракранијалните аневризми и други васкуларни малформации и настани. Кандидатката ги има имплементирано најновите достигнувања на полето на неуроинтервентната радиологија како дел од својата секојдневната рутинска работа, и самостојно ги изведува овие процедури како дел од тимот на одделот за неуроинтервентна радиологија. Резултатите од ендovasкуларниот третман на аневризмите досега не се објавени и во стручната јавност нема пишани податоци преку кои може да се добие сознание за ендovasкуларниот третман на аневризмите во Р Македонија. Тука кандидатката го пронаоѓа и својот мотив за изработка на оваа докторска дисертација кој ќе овозможи овие резултати да се објават во стручната јавност и да се споредат со достигнувањата од референтните

светски центри кои се занимаваат со ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми.

Целите на студијата се јасно дефинирани и одредени како:

Да се утврдат ефикасноста и успешноста на ендоваскуларниот третман на интракранијалните аневризми;

Да се утврдат компликациите при ендоваскуларниот третман на интракранијалните аневризми;

Да се утврди дали после ендоваскуларниот третман на аневризмите има потреба од дополнителен ендоваскуларен или хируршки третман на аневризмите.

Во пријавата кандидатот дава детален опис на **материјалот и методите** кои ќе бидат користени во студијата. Се работи за проспективно ретроспективна студија во која ќе бидат вклучени пациенти со наод за интракранијална аневризма кои ќе бидат испитувани и лекувани на Универзитетската Клиника за радиологија од Скопје. За потребите на оваа студија ќе бидат анализирани 110 пациенти, од двата пола, постари од 18 години.

За реализирање на целите на оваа студија кај сите пациенти ќе бидат направени следните дијагностички постапки:

- компјутеризирана томографска ангиографија, со цел да се потврди дијагнозата за присуство на аневризма и да се направат реконструкции на прегледот кои ќе се користат при ендоваскуларниот третман. Дијагностичката КТ ангиографија е значаен сегмент од ендоваскуларниот третман на аневризмата бидејќи преку анализа на морфометриските карактеристики на аневризмата и нејзините соодноси со носечкиот крвен сад ќе се определи типот на ендоваскуларен третман со кој ќе се третира аневризмата кај тој пациент;

- кај сите пациенти пред интервенцијата ќе биде направен анестезиолошки и невролошки клинички преглед. Прегледот се спроведува според протокол кој ги опфаќа сите аспекти кои се потребни кај овој тип на интервенции;

- кандидатката дава детален опис на сите фази на ендоваскуларната интервенција која се спроведува со цел да се исклучи аневризмата од циркулација. Кандидатката ги опишува сите елементи од подготовката која е неопходно да се спроведе кај сите пациенти пред интервенцијата. Кандидатката понатака детално ги опишува сите фази од ендоваскуларната интервенција. Кандидатката го опишува пристапот до крвниот сад преку кој ќе се изведува интервенцијата. Кандидатката ќе ја користи феморалната артерија како најповолен пристап преку кој ќе се изведува ендоваскуларниот третман на аневризмата. По обезбедување на соодветен пристап кандидатката го опишува внесот на микрокатетерот и жицата со кои се влегува во аневризмата. По поставување на микрокатетерот и жицата се пристапува кон исклучување на аневризмата од циркулацијата.

За таа цел се применува индивидуален третман за секој пациент во зафисност од морфометриските карактеристики на аневризмата. Кандидатката ги опишува различните материјали и техники кои ќе ги употреби за да ја исклучи аневризмата од циркулацијата, како коили, стентови, балони. За време на интервенцијата кај пациентот имаме континуиран проток на хепарин. По завршување на интервенцијата се спроведува мануелна компресија на местото каде била пунктирана феморалната артерија. Кандидатката во оваа студија дава детален приказ на медикаментозната терапија која пациентот треба да ја користи после интервенцијата. После ендоваскуларен третман на аневризмите кандидатката детално го опишува советувањето на пациентите за контролните прегледи кои треба да се реализираат.

Статистичка обработка на податоците ќе биде извршена со користење на статистичкиот програм SPSS for Windows 13,0. Во тек на компјутерската анализа ќе се користат следните статистички методологии:

Дистрибуција на фреквенции (апсолутна и релативна застапеност) за прикажување на категоријските белези, односно параметри;

Дескриптивни методи (мерки на централна тенденција - просек, медијана, минимални, максимални вредности, и перцентили) и (мерки на отстапување-стандардна девијација, стандардна грешка), за прикажување на квантитативните белези, односно параметри;

За тестирање на значајноста на разликите меѓу анализираните параметри, ќе се користат, во зависност од карактерот на податоците, односно нивната дистрибуција непараметарски (Chi-square test, Fisher exact test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis ANOVA) и параметарски тестови (t-test for independent samples, Analysis of Variance, ANOVA-MANOVA Factorial analysis);

За ниво на сигнификантност, односно значајност ќе се зема вредноста на $p < 0.05$, а за високо сигнификантна вредноста на $p < 0.01$.

Од предложената докторска теза кандидатот очекува **резултатите** кои ќе се добијат да дадат увид во епидемиолошките карактеристики на аневризмите како дистрибуција на пациентите според пол, возраст, локализација на аневризмите. Резултатите од ова истражување ќе ни обезбедат податоци за ефикасноста, безбедноста и компликациите кои се поврзани со ендоваскуларниот третман на интракранијалните аневризми.

Податоците кои ќе ги добиеме со оваа студија ќе ни овозможат да ги споредиме сопствените сознанија за ендоваскуларниот третман на интракранијалните аневризми со сознанијата од светската литература.

На крајот на поднесокот дадена е **литературата** која кандидатот ја користел во подготовките на поднесокот. Кандидатот приложил список од соодветно избрани и правилно цитирани 22 библиографски референци, каде доминираат податоци од современи автори кои дале значителен придонес во обработка на проблематиката која е изнесена во темата.

З А К Л У Ч О К

Предлог-поднесокот за изработка на докторска дисертација на д-р Менка Лазареска со наслов „Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми“ е конципиран според начелата за изработка на самостоен научно истражувачки труд и ги содржи сите елементи кои ја сочинуваат структурата на едно вакво истражување.

Врз основа на анализа на актуелноста, значењето и научната оправданост на темата, досегашниот стручен и научен развој на кандидатот, Комисијата заклучува дека темата е автентична и актуелна, има значаен научен и апликативен придонес во областа на интервентната радиологија, а кандидатката ги има неопходните квалификации за изработка на докторската дисертација.

Комисијата позитивно ја оценува предложената тема за изработка на докторска дисертација и му предлага на Наставно-научниот совет да ја прифати и одобри понатамошната постапка за реализација на предложената тема за изработка на докторска дисертација од д-р Менка Лазареска со наслов: „Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми“.

Рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Марија Папазова
2. Проф. д-р Миодраг Врчаковски
3. Проф. д-р Александар Чапароски

РЕЦЕНЗИЈА

Наставно-научниот совет на својата VIII работна седница, одржана на ден **28.12.2017** година, а по предлог на Советот на III циклус-докторски студии донесе одлука за **формирање на Комисија за оцена на тема за изработка на докторска дисертација** од д-р Мимоза Исмаили под наслов: **"Correlation of central corneal thickness measurement to abnormalities of refraction"**, во состав:

1. Проф. д-р Наташа Накева-Јаневска,
2. Проф. д-р Весна Димовска-Јорданова,
3. Проф. д-р Ники Матвеева.

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за темата за изработка на докторска дисертација

Предлог темата е подготвена според критериумите за изработка на еден научен труд. Идејата е актуелна, јасно дефинирана, а очекуваните резултати се реални. Користена е современа литература која е коректно цитирана во текстот.

Доставениот поднесок е изнесен на 12 страни и се состои од 5 целини: вовед, мотив, цел на трудот, материјал и методи, статистичка анализа, очекувани резултати и литература..

Во воведот на 7 страни се објаснува што е мерење на централната дебелина на рожницата (ССТ), што се рефрактивни аномалии, и која е врска помеѓу мерењето на централната дебелина на рожницата и рефрактивните аномалии. Во делот на рефрактивни аномалии, акцентот е ставен на мерење на централната дебелина на рожницата, што претставува важен параметар во рефрактивната хирургија, глаукомот и корнеалните болести.

Потенцирано е влијанието на ССТ врз конечната одлука за оперативна корекција на рефрактивните аномалии, која го дефинира најсоодветниот оперативен метод, и минимизира постоперативни компликации. Должината на очното јаболко (подолго или пократко), промените во обликот на рожницата или стареењето на леќата може да предизвикаат рефрактивни грешки. Други рефрактивни грешки можат да се јават и кај децата и кај возрасните.

Окото нормално создава јасна слика бидејќи корнеата и леќата ги прекршуваат светлосните зраци за да ги фокусираат на мрежницата, поточно во центарот за јасен вид (fovea centralis)

Леќата ја менува формата за да предметите од различни растојанија паднат на ретината. Кога светлосните зраци преку рожницата и леќата не може да се фокусираат на сликата на објектот остро на ретината, тоа се нарекува рефрактивна грешка.

Клучните прашања поврзани со исправување на рефрактивните нарушувања, зачестеноста на рефрактивните дефекти, потребата од подготвителни мерки насочени кон подобра дијагностика и соодветен избор за корекција, ги вклучуваат достигнувањата на модерната офталмологија. Вообичаен третман за рефрактивните грешки е да се носат очила или контактни леќи (корективни леќи). Сепак, одредени хируршки процедури и ласерски третмани кои го менуваат обликот на рожницата, исто така, можат да ги поправаат рефрактивните грешки. Оваа промена ја враќа моќта на фокусирање на очите, дозволувајќи им на светлосните зраци да се фокусираат токму на мрежницата за подобрување на видот. Посебно е нагласено значењето на мерењата на ССТ и неговото влијание врз интраокуларниот притисок и класификацијата на глаукомот Во понатамошниот текст изнесени се епидемиолошки податоци и патофизиолошки механизми, одговорни на развојот на аномалии во рефракцијата.

Концептот на хируршките третмани на окото за да се поправаат рефрактивните грешки се разгледува стотици години, но само во изминатите 60 год., интересот значително се зголеми поради развојот на модерните техники во рефрактивната хирургија. Обезбедена е посебна проценка на дијагностичката точност при мерења на дебелината на корнеата што се изведува со ултразвучен уред наречен пахиметар. Примарната предност на ултразвучниот пахиметар е во неговата ефективност и може да се спореди со алтернативи како што е конфокалната микроскопија. Точноста зависи од поставеноста на сондата на рожницата, и честопати тешко е да се утврди перпендикуларноста на сондата во однос на рожница, а покрај тоа неопходна е и употреба на локален анестетик. Ултразвучните пахиметри традиционално се уреди кои нудат поголем број на мерења на корнеалната дебелина прикажана во микрометри.

На крајот од воведот кандидатот дава осврт на резултати од студии за поврзаноста помеѓу рефрактивната грешка и ССТ, како и дополнителната важност во истражување на дијагностички методи, мерење на централна корнеална дебелина со ултразвучен пахиметар, рефрактометрија, кератометрија и мерење на оптичката оска (AL).

Мотивот за изработка на оваа дисертација произлегува од значењето на познавањето на високата преваленца на рефрактивните аномалии, особено на миопија, релативно млада возраст на пациентите, последиците од нетретирање на рефрактивните аномалии и многу други факти. Детерминирањето на дебелината на рожницата се стекнало со релевантност во последниве години, делумно поради зголемениот интерес за континуирана употреба на контактни леќи, рефрактивна хирургија и рана идентификација на оние кои се изложени на поголем ризик за развој на примарен глауком со отворен агол. Мерењето на параметрите на корнеата е важно за дијагностицирање и справување со окуларни заболувања, како што се кератоконус и глауком, како и за поставување на контактни леќи или процедури на рефрактивна хирургија како што е ласер со помош на Ласер Ин Ситу Кератомилеусис (LASIK) и фоторефрактивна кератектомија (PRK). При планирање на одредена хируршка процедура за решавање на рефракција и вредноста на ССТ е корисна за одлучување дали пациентот треба да се земе во предвид пред операцијата и која техника би била најсоодветна.

Хипотези на студијата се следните

Прва Хипотеза> вредноста на централната дебелина на корнеата кај хиперопија е поголема, во однос на во нормалните случаи.

Втора Хипотеза> вредноста на централната дебелина на рожницата во случаи на миопија е помала, во однос на нормалните случаи.

Трета Хипотеза> вредноста на централната дебелина на корнеата кај случаи на астигматизам зависи од типот на рефрактивни аномалии.

Цел на студијата е да се процени и да се спореди мерењето на централната дебелина на корнеата кај пациенти со рефрактивни аномалии и пациенти со еметропија .

- 1.Корелација на ССТ во миопија и еметропија
- 2.Корелација на ССТ во хиперметропија и еметропија
- 3.Корелација на ССТ кај астигматизам и астигматични еквиваленти.
- 4.Корелација помеѓу ССТ и корнеалната кривина кај рефрактивните аномалии.

Студјата е дизајнирана како ретроспективна опсервациска студија што ќе се изведува на Очната Клиника при Универзитетскиот клинички центар во Приштина во период од февруари 2016 до јануари 2018 година, а ќе бидат вклучени амбулантски пациенти рефрактивни аномалии како причина за оштетен вид. Притоа, јасно се дефинирани критериуми за вклучување и исклучувачки критериуми како што се пациенти со глауком и претходни постапки на рефракција на корнеата кои веќе се корегирани, пациенти со амблиопија и корнеални лези.

Во делот Материјал и методи кандидатот предвидува анализа на 300 пациенти на возраст од 16-45 години со рефрактивни аномалии. Пациентите со дијагностицирани рефрактивни аномалии ќе бидат поделени на две групи, тест група (150 пациенти) каде што се вклучени 50 пациенти со хиперметропија, 50 пациенти со миопија, како и 50 пациенти со астигматизам и контролна група (150 пациенти). Од испитаниците ќе биде обезбедена писмена согласност за учество во студијата. Кај сите испитаници ќе бидат спроведени следните испитувања: мерење на дебелината на корнеата со ултразвучен пахиметер (USG) и мерење на интраокуларниот притисок, со претходно направени циклоплегија (Cyclogyl 1%), мерење на оптичката оска, рефрактометрија (мерење на диоптер со рефрактометар), кератометрија (мерење на предната површина на рожницата), испитувањето на очното дно со офталмоскоп и Волк-ова лупа.

Според дизајнот на студијата, испитаниците ќе бидат поделени на две групи:

1. Група 1-тест група (150 пациенти)
2. Група 2-контролна група (150 пациенти),

Во двете групи ќе се мери централната дебелина на рожница. Сите предвидени варијабли ќе бидат предмет на статистичка обработка. На крај е презентираан списокот на 36 референци кои се коректно цитирани во текстот.

З А К Л У Ч О К

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка и да одобри понатамошна процедура за изработка и одбрана на докторската дисертација на кандидатот д-р Мимоза Исмаили под наслов: **„Корелација помеѓу мерењата на корнеалната дебелина и рефрактивните аномалии“**

Предлог темата за изработка на докторка дисертација под наслов, **"Корелација помеѓу мерењата на корнеалната дебелина и рефрактивните аномалии"** поднесена од д-р Мимоза Исмаили, обработува еден актуелен проблем, кој е во пораст и секојдневно присутен во работата на офталмолозите. Истражувањето ќе има придонес пред се, во навремената превенција на оштетувањата на видот кај лицата кои имаат рефрактивни аномалии .

Поднесокот е коректно напишан, и ги задоволува вообичаените критериуми. Предвидените методи и репрезентативниот материјал несомнено овозможуваат остварување на поставените цели. Според квалитетите и досегашно искуство кандидатот може успешно да го изработи предложеното испитување.

Врз основа на изнесеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да го прифати извештајот на Рецензентската комисија и да овозможи изработка на докторската дисертација.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка и да одобри понатамошна процедура за изработка и одбрана на докторската дисертација на кандидатот **д-р Мимоза Исмаили** со наслов **„ Correlation of central corneal thickness measurement to abnormalities of refraction “**.

Рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Наташа Наќева-Јаневска,

2. Проф. д-р Весна Димовска-Јорданова,

3. Проф. д-р Ники Матвеева.

До
Наставно-научен совет на
Медицински Факултет
Универзитет “Свети Кирил и Методиј”

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет – Скопје на својата VII работна седница, одржана на ден 28.12.2017 година, а по предлог на Советот на III циклус-докторски студии, а врз основа на член 63 од законот за високо образование и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет, во состав на универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, донесе Одлука за формирање на комисија за оцена на тема за изработка на докторска дисертација од Асс. Д-р Александар Савески, вработен на Универзитетската клиника за ортопедија - Скопје, под наслов: „Избор на најоптимален хируршки третман кај пациенти со скршеница на вратот на бутната коска“ во состав:

1. **Проф. Др. Ацо Димов**
2. **Проф. Др. Игор Кафтанџиев**
3. **Виш науч. Сор. Д-р Даниела Георгиева**

Рецензентската комисија ја разгледа темата и поднесокот за изработка на докторската дисертација под наслов „Избор на најоптимален хируршки третман кај пациенти со скршеница на вратот на бутната коска“ и има чест на Наставно научниот совет да му го поднесе следниот

ИЗВЕШТАЈ

1. Извештај за предложената тема за изработка на докторска дисертација

Предложената тема за изработка на докторска дисертација „ Избор на најоптимален хируршки третман кај пациенти со скршеница на вратот на бутната коска“ од Асс. Д-р Александар Савески и неговата методолошка експликација се изнесени на вкупно 18 страни, одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе на ден 18.12.2017 година.

Трудот ги содржи сите поглавја на еден научно-истражувачки проект и тоа: Вовед, Мотив, Цел, Материјал и методи, Очекувани резултати и Библиографија на користена литература. Деловите се систематизирани во точки и подточки, со наслови и поднаслови, со што може едноставно да се следи материјата која е обработена во истражувањето. Начинот на презентирање и елаборирање на проблемите на научната мисла на кандидатот се концизни, јасни и лесно разбирливи.

2. Извештај за пооделни делови на трудот

Во **воведот** се дефинирани фрактурите на вратот на бутната коска, нивната честота, нивниот социо-економски аспект на оптоварување на болничкиот капацитет и здравствените фондови. Објаснети се и морфолошките белези и класификации по Garden и Powels како најкористени класификации во секојдневната пракса.

Во **мотивот** се опишани низата контраверзности во решавањето на истите не само кај нас туку и пошироко во светот и истражувачот се стреми да најде стандардизиран начин и протокол за лекување на фрактури на вратот на бутната коска.

Во **целта** на докторската дисертација истражувачот потенцира дека ќе избере најадекватен хируршки третман за санација за ваквиот тип на фрактури преку извршување на компаративна анализа на резултатите после примена на двете оперативни техники. Можните компликации ќе се евалуираат после примената на двете хируршки процедури за оперативното лекување на вратот на бутната коска. Императив во неговото истражување ќе биде проценка на квалитетот на животот мерен според SF-36 бодовниот скор, проценка на физичкото и менталното здравје.

Во **клиничкиот материјал** се предвидува да се вклучат најмалку 70 пациенти, поделени во 2 групи во зависност од возраста, типот на фрактура изборот на оперативни техники за лекувањето на скршеници на вратот на бутната коска. Лекувањето ќе биде спроведено на Универзитетската Клиниката за Трауматологија, Ортопедски болести, Анестезија, Реанимација, Интензивно лекување и Ургентен центар.

Методите на работа се поделени во 5 потточки и тоа:

1. Методи за испитување на клиничкиот материјал каде што ќе бидат приложени:

- Социо-демографските параметри (пол, возраст, етничка припадност и степен на образование)
- Клинички предоперативни параметри (лабораторија, механизам на повреда, коморбидитети, антеро-постериорна рентгенграфија на карлица со двата колка, класификација на скршеницата по Garden и Powels).
- Интраоперативни параметри (времетраење на оперативна интервенција, крвозагуба, Garden imaging score за квалитет на постигната репозиција).
- Постоперативни параметри (контролна лабораторија, рентгенолошка евалуација, VAS скала за квантифицирање на болката, рани компликации).
- Функционални резултати (активни и пасивни движења во колкот)

-Компликации (инфекција, нагараснување, разлабаување на остеосинтезата, лошо зараснување, луксација на ендопротезата)

2. Во методите на оперативниот третман се опишани оперативните техники на двете оперативни методи (остеосинтеза и ендопротеза). Кај оперираните пациенти контролните прегледи ќе се обавуваат по еден, три и шест месеци постоперативно.

3. Во методите за проценка на постигнатите резултати опишан е Гарденовиот индекс за евалуација на постигната репозиција.

4. Во проценка на квалитетот на живот кај секој пациент постоперативно ќе биде следен преку формулар со Medical outcomes study SF 36 health survey за квалитетот на животот на повредените.

Овој скор вклучува физикална проценка physical component score FCS и ментална проценка (mental component score) MCS SF36 кој оделно ќе се калкулира од независен психијатар. SF е дизајниран да се процени здравствениот статус во медицинските исходи и резултати.

SF скорот претставува мулти-елементарна скала која се состои од 8 компоненти, земајќи го во предвид како физичкото така и менталното здравје кое е од особено значење кај ваквиот тип на повредени. Елементите кои го сочинуваат SF скорот се состојат во проценка на: 1. физичка активност, 2. социјални активности, 3. физичкото здравје, 4. телесна болка, 5. проверка на менталното здравје, 6. емоционално здравје, 7. виталност и 8. перцепција за генерално здравје.

При секоја контрола (визита) ќе се комплетира SF скорот и ќе биде евалуиран од хирургот со цел да се идентифицира санација на фрактурата и евентуални компликации.

5. Статистичката анализа ќе биде направена во статистичкиот програм SPSS for windows 17.0.

Категориските податоци ќе бидат прикажани со апсолутни и релативни броеви, квантитативните податоци со дескриптивни параметри (mean-SD, median, minimum, maximum).

За тестирање на разликите меѓу анализираните параметри ќе се користат во зависност од дистрибуцијата на податоците параметриски и непараметриски независни и зависни статистички тестови (Chi-square тест, Fisher exact тест, Mann- Whitney U тест, T-тест, Wilcoxon Matched Pairs тест, Friedman ANOVA, Kruskal-Wallis, Analysis of Variance).

Валидноста на прашалникот SF-36, односно интерната конзистентност на прашањата, ќе се одреди со пресметување на Cronbah alfa.

За статистички сигнификанти ќе бидат земени вредности на $p < 0,05$, а за високо сигнификантни вредности на $p < 0,01$.

Во однос на очекуваните резултати, придонесот на овој труд треба да покаже која од кој од стандардниот хируршки третман третитан со остеоинтеза и ендопротеза е најприфатливиот начин на лекување скршеница на вратот на бутната коска во однос на типот на скршеницата и возраста ценејќи го враќањето на овие пациенти во претходните секојдневни активности. Кај пациентите третирани со остеоинтеза се очекува временскиот период да биде пократок, крвозагубата помала, а вертикализацијата одложена. Кај пациентите третирани со ендопротеза се очекува оперативната техника да биде технички потешко изводлива, крвозагубата поголема и вертикализацијата побрза.

Во делот на библиографијата се содржани вкупно 54 референци од странски часописи и списанија кои се уредно цитирани. Литературата е современа и соодветна за третирањето проблем.

3. ЗАКЛУЧОК

По разгледувањето на пријавената тема за докторска дисертација со наслов „Избор на најоптимален хируршки третман кај пациенти со скршеница на вратот на бутната коска“ од Асс. Д-р Алесандар Савески, комисијата имаше сугестии, предлози и измени во делот на целите, материјалот и методите, кое што од страна на кандидатот беа уредно

подготвени и доставени до комисијата, по што истата даде позитивна оценка и му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот Факултет во Скопје да ја одобри понатамошната процедура, односно изработка и одбрана на докторската дисертација.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1. Проф. Др. Ацо Димов
2. Проф. Др. Игор Кафтанџиев
3. Виш науч. Сор. Д-р Даниела Георгиева

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

РЕЦЕНЗИЈА

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје по предлог Советот на студиската програма за Трет циклус-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, а врз основа на член 63 од Законот за високо образование и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет, во состав на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје, одржа седница на ден 14.02.2018 година и заведе став за формирање на комисија за оцена на подобност на пријавената тема за изработка на докторска дисертација од **М-р. Д-р Сотир Николовски**, вработен во Клиничката болница „Д-р Трифун Пановски“ Битола, под наслов **„Пресметување на феталната тежина со употреба на дводимензионален и тродимензионален ултразвук“** во следниот состав:

1. Проф. д-р Весна Јаневска
2. Доц. д-р Горан Димитров
3. Доц. д-р Ана Данева

Комисијата ја разгледа темата за изработка на докторска дисертација под наслов **„Пресметување на феталната тежина со употреба на дводимензионален и тродимензионален ултразвук“** и има чест на Наставно-научниот совет да му го поднесе следниот

ИЗВЕШТАЈ

Биографски податоци за кандидатот

М-р. Д-р Сотир Николовски е роден во Битола на 05.05.1981 година. Средно образование завршува во гимназијата “Јосип Броз-Тито” во Битола. Во учебната 2000/2001 се запишува на Медицински факултет во Скопје. Дипломира на 28.11.2006 година. Запишува последипломски студии по Медицински науки во учебната 2007/2008 година. Од 22.11.2007 година е запишан на специјалистички студии по гинекологија и акушерство. Специјализира на 15.02.2013 и се стекнува со звањето специјалист гинеколог акушер. Вработен е во ЈЗУ Клиничка болница "Д-р Трифун Пановски" - Битола на одделението за гинекологија и акушерство од 13.03.2008 година. Со свои теми од областа на општата медицина и од областа на гинекологијата, учествува на конгреси, семинари, стручни состаноци. Постдипломски студии запишал на Медицинскиот факултет Скопје во 2007 година, и во 2015 го одбрал магистерскиот труд под наслов **„Пушењето на цигари како ризик фактор за застој во растот на фетусот во Република Македонија“** под менторство на Проф. д-р. Бети Зафирова-Ивановска. Во 2017 година е избран за предавач во научната област акушерство во Високата медицинска школа во Битола.

Мислење за предложената тема за изработка на докторска дисертација

Доставениот поднесок за изработка на докторска дисертација ги содржи сите потребни елементи на една научно-истражувачка студија: вовед, мотив, цели на студијата, материјал и методи, протокол на студијата, очекувани резултати и литература.

Во воведот кандидатот дава дефиниција за родилната тежина како мошне значаен фактор во перинаталниот морбидитет и морталитет. Потоа ги дефинира малата и прекумерната родилна тежина и ги дефинира рамките во кои нормалната родилна тежина може да варира. Потоа се задржува на факторите кои влијаат на родилната тежина набројувајќи ги секој посебно. Техниките за проценка на феталната тежина ги разгледува секоја посебно и понатаму се задржува на пресметувањето на феталната тежината со дводимензионален ултразвук. Акушерскиот дводимензионален ултразвук (2D-US) се разгледува како посебна гранка во ултразвучната дијагностика каде што преку мерење на 2D фетални биометриски параметри и употреба на тие параметри во формули за пресметување на феталната тежина се пресметува феталната тежина класично со ултразвук. Понатаму спомнати се други ултразвучни фетални биометриски параметри со помало практично значење. Лимитирачките фактори на дводимензионалниот ултразвук се убаво објаснети и преку овие недостатоци е индицирана потребата за пресметување на феталната тежината со нов метод, а тоа е тродимензионалниот ултразвук. На крајот од воведот кандидатот го објаснува пресметувањето на феталната тежината со користење на волуменот на надлактицата и натколеницата (VolArm и VolTh) и ја потенцира неговата применливост во праксата особено во случаи каде 2D ултразвучната биометрија би се покажала инсуфициентна.

Како **мотив** за изработка на студијата кандидатот го наведува трендот во последните години на користење на 3D ултразвукот при пресметувањето на феталната тежина во големите акушерски центри, од што произлезе идејата дека и во Република Македонија е потребно едно вакво истражување со цел да се намалат перинаталните компликации. Во состојба на висок перинатален морбидитет и морталитет во Република Македонија ова истражување би можело да им помогне на здравствените работници во клиничката пракса што поточно да ги одредат феталните тежини.

Целите на студијата се јасни и таксативно наброени:

1. Одредување на бипариетален дијаметар (BPD), циркумференца на главата (HC), должина на фемурот (FL) и абдоминална циркумференца (AC) со 2D ултразвук;
2. Одредување на волуменот на надлактицата (VolArm) и натколеницата (VolTh) со 3D ултразвук;
3. Пресметување на феталните тежини со формула (Hadlock 4 (39) и Shepard(67)) според резултатите добиени од 2D ултразвук;
4. Пресметување на феталните тежини со формула (Lee (51)) според резултатите добиени од 3D ултразвук;
5. Компарација на пресметаните фетални тежини со 2D и со 3D ултразвук со измерената родилна тежина;
6. Утврдување на постоење или непостоење на сигнификантна разлика во калкулацијата на родилната тежина пресметана од параметрите добиени со 2D и 3D ултразвук.

Истражувањето е дизајнирано како пресечна студија која ќе се спроведе на гинеколошко акушерското одделение на Клиничка болница „Д-р Трифун Пановски“ во Битола.

Во делот **материјал и методи** кандидатот наведува дека во студијата ќе бидат вклучени родилки кај кои е веројатно завршување на раѓањето во наредните 48 часа. Пациентките ќе бидат информирани за целите на студијата и ќе биде побарана писмена согласност за нивно учество во студијата. Феталната возраст ќе биде одредена врз основа на првиот ден на последната нормална менструација и ќе се потврдува било со прв или со ран ултразвучен преглед на почетокот на вториот триместар. Кај секоја пациентката на прием по претходно земена добра анамнеза со акцент на социодемографските податоци релевантни за студијата, ќе се прави основна ултразвучна 2DUS биометрија на плодот: бипариетален дијаметар (BPD), циркумференца на глава (HC), абдоминална циркумференца (AC), должина на бедрена коска (FL) и калкулација на феталната тежина врз основа на формули базирани на 2D биометриски параметри. Следи аквизиција на волумен на феталните надлактица и натколеница (VolArm/VolTh) со тродимензионален ултразвук и калкулација на феталната тежина врз основа на формули базирани на 3D биометриски параметри. Волумените добиени во студијата ќе бидат зачувани во ултразвучниот апарат, за да се обработат со софтвер. По породување ќе се мери родилната тежина на новороденото. Сите податоци за секој поединечен случај кои се релевантни за истражувањето ќе бидат внесувани во прашалник.

Инклузивни критериуми за влез во студијата се: Бремености со единечен, жив фетус на ултразвук; Бремени жени кај кои е веројатно завршување на раѓањето во наредните 48 часа; Добро дефинирана гестациска старост; Нормална фетална анатомија за време на феталниот скрининг во периодот од 18 до 22 гестациска недела и истата потврдена со постнатален клинички преглед на новороденото; Породување во период < 48 часа по 2D мерењето и снимањето на 3D волумените.

Ексклузивни критериуми: Повеќе плодова бременост; Fetus mortus in utero ante admissionem; Новородено со некоја структурна малформација; Раѓање по повеќе од 48 часа по 2D и 3D ултразвучниот преглед; Несигурна гестациска старост.

Поднесокот содржи дел каде е опишана планираната статистичка обработка на податоците која ќе се изврши со програмата SPSS (17 верзија) со примена на соодветни статистички методи.

Од студијата кандидатот очекува да се споредат точноста на 2D и 3D моделите при пресметување на феталната тежина, генерирани од ист примерок на пациенти во однос на родилната тежина. Да се процени вредноста на тродимензионалните ултразвучни мерења (3DUS) на волуменот на надлактицата (VolArm) и натколеницата (VolTh) при одредување на родилната тежина (BW).

На крајот од поднесокот е дадена листа на избрана **литература** која содржи 70 референци кои се од понов датум и се релевантни за темата на истражувањето, а истите се правилно цитирани.

Истражувањето ќе биде извршено во согласност со декларацијата од Хелсинки што се потврдува со доставеното решение за согласност на етичката комисија за истражување на луѓе на Медицинскиот факултет при УКИМ, како и од стручниот колегиум на Клиничка болница „Д-р Трифун Пановски“ - Битола.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на анализата на поднесената документација, пријавениот поднесок за изработка на докторски труд и актуелноста на темата, како и користа од нејзината практична примена, рецензентската комисија е на мислење дека поднесената пријава на кандидатот М-р. Д-р Сотир Николовски за изработка на докторски труд на тема **„Пресметување на феталната тежина со употреба на дводимензионален и тродимензионален ултразвук“** според својата актуелност, поставени цели, изборот на материјалот и методологијата на истражување, како и очекуваните резултати, во целост ги исполнува критериумите за изработка на квалитетна докторска дисертација.

Комисијата позитивно ја оценува предложената тема за изработка на докторска дисертација и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицински факултет Скопје да ја прифати и предлогот да го проследи во понатамошна постапка.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

1. Проф. д-р Весна Јаневска

2. Доц. д-р Горан Димитров

3. Доц. д-р Ана Данева

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНКА НА ПОДОБНОСТ НА ПРЕДЛОЖЕНАТА ТЕМА ЗА ИЗРАБОТКА НА
ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Наставно научниот совет на Медицинскиот факултет на својата IX работна седница одржана на 20.2.2018 година, врз основа на член 63 од Законот за високо образование („Сл. весник на Република Македонија бр. 35/2008, 103/2008, 26/2009, 83/2009, 99/2009, 115/2010, 17/2011, 51/2011, 123/2012, 15/2013, 24/2013, 14/2014, 116/2014, 130/2014, 10/2015, 20/2015, 98/2015 и 154/2015), член 53 од Правилникот за внатрешни односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 121/2009 и 188/2011) и член 55 од став 1 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), а по предлог на Советот на III циклус докторски студии, донесе Одлука бр. 0905-754/28 од 20.2.2018 година за формирање на Комисија во состав

Проф д-р Милена Петровска
Проф д-р Гордана Адамова
Проф д-р Марјан Стојовски

за оценка на тема за изработка на докторска дисертација од м-р д-р Корнелија Трајкова под наслов: **„Вагинален микробиом кај женска популација во репродуктивен период“**.

По детално разгледување на доставената документација, Комисијата го доставува следниот

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за предложената тема за докторска дисертација

Предлог пријавата за докторска дисертација ги содржи основните делови: вовед, мотив за изработка, цели, работна хипотеза, материјал и методи, очекувани резултати, импликации во пракса и користена литература.

Во **воведот** јасно се прикажани фактите за хуманиот вагинален микробиом, односно динамичната и балансирана заедница на физиолошки лактобацили (*Lactobacillus species*) и патогена бактериска флора. Терминот „хуман микробиом“ за прв пат е предложен од Joshua Lederberg, како синоним за еколошка заедница на коменсали, симбиотски и патогени микроорганизми, кои коегзистираат во хуманиот телесен простор.

Хуманата вагина во репродуктивен период е метаболна и микробиолошки комплексна средина, која циклично квалитативно и квантитативно се променува во тек на менструалниот циклус (се зголемува рН вредноста во тек на менструалното крварење, се намалува бројот на лактобацили и расте бројот на факултативно-анаеробни и анаеробни специеси; опаѓа рН вредноста по прекилот на менструалното крварење, расте бројот на лактобацили со конкомитантна редукција на бројот на други факултативно-анаеробни и анаеробни организми).

Истакнато е дека познавањето на нормалната флора и физиологијата на хуманата вагина е неопходно за предикција и превенција на генитални инфекции. Редукција на концентрацијата на лактобацили значи дисрупција на нормалната вагинална флора или т.н. вагинална дисбиоза, што е предуслов за раст на други, главно анаеробни бактерии. Оваа состојба доколку не се детектира и третира, преминува во бактериска вагиноза, што е предуслов за развој и асцендирање на генитална инфекција.

Поткрепено со литературни факти објаснети се механизмите на заштита на лактобацилите од инвазија на патогени микроорганизми, кои се должат на нивниот раст, размножување и метаболизам, со продукција на различни киселини (пред се млечна киселина), водороден пероксид (H_2O_2) (од кој се ослободува насцентен кислород, познат по својот антимикробен дезинфекциски ефект), бактериоцини (протеински токсини кои вршат инхибиција на растот на слични бактериски соеви), биосурфактант (кој ја покрива слузокожата на вагината и го спречува адхерирањето на патогените микроорганизми), како и т.н. коагрегациони молекули кои го блокираат ширењето на патогените микроорганизми. Сите видови лактобацили не ги продуцираат наведените фактори, па затоа некои видови се поефикасни во заштита од специфични инфекции.

Бактериска вагиноза (БВ) или анаеробна дисбиоза е полимикробен синдром кој се карактеризира со промена на нормалната вагинална флора, односно редукција на концентрацијата на H_2O_2 продуцирачки *Lactobacillus species* со други, главно анаеробни бактерии како *Prevotella species*, *Mobiluncus species*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Porphyromonas species*, *Bacteroides species*, анаеробен *Peptostreptococcus species*, *Fusobacterium species*, *Atopobium vaginae*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, како и недоамна генетски детерминирани организми од групата на *Clostridiales* (BV-associated bacterium1 [BVAB1], BVAB2, BVAB3) итн.

Вагиналната дисбиоза е честа кај жени во репродуктивна возраст и може да предизвика непријатен вагинален секрет, но кај голем процент е и асимптоматска. Таа е предуслов за развој и асцендирање на генитални инфекции. БВ е асоцирана со зголемен ризик за развој на сексуално преносливи инфекции (СПБ), вклучително и ХИВ, релативен ризик за абортус или предвремено породување (1,4-6,9%). Преваленцата во бременост се движи и до 50% и асоцира со многу компликации (хорионамнионитис, предвремени контракции и породување, предвремена руптура на околуплодови мембрани и спонтан абортус). БВ е асоцирана со сигнификантно зголемен ризик за предклинички губиток на бременост, но недостасуваат студии кои детално го анализираат губиток на бременост во прв триместар, од каде произлегува и потребата од спроведување на подетални анализи за улогата на БВ, а особено на вагиналниот микробиом на денот на ембриотрансфер.

Испитувањата на вагиналниот микробиом со класични микробиолошки техники на култивација и идентификација е макотрпна, долготрајна и не прецизна методологија, со која добар број на бактерии (не-култивабилните) всушност не се докажуваат. Молекуларните методи се посебен предизвик за докажување на сите за сега познати микроорганизми и анализа на улогата на секој од нив во структурата на микробиомот. Употребата на молекуларни техники со анализа на секвенци на гени, како 16S rRNA ген, ги надгради познавањата за комплексноста на микробиомските екосистеми на различни делови на човечкиот организам, вклучително и вагината.

Постојат повеќе од 100 различни фенотипови на лактобацили кои може да се изолираат од вагинален микробиом. Некои се секогаш присутни, а некои само спорадично. Одредени специеси на лактобацили (*Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, и *L. iners*) се почесто изолирани кај здрави жени со нормален наод, додека специеси од анаеробни стапчести бактерии како *Atopobium*, *Prevotella*, *Mobiluncus* и *Sneathia* се почесто присутни кај жени со бактериска вагиноза. Филогенетската анализа, подразбира креирање на генеолошки стебла-дендрограми, кои претставуваат приказ на структурата на микробиомот. Последните испитувања со употреба на двете методи-молекуларна и културелни методи, покажуваат дека разликата меѓу нормално и

абнормално, се темели на комплексен биолошки спектрум кој покажува поголема микробиолошка разновидност за БВ од она што досега беше познато.

Според молекуларните испитувања, бактериската вагиноза не е болест туку спектар на промени во составот на микробиомот што резултира со одредени клинички симптоми.

Како **мотив** за изработка на студијата се наведени релеванти факти: молекуларна анализа на вагиналниот микробиом е една од најактуелните теми во последниве години во областа на репродуктивното здравје и перинаталната медицина, но се уште недоволно имплементирана. Резултати од студии спореведени на различни популации, покажуваат разлики во составот на микробиомот. Мотивот за изработка на оваа студија е да се одреди составот на вагиналниот микробиом на наша популација на жени во репродуктивен период.

Цели на студијата се прецизно формулирани: (1) Да се изврши генетско детерминирање на типовите на лактобацили и најчести предизвикувачи на бактериска вагиноза во вагинален секрет кај наша популација, односно (1а) молекуларна анализа на вагинален микробиом од аспект на видови и типови на лактобацили кај пациентки со нормален наод потврден со класични микробиолошки и клинички-гинеколошки параметри; (1б) молекуларна анализа на микробиом од аспект на видови и типови на лактобацили кај популација со интермедиерна флора, потврдена со класични микробиолошки и клинички-гинеколошки параметри; (1в) молекуларна анализа на микробиом од аспект на видови и типови на лактобацили и други бактерии од интерес кај популација со бактериска вагиноза, потврдена со класични микробиолошки и клинички-гинеколошки параметри. (2) Да се компарираат клиничките параметри и класичните микробиолошки иследувања за бактериска вагиноза со молекуларни тестови и докажување на можни причинители. (3) Од добиените резултати да се процени дали може да се развие брз, евтин, едноставен тест / метода за одредување на вагинален микробиом

Хипотеза на експериментот е дека постојат разлики во составот на вагиналниот микробиом кај жени со нормален клинички и микробиолошки наод (нормална флора) во однос на оние со интермедиерен наод или докажана бактериска вагиноза.

Во делот **материјал и методи** јасно и прецизно е дефинирана проспективната студија, на 100 пациентки во репродуктивен период (од 18 до 49 години). Според дефинираните критериуми за вклучување во студијата (потпишана информирана согласност), и исклучување од студијата (бременост, менструално или друг тип на утерино или вагинално крварење, антибиотски третман во рамки на еден месец, сексуален однос во рамки на претходните три дена, употреба на вагинални таблети, капсули, гелови во рамки на претходните три дена, трансвагинални интервенции во рамки на еден месец - конизација, биопсија, хистеросалпингографија, хистероскопија, инструментална ревизија, киретажа), од секоја особа ќе се собираат: *основни податоци* (возраст, телесна тежина и висина, ВМІ (обезитет), националност, место на живеење), *субјективни знаци* (во изминатите 7 дена) независно од објективниот наод (пообилен вагинален секрет особено со непријатен мирис, често мокрење или печење при мокрење, чувство на печење или пецкање во интимната регија, покачена телесна температура и/или дијареа, значителни болки слични на менструални, болки во слабините или сакралната регија), *репродуктивна анамнеза* (бремености, породувања, абортуси), *гинеколошка анамнеза* (менарха, менструален циклус, ПМ / ден од циклус, РАР статус, HPV статус, интервенции на ПВУ), *животни навики* (внес на пробиотици со исхрана, пушење, болести на зависност, вежбање - физичка активност и тренинг, употреба на презерватив, навики за туширање на надворешни гениталии), *анамнестички податоци за здравствена состојба од аспект на други коморбидитети* (гастро-интестинален тракт / дијареа, опстипација, уринарен тракт/ уринарни инфекции, дијабетес мелитус), *фармаколошка анамнеза* (внес на суплемементи со пробиотици, употреба на вагинални таблети/гелови со млечна киселина и/или пробиотици, орални комбинирани хормонски препарати).

Предложените **методи** се релевантни за да дадат одговор на поставените цели. На секоја пациентка ќе се направи гинеколошки - вагинален преглед со (1) Мерење на рН вредноста на вагинален секрет со стик-хартиена лента со индикатор за рН (1.09542.0001 рН-indicator strips рН 4.0 - 7.0 Special indicator – Merck KGaA) (гранична вредност која ќе се одредува е рН 4,5); (2) Екартирање на вагина со стерилен спекулум и земање два примерока - брисеви со стерилно стапче, од форникси на вагина, едниот за бактериолошка, а другиот за молекуларна анализа); (2а) од примерокот за *бектериолошка анализа* ќе се направи: - директен микроскопски препарат (боен по Грам), за проценка по Nugent скор - присуство на лактобацили и други бактерии; - култивација на вештачки хранителни подлоги (крвна-Колумбија агар, Гарднерела агар, Сабуро-агар); (2б) од примерокот за молекуларна анализа, кој ќе се замрзнува на -80°C , во лабораторијата за молекуларна анализа во Македонска Академија на Науки и Уметности – МАНУ ќе се екстрахира и ќе се секвенционира бактериската ДНК.

Според Nugent, застапеноста на бактериските морфотипови во дитектниот микроскопски препарат (големи Грам-позитивни бацили - *Lactobacillus*, мали Грам-варијабилни бацили - *Gardnerella vaginalis* и закривени Грам-варијабилни бацили - *Mobiluncus spp.*) се бодува од 0-10 и се добива финалниот скор. Според скорот по Nugent сите пациенки ќе бидат поделени во три групи: нормален наод (Н) (скор од 0-3); интермедиерна флора (И) (скор од 4-6) и бактериска вагиноза (БВ) (скор од 7-10).

Од замрзнатите брисеви за молекуларна анализа ќе се одберат по случаен избор по 15 брисеви од секоја група пациентки (Н, И и БВ) и ќе се анализираат со молекуларни методи за докажување на типови на лактобацили и другите условно патогени бактерии од интерес.

Изолацијата на ДНК од брисевите ќе се работи според стандардизирани протоколи за изолација на бактериска ДНК. На изолираната нуклеинска киселина ќе се врши амплификација на 16S rДНК регионот од геномот со соодветни прајмери за испитуваните региони/бактерии, кои потоа ќе бидат секвенционирани. Секвенционирањето ќе се врши по претходо пречистување, со цел да се отстранат неинкорпорирани прајмери и нуклеотиди од реакцијата на амплификација. Кога продуктот на амплификација е чист (присуство на единечен фрагмент со саканата големина) ќе се користи ензимски метод (CleanSweep). Методот се користи за прочистување на фрагменти со големина од 100 bp до 20 kb, без губиток на амплифицираниот продукт. Врз основа на добиените резултати ќе се креираат генеолошки стебла.

Кандидатката декларира и доставува документ кој потврдува дека во истражувањето ќе се почитуваат етичките начела на: Декларацијата од Хелсинки на Светската Медицинска Асоцијација за Етичките принципи на медицински истражувања во кои се вклучени луѓе, Извештајот од Белмонт – за етичките принципи и насоки за заштита на хумани субјекти при истражување и Универзалната декларација за биоетика и човекови права на UNESCO. При тоа ќе се придржува до критериумите на Добра клиничка пракса, Законот за здравствена заштита на Република Македонија и Законот за правата на пациентите во Република Македонија.

Предвидено е добиените резултати да се анализираат со статистички програми SPSS 17.0, со соодветни статистички методи: стандардни дескриптивни и аналитички биваријатни и мултиваријатни методи; коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики - Pearson Chi-square и тест на разлики за атрибутивните статистички серии; сигнификантноста на разликата ќе се тестира со t-тест онаму каде постои отстапување од нормалната дистрибуција, со Mann-Whitney U тест. Во сите употребени методи за гранична статистички сигнификантна вредност ќе се постави $p < 0.05$.

Според зададените цели, избраниот и детално опишан материјал, методите за испитување и за анализа, со полно право **се очекува** дека предложената студија ќе даде придонес во детерминирање на вагиналниот микробиом на наша популација, да се добие приказ на типови на лактобацили преку креирање на генеолошки стебла – дендрограм. Се очекува кај жени со нормален наод да се изолираат повеќе типови на лактобацили, кај

жени со интермедиерен наод да се изолираат само некои типови на лактобацили и евентуално анаеробни микроорганизми, а кај жени со докажана бактериска вагиноза да се докаже гарднерела и други анаеробни и некултивабилни бактерии. Се очекува статистички сигнификантна корелација на клиничките параметри и класичните микробиолошки иследувања за бактериска вагиноза со молекуларните испитувања на вагиналниот микробиом. Од резултатите на студијата треба да призлезат факти за поедноставно откривање (детекција) на жените со нарушена вагинална микросредина, и соодветен избор на фармаколошки третман за нормализирање на вагиналната микросредина, односно воспоставување/реставрирање на нормален микробиом.

Доколку анализата покаже дека составот на микробиомот, односно изолираните соеви на лактобацили се идентични на оние изолирани кај друга популација, каде веќе се направени и стратегии за превенција на инфекции врз база на докажана ефикасност на употреба на пробиотици и одредени соеви на лакобацили, истите стратегии би можело да се применуваат и на наша популација.

Во цитираната **литература** коректно се внесени 33 референции, од релевантна медицинска периодична литература и книги. Актуелноста на темата ја потврдува датумот на издавањето на трудовите. Само шест референци се од минатиот век, сите останати од овој милениум, а половината од последните пет години, завршувајќи со 2017 година.

ЗАКЛУЧОК

Предложената тема за изработка на докторска дисертација од м-р д-р Корнелија Трајкова под наслов: „**Вагинален микробиом кај женска популација во репродуктивен период**“ претставува оригинален, актуелен и современ труд кој треба да даде значаен придонес во секојдневната клиничка пракса и во научните сознанија за вагиналниот микробиом, видовите на лактобацили и други бактерии во состојби на нарушување на вагиналниот микробиом и корелацијата на класичните и молекуларните методи за идентификација на бактериските видови. Предложениот материјал и методите за работа овозможуваат да се даде одговор на поставените цели. Биографските податоци и познавањето на кандидатот м-р д-р Корнелија Трајкова одат во прилог дека ќе се изработи квалитетен научно истражувачки труд со апликативна примена.

Врз основа на претходно изнесените податоци за предложениот труд, Рецензентската комисија има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет, УКИМ во Скопје да ја прифати предложената тема за изработка на докторска дисертација на м-р д-р Корнелија Трајкова.

Рецензентска комисија:

Проф д-р Милена Петровска

Проф д-р Гордана Адамова

Проф д-р Марјан Стојовски

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

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „СПОРЕДБА НА КЛАСИЧНАТА СО ЛАПАРОСКОПСКАТА АПЕНДЕКТОМИЈА ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ“ ОД Д-Р РИСТО СИМЕОНОВ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на VIII редовна седница одржана на 28.12.2017 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот д-р Ристо Симеонов, со наслов „Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст“, во состав: проф. д-р Перо Петровски (претседател), проф. д-р Миле Петровски (ментор), проф. д-р Зоран Караџов (член), проф. д-р Владо Јаневски (член) и проф. д-р Андреја Арсовски (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 кандидатот д-р Ристо Симеонов, со наслов „Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст“, содржи 157 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големинана букви 12, со 119 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 10 глави. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата, којашто е обработена во истражувањето.

Во **воведот** на трудот, обработена е темата апендицитис од аспект на апендицитис како глобален здравствен предизвик, апендицитис кај педијатриската популација, сезонските варијации и потенцијалните ризик-фактори за апендицитис, економскиот

товар и менаџирањето на состојбата. Понатаму, генералните аспекти на апендиксот, неговата анатомска и хистолошка структура, дополнителните системски функции, етиологијата на апендицитисот, дијагностиката, симптомите, клиничкиот преглед, лабораториските иследувања, имиџинг процедурите. Обработени се и принципите на диференцијалната дијагноза кај педијатриската популација, третманот на акутно апендикуларно страдание како предизвик на современата хирургија, историската перспектива, видовите на третман. Детално се образложени принципите на отворената и лапароскопската апендектомија, како и споредба помеѓу двете процедури.

Како **мотив** за истражувањето за докторскиот труд, кандидатот ја потенцира важноста на акутниот апендицит како ургентна хируршка состојба, инциденцата и сериозноста на состојбата. Се обработува и важноста на брзиот и безбеден третман со што е можно помалку компликации.

Истражувањето е прво од ваков вид во нашата земја. Направена е споредба на предностите и недостатоците на лапароскопската наспроти класичната апендектомија при акутен апендицит во детска возраст до 14 години. Сите обработени пациенти се хоспитализирани на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје, каде што во подолг временски период се третираат пациенти со отворената класична апендектомија и лапароскопска апендектомија.

Кандидатот ги наведува следниве **цели** за изработка на трудот:

Генерална цел

Истражувањето има за цел да направи споредба на класичната со лапароскопската апендектомија кај деца на возраст до 14 години и да укаже на евентуалните разлики и причини за постигнатиот ефект.

Специфични цели

1. Да се направи анализа на социодемографските и клинички карактеристики на пациентите од испитуваната и контролната група и да се утврдат евентуалните разлики.
2. Да се евалуираат ефектите од класичната апендектомија согласно со постигнатите резултати според протоколот за следење на третманот.
3. Да се евалуираат ефектите од лапароскопската апендектомија согласно со постигнатите резултати според протоколот за следење на третманот.

4. Да се утврдат евентуалните разлики во постигнатиот ефект од класичниот наспроти лапароскопскиот третман на акутниот апендицитис и да се селектираат евентуалните предиктивни фактори и степенот на нивното делување.

Во следното поглавје, кандидатот ги образложува **хипотезите** на докторската дисертација. Наведени се 5 хипотези:

X1. Постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците третирани со класичната и лапароскопската апендектомија во однос на брзината на опоравување и должината на болничкиот престој.

X2. Постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците со класична и оние со лапароскопска апендектомија во однос на користењето на аналгетска и антибиотска терапија.

X3. Постоперативните компликации се сигнификантно почести кај испитаниците третирани со класична апендектомија споредено со оние кај кои е направена лапароскопска апендектомија.

X4. Постои сигнификантна разлика помеѓу класичната и лапароскопската апендектомија во однос на постигнатиот козметички ефект по третманот.

X5. Постои сигнификантна разлика помеѓу класичната и лапароскопската апендектомија во однос на предиктивните фактори за постигнатиот ефект од третманот.

Материјалот и методите се детално обработени во петтото поглавје. Образложен е дизајнот на истражувањето кое што претставува рандомизирана моноцентрична контролирана клиничка студија, која беше спроведена на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје, во периодот од 2015 до 2017 година. Обработени се материјали на педијатриски пациенти, кои по клинички дијагностициран акутен апендицитис, се третирани со лапароскопска (ЛА), односно отворена апендектомија (ОА). За исполнување на целите на истражувањето беа користени

податоци добиени од самите пациенти, родителот/старателот на пациентот, податоци од достапната медицинска документација и согледувања на истражувачот.

Примерокот на испитаници го сочинуваат 120 деца на возраст до 14 години, со клинички дијагностициран акутен апендицитис. Обработени се карактеристиките на примерокот, критериумите за селекција, инклузионите и ексклузионите критериуми. Во поглавјето “Материјал и методи”, авторот ја дефинира клиничката дијагноза на акутен апендицитис, ги објаснува оперативните техники, класичната отворена апендектомија и лапароскопската апендектомија. Протоколот на следење на пациентите, анкетниот прашалник и согласноста за оперативен третман се исто така дел од поглавјето “Материјал и методи”.

Статистичка обработка

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во соодветни статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS верзија 14), а прикажани се табеларно и графички.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии беше правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со употреба на мерките на централна тенденција и мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка).

Chi square, Kolmogorov-Smirnov тест за еден или два примерока, а Fischer exact-тестот беше користен за компарирање на одредени белези меѓу двете групи на испитаници, како и за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени белези во групата испитаници. Spearman Rang Order Correlation-тестот беше користен за утврдување на корелацијата меѓу две варијабли, додека мултипла корелација и регресија беа користени за утврдување на корелација меѓу една зависна и повеќе независни варијабли.

Кај нумеричките серии со нормална дистрибуција, сигнификантноста на разликата беше тестирана со Student-ов t-тест, додека за споредба на просечните вредности на нумеричките серии со неправилна дистрибуција беше користен непараметарски тест за независни примероци (MannWhitney U-тест). Пресметувањето на ризиците се одредуваше со помош на стапки на предимство (Odd ratio – OR). Мултипла линеарна и мултипла логистичка регресиона анализа беше употребена за одредување и квантифицирање на независните значајни фактори за ефект на методите. За утврдување на статистичка значајност беше користено ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

Резултати

Резултатите од презентираната студија се прикажани табеларно и со графикони, кои го олеснуваат нивното следење.

Во почетокот на поглавјето, кандидатот ги презентира генералните карактеристики на примерокот, го анализира примерокот спред повеќе варијабли: пол, возраст, висина, тежина. Следува објаснување на дијагностичките карактеристики на примерокот. Во делот за клиничко-лабараториски карактеристики на примерокот, анализа на примерокот е според телесна температура, леукоцити, CRP, палпаторен наод, време од почетокот на симптомите до интервенцијата. Во делот за третман, примерокот се анализира според должината на интервенцијата, време на интервенција, конверзија од лапароскопска кон отворена интервенција, интраоперативен наод и споредба на оперативниот со хистопатолошкиот наод. Во посттераписката евалуација на примерокот анализирано е времето до појава на прва столица и начинот на добивање на прва столица, време до првиот перорален внес на храна, време до нормализирање на CRP, интраоперативни компликации, постоперативни компликации, инфекција на рана (корелација помеѓу инфекција на рана и одредени параметри и предиктивна улога на одредени параметри за инфекција на рана), употреба на аналгетици, антибиотици, потребен временски период до целосно враќање на секојдневните активности, должина на хоспитализација, бинарна анализа на просечната должина на хоспитализација и одредени параметри по групи и бинарна анализа на просечното време до целосно враќање на активности и одредени параметри по групи и анализа на примерокот по задоволство од естетскиот изглед на лузната.

Во **дискусијата** е направена споредба на добиените резултати и сознанија од научноистражувачката работа презентирана во докторската теза на д-р Ристо Симеонов со досега објавените слични меѓународни студии на истата тема и толкувања на можните причини за сличностите и разликите во резултатите.

Во деветтото поглавје, кандидатот ги наведува **заклучоците**, согласно со добиените резултати од спроведеното истражување.

1. Просечното времетраење на интервенцијата при ЛА, односно ОА изнесува $44,4 \pm 9,5$ v.s $70,7 \pm 23,7$ минути во прилог на значително пократко време во групата третирана со ЛА (Mann-Whitney U Test: $Z = -7,3507$ $p = 0,0001$).
2. Од вкупно 60 педијатриски пациенти третирани со ЛА, само кај еден случај 1 (1,67%) имало конверзија во отворена техника.
3. Согледана е сигнификантна разлика помеѓу групите на педијатриски пациенти третирани со ЛА и ОА во однос на просечното време од интервенцијата до првата столица (Mann-Whitney U Test: $Z = -6,5372$ $p = 0,0001$) и просечното време од интервенција до пеорален внес на храна (Mann-Whitney U Test: $Z = -5,432$, $p = 0,0001$) во прилог на значително пократко време во групата третирана со ЛА. Пациентите со ЛА имаат за 6,245 пати поголема веројатност за спонтан прва столица споредено со ОА [OR=6,2448 (2,783 – 14,011) 99% CI].
4. При ЛА споредено со ОА просечното време до нормализирање на вредностите на CRP изнесува $3,1 \pm 2,1$ v.s $6,2 \pm 2,7$ дена, со сигнификантна разлика помеѓу групите во прилог на пократко време кај ЛА (Mann-Whitney U Test: $Z = -4,5532$, $p = 0,00005$).
5. Нема регистрирани итраоперативни компликации кај педијатриските испитаници од двете групи. Рани компликации се регистрирани кај 3 (5%) случаи со ОА и ни еден случај со ЛА без сигнификантна разлика помеѓу двете групи (Fisher-Freeman-Halton exact test: $p = 0,2437$).
6. Во групата со ЛА односно ОА, инфекција на рана за време на престој во болница била нотирана кај 6 (10%) v.s 4 (6,7%) пациенти без сигнификантна разлика помеѓу групите (Fisher exact two tail test: $p = 0,5088$).
7. Бинарната логистичка регресиона анализа на предиктивната улога на селектирани параметри за инфекција на рана кај ЛА укажа дека: а) со секоја година зголемување на возраста сигнификантно се намалува веројатноста за инфекција на рана за 0,665 пати; б) со зголемување на бројот на леукоцитите при прием сигнификантно се зголемува веројатноста за инфекција на рана за 1,299 пати; в) со зголемување на CRP при прием сигнификантно се зголемува веројатноста за инфекција на рана за 1,026 пати; г) со зголемување на време од почеток на симптоми до хоспитализација сигнификантно се зголемува веројатноста за инфекција на рана за 1,060 пати; д) со зголемување на времетраењето на операцијата сигнификантно се зголемува веројатноста за инфекција на рана за 1,140 пати.

8. Линарната логистичка регресиона анализа на предиктивната улога за инфекција на рана кај ОА не укажаа на сигнификантно делување на ниеден од анализираните параметри.
9. Кај сите испитаници во примерот 120 (100%) е регистрирана употреба на аналгетици за време на престој во болница. Во групата со ЛА односно ОА, употреба на аналгетици при испис од болница е регистрирана кај 2 (3,3%) v.s 12 (20%) од пациентите со сигнификантна разлика помеѓу (Fisher exact two tail test: $p=0,0045$) во прилог на пократко време во групата со ЛА.
10. Просечното време до целосно враќање на секојдневните активности при ЛА споредено со ОА изнесува $15\pm 2,6$ v.s $21,7\pm 6,1$ дена, со сигнификантна разлика помеѓу групите (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,2432$, $p=0,0001$) во прилог на значително пократко време кај ЛА.
11. Просечната должина на хоспитализацијата кај ЛА споредено со ОА изнесува $3,2\pm 1,4$ v.s $5,2\pm 1,5$ со сигнификантна разлика помеѓу групите (Mann-Whitney U Test: $Z=-7,458$, $p=0,00001$) во прилог на значително пократко време на хоспитализација кај пациентите третирани со ЛА.
12. Мултиплата линеарна регресија при ЛА укажа дека на двата независни значајни предиктори (висина на CRP при прием и време од симптоми до хоспитализација) се должи 67,8% од промените на должината на хоспитализација ($R^2=0,678$) од што само на висина на CRP при прием како независен предиктор се должи 52,9% од промените ($R^2=0,529$).
13. Мултиплата линеарна регресија при ОА укажа дека на двата независни значајни предиктори (висина на CRP при прием и време од симптоми до хоспитализација) се должи 34,4% од промените на должината на хоспитализација ($R^2=0,344$) од што само на време од симптоми до хоспитализација како независен предиктор се должи 32% ($R^2=0,32$) од промените.
14. Мултипла линеарна регресија при ЛА укажа дека на трите предиктори CRP, времетраење на операција и должина на хоспитализација се должи 17,2% ($R^2=0,172$) од промените на времето до целосно враќање на секојдневните активности.
15. Анализата со мултипла линеарна регресија при ОА укажа дека на трите предиктори CRP, време од почеток на сиптоми до хоспитализација и должина на хоспитализација се должи 44,6% ($R^2=0,446$) од промените на времето до целосно враќање на секојдневните активности од што само на должината на хоспитализација се должи 40% од промените ($R^2=0,40$).

16. Во групата со ЛА, односно ОА, просечното задоволство на пациентот/ родителот од естетскиот изглед на лузната е со оцена $4,9 \pm 0,2$ v.s $4,8 \pm 0,6$ без сигнификантна разлика помеѓу групите (Mann-Whitney U Test: $Z=0,8292$, $p=0,4069$).
17. Согледувањата од спроведеното истражување укажуваат на тоа дека лапароскопската апендектомија претставува сигурна и ефикасна метода која заслужено ќе прерасне во хируршка процедура од избор при третман на акутен апендицитис во детска возраст.

Во десеттата глава е анализирана цитираната **литература**, во која се содржани 119 референции, правилно нумерирани и цитирани, и таа ги опфаќа последните податоци објавени од оваа област.

Содржината на анекс I е **анкетниот прашалник** на докторската теза.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Ристо Симеонов, со наслов „Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст“, претставува истражување во областа на детската хирургија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација ја оствари главната цел. Научно и методолошки прецизно, кандидатот д-р Ристо Симеонов направи споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст, од каде што произлегоа препораки за понатамошен третман на оваа состојба.

Докторската дисертација на кандидатот д-р Ристо Симеонов, со наслов „Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст“, 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) следниве рецензирани истражувачки трудови:

1. Симеонов Р., Ристески Т., Мемети Ш., Цветаноска В., Петровски М.: Лапароскопска апендектомија кај деца во Република Македонија. Архиви на јавното здравје Vol.9 No.1 2017.

2. Simeonov R., Risteski T., Cvetanoska V., Petrovski M.: Comparison of postoperative effects of laparoscopic and open appendectomy in pediatric patients. Physioacta Vol.11-No3, 2017:1-10.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главен научен придонес на кандидатот е придонесот во начинот на третман на акутниот апендицит во детска возраст.

Подрачје на примена и ограничувања: главното подрачје на примена е во детската хирургија.

Според податоците од светската литература, акутниот апендицитис претставува најчестата интраабдомилна состојба кај педијатриската популација за чие решавање е неопходен итен оперативен третман. Многу автори укажуваат дека одложената дијагноза и третман се најчестата причина за морталитетот и морбидитетот асоциран со апендицитисот. Стапката на морталитет од 0,2 до 0,8% во општата популација и 0,1-1% во детската возраст, се должи сигнификантно повеќе на компликациите од болеста отколку на самата хируршка интервенција.

Поради тоа, од голема важност е рана дијагноза и безбеден оперативен третман со што е можно помала стапка на оперативни и постоперативни компликации.

За таа цел, во истражувањето е направена споредба на класичната со лапароскопската апендектомија кај деца на возраст до 14 години, земајќи предвид повеќе фактори и карактеристики, направена е анализа на социодемографските и клиничките карактеристики на пациентите од испитуваната и контролната група и утврдени се евентуалните разлики, евалуирани се ефектите од класичната апендектомија, како и ефектите од лапароскопската апендектомија, утврдени се разликите во постигнатиот ефект од класичниот наспроти лапароскопскиот третман на акутниот апендицитис и селектирани се евентуалните предиктивни фактори и степенот на нивното делување.

Оваа студија отвора можност за спроведување на дополнителни истражувања во оваа област со цел понатамошно унапредување на оперативните техники и подобар клинички исход.

Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатот д-р Ристо Симеонов, со наслов „Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст“.

Комисија

Проф. д-р Перо Петровски с.р.

Проф. д-р Миле Петровски с.р.

Проф. д-р Зоран Караџов с.р.

Проф. д-р Владо Јаневски с.р.

Проф. д-р Андреја Арсовски с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА “КЛИНИЧКИ, ГЕНЕТСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ АСПЕКТИ НА РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАНИТЕ КОНГЕНИТАЛНИ АНОМАЛИИ НА БУБРЕЗИТЕ И УРИНАРНИОТ ТРАКТ” ОД АС. М-Р СЦИ Д-Р НАТАША НАЈДАНОВСКА АЛУЛОСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата IX редовна седница одржана на 20.2.2018 година, а по предлог на Советот на III циклус докторски студии, студиска програма на медицина, во согласност со Законот за високото образование на Република Македонија, а врз основа на член 63 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија, број 35/08, 103/08, 26/09, 83/09, 99/09, 115/110, 17/11, 51/11, 123/12, 15/13, 24/13, 41/14, 116/14, 130/14, 10/15, 20/15, 98/15, 154/15) и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, во Скопје (Универзитетски гласник бр. 121/09, 188/11, 234/12 и 276/14), формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката ас. м-р сци. д-р Наташа Најдановска Алулоска со наслов „Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт“, во состав: проф. д-р Велибор Тасиќ (претседател), проф. д-р Гордана Китева Тренчевска (ментор), науч. сов. д-р Снежана Јанчевска (член), виш науч. сор. д-р Емилија Шахпазова (член) и проф. д-р Елизабета Зисовска (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 кандидатот ас. м-р сци. д-р Наташа Најдановска Алулоска, со наслов „Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт“, содржи 189 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman (Body), со 1,5 проред, големина на букви 12, со 213 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 74 табели и 44 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 дефиниција на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт- САКУТ и продолжува со опис на епидемиолошките карактеристики. Прикажана е инциденцата на овие аномалии во општата популација во различни студии и кај потомците на фамилии со историја за САКУТ.

Во поглавјето со поднаслов “Ембриологија“ опишан е развојот на бубрезите и уринарниот тракт т.е. нормалната нефрогенеза. Детално се обработени фазите на нормален ренален развој, кои се дообјаснети со слики за нормална ренална ембриогенеза. Опишана е нарушената нефрогенеза која води до различни САКУТ фенотипови.

Воведот продолжува со обработка на етиолошките фактори. Етиологијата на САКУТ вклучува мултипли фактори кои формираат различни фенотипови. Фенотипската хетерогеност на САКУТ веројатно е резултат на некој од следниве фактори: мутација на еден ген или повеќе гени поврзани со хуманиот САКУТ, генетски или епигенетски модификатори, сето тоа моделирано од модусот на наследување и околината. Во епигенетски фактори спаѓаат: фетална експозиција на лекови и тератогени агенси, исхрана на мајките во бременоста, дијабетес во бременост и некои суплементи кои се користат во бременоста. Направен е осврт на генетиката на САКУТ. Опишани се фамилијарни студии за САКУТ, linkage -анализи, дијагностички геномски технологии- wide association studies (GWASs), exome capture, и next-generation ДНК секвенционирање, анализа на варијација на бројот на генските копии.

Се потенцира значењето на подобрувањето на антенаталната дијагностика која помага во планирање на адекватно постнатално згрижување со цел да се оптимизира исходот, да се подобри прогнозата и да се намали процесот на детериорација на реналната функција и настанувањето на терминална бубрежна болест.

Опишан е клиничкиот менаџмент на САКУТ, значењето на адекватна пренатална дијагностика и рана, прецизна и мултидисциплинарна постнатална дијагностика на овие пациенти. Акцентирано е значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција.

Втората глава на докторската дисертација го анализира **мотивот за изработка на студијата**. Мотивот за изработка на оваа студија е да се даде придонес во разбирањето на клиничките, лабораториските, генетските и прогностичките карактеристики на рано дијагностицираните конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт со цел за рана интервенција и превенција на бубрежна инсуфициенција и кардиоваскуларните ризици асоцирани со овие малформации. Значењето на оваа студија е во фактот дека досега не е изведена детална анализа на група на пациенти кај кои дијагнозата е поставена рано во неонаталниот период, со пренатално поставено сомнение за САКУТ.

Во **третата глава** се дефинирани **целите** на истражувањето кои се јасни, дефинирани во 5 примарни цели кои кореспондираат со донесените заклучоци на крајот од дисертацијата. Првата цел е да се анализираат демографските карактеристики на новородените со рано дијагностициран САКУТ, типот и тежината на САКУТ и карактеристиките на оваа група испитаници. Втората цел е да се евидентира исходот на рано дијагностицираниот САКУТ по следење од најмалку една година. Третата цел е определување на клинички, лабораториски, генетски и прогностички фактори кај испитаниците со доцна дијагностициран САКУТ (по неонаталниот период). Четвртата цел е да се корелираат параметрите помеѓу групата испитаници со рано и доцна дијагностициран САКУТ и врз база на добиените резултати да се формулира оптимална стратегија за водење на деца со рано дијагностициран САКУТ. Последната поставена цел е да се евалуира генетската основа на болеста преку присуство на екстраренални абнормалности, позитивен фамилијарен ултразвучен скрининг, дефинирање на синдромски САКУТ и резултатите од генетското тестирање.

Во **четвртата глава** на докторската дисертација се презентирани **материјалот и методите** кои се примениле во истражувањето. Студијата е дизајнирана како ретроспективно проспективна студија која е спроведена на Универзитетската клиника за детски болести, Скопје, Република

Македонија. Студијата е одобрена од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” Скопје, Република Македонија. Во поглавјето за материјалот од студијата објаснети испитуваните групи, групите на рано и доцна дијагностициран САКУТ. Првата група е поделена на две подгрупи во однос на тоа дали испитаниците имаат пренатално поставено сомнение за САКУТ.

Во делот **методи** опишан е протоколот за работа. Дијагнозата е поставена по принципот добра клиничка пракса. Реализиран е фамилијарен ултрасонографски скрининг од страна на нефролог кај сите сродници од прв степен (браќа, сестри и родители). Асоцирани екстраренални абнормалности се детектирани со детален физикален преглед по дизморфолошки критериуми, кариотип и понатамошна генетска дијагностика. Пациентите се следени најмалку една година. Исходот е дефиниран како подобрен наод со повлекување на хидронефрозата, преку бројот на уринарни инфекции, потребата од хируршка интервенција и развојот на прогресивна бубрежна болест. Детално се опишани инклузионите и ексклузионите критериуми за учество во студијата.

Објаснета е статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето. Статистичката анализа беше извршена во статистичкиот програм SPSS for Windows 17.0. Категориските податоци беа прикажани со дистрибуции на фреквенции. За компарирање на анализираниите варијабли беа користени непараметарски тестови за независни примероци (Chi-square test, Yates Chi-square test, Fisher-exact test). За одредување на сигнификантните предиктивни конгенитални аномалии за намалена GFR на следење се користеше логистичка регресиона анализа, со одредување на односот на веројатност на изложеност (OR) како приближна вредност на вистинскиот ризик (RR). Статистичката прецизност на OR се доби преку пресметување на границите на доверба околу проценетите вредности-Confidence intervals (CI); Вредностите на $p < 0,05$ беа земени за статистички сигнификантни.

Во **петтата глава** на докторската дисертација се прикажани **резултатите од истражувањето**. Резултатите се добиени со анализа на 399 испитаници, пациенти со конгенитални малформации на бубрезите и уринарниот тракт (САКУТ), кои се поделени во 2 групи: првата група ја сочинуваат 202 (50,63%) пациенти кај кои дијагнозата на САКУТ е поставена пренатално, и втората група од 197 (49,37%) пациенти со САКУТ без пренатално поставена дијагноза. Половата структура на испитаниците ја сочинуваат 152 (38,19) пациенти од женски пол и 246 (61,81%) од машки пол. Најдена е сигнификантна разлика меѓу групите деца со и без пренатална дијагноза на САКУТ во однос на полот ($p = 0,000003$), машките деца со САКУТ се сигнификантно почесто пренатално дијагностицирани од женските. Рана дијагноза на заболувањето беше поставена кај 211 (52,88%) од анализираниите деца, а доцна кај 188 (47,12%). Раната дијагноза е сигнификантно почесто асоцирана со пренаталната дијагноза на САКУТ ($p < 0,000001$). Анализата за влијанието на етничката припадност покажала дека македонските деца најчесто имаат пренатална дијагноза на САКУТ – 60,27% (135/224), во споредба со албанските деца – 39,37% (50/127) и ромските деца – 36,36% (16/44). Кај 212 (53,13%) деца САКУТ е манифестиран како тешка форма, кај 187 (46,87%) овие аномалии се од лесен степен. Тежината со која е манифестиран САКУТ не зависела сигнификантно од етницитетот на заболениите деца ($p = 0,21$). Тешка форма на САКУТ во оваа студија незначајно почесто имале ромските деца. Децата со САКУТ и различна етничка припадност неситнификантно се разликувале и во однос на застапеноста на екстраренални манифестации ($p = 0,89$), кои се регистрирани во најголем процент кај деца од албанската етничка група. Наод на конгенитална хидронефроза групата од 399 деца со САКУТ, бил регистриран кај 201 (50,38%), значително почесто кај децата кои се пренатално дијагностицирани, во однос на оние без пренатална дијагноза – 98,01% (197/201) наспроти 2,53% (5/198) ($p < 0,000001$). Во примарен ренален фенотип доминираат аномалии на каналниот систем – 268 (67,17%), следено од ренални паренхимни болести – 115 (28,82%), и идентична застапеност на аномалии на бешика и други аномалии, опишани како ектопија и аркуатен бубрег. Децата со аномалии на каналниот систем во примарен фенотип сигнификантно почесто биле пренатално дијагностицирани од децата со аномалии на ренален

паренхим ($p=0,0000001$) и во однос на децата со аномалии на миграција и фузија во примарниот фенотип ($p=0,009$). Лева еднострана локализација е најчеста локализација на конгениталните аномалии од групата со ренални паренхимни аномалии –198 (49,62%). Билатералните аномалии се пренатално дијагностицирани значајно почесто од аномалии од левата страна (61,04% наспроти 42,93%; $p=0,007$). Кај 133 (33,33%) деца со САКУТ во оваа студија регистриран е и дополнителен, односно секундарен ренален фенотип, во кој најчесто е застапена групата на аномалии на каналниот систем со 81,95% (109/133), потоа во групата со ренални паренхимни аномалии, со застапеност од 12,03% (16/133) и во групата на аномалии на фузија и миграција, со застапеност од 6,0 (8/133). Статистичката анализа потврдува сигнификантна разлика во групите секундарен ренален фенотип во зависност од времето на поставена дијагноза на САКУТ (пренатална/постнатална) ($p=0,008$). Пренатално најчесто биле дијагностицирани аномалии на канален систем – 63,3% (69/109).

Позитивна фамилијарна историја за бубрежно заболување има кај 92 (23,06%) деца со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт во оваа студија. Авторите потенцираат интересен податок дека децата со позитивна семејна историја за бубрежно заболување сигнификантно поретко се дијагностицирани пренатално споредено со децата без бубрежни болести во семејството – 33,7% (31/92) наспроти 55,7% (171/307) ($p=0,00021$). 34 (8,52%) деца со САКУТ имаа мајка со САКУТ. Во реналниот фенотип на мајка доминираа аномалиите на каналниот систем, со застапеност од 70,59% (24/34). Иста група аномалии кај мајка и дете е регистрирана во 58,82% (20/34). Во групата од 34 мајки со аномалија на уринарен тракт, болни синови се 14 (41,18%), а болни девојчиња се 20 (58,82%). Дваесет и едно (5,26%) дете со САКУТ имаат татко со бубрежна аномалија. Во реналниот фенотип на таткото доминираат аномалии Совпаѓање на групата на ренален фенотип на таткото со детето е регистрирано во 61,9% (13/21). Во групата од 21 татко со аномалија на уринарен тракт, болни синови се 10 (47,62%), а 11 (52,38%) се болни девојчињата, на канален систем и ренални паренхимни аномалии со 61,9% (13/21) и 38,1% (8/21) соодветно. 88 (22,06%) деца со САКУТ во оваа студија имаат роднина од прв степен на сродство со бубрежно заболување. Роднините од прво колено најчесто имаат аномалии на каналниот систем, со застапеност од 69,32% (61/88), следено од аномалии на ренален паренхим, со застапеност од 29,55% (26/88) и само еден случај со аномалија на миграција и фузија. Пренатална дијагноза на САКУТ во оваа докторска теза е сигнификантно поретко поставена кај децата кои имаат роднина од прво колено со бубрежно заболување компарирано со децата без роднина од прво колено со бубрежно заболување – 32,95% (29/88) наспроти 55,63% (173/311) ($p=0,00017$). Оваа дијагноза е почесто поставена доцна, без пренатална дијагноза.

Изолирана конгенитална бубрежна малформација во оваа докторска теза имаат 302 (75,69%) деца со САКУТ, односно доминантен дел од анализираниите деца. Комплексен САКУТ е дијагностициран кај 97 (24,31%) деца. Изолираната форма на САКУТ е почесто пренатално дијагностицирана од комплексната форма – 52,98% (160/302) vs 43,3% (42/97), но разликата не е статистички сигнификантна ($p=0,097$). Статистичката анализа како сигнификантна ја потврдува разликата меѓу групата деца со изолиран и комплексен САКУТ, а во однос на неговата лева, десна или билатерална локализација ($p<0,0000001$). Билатерална локализација на САКУТ значајно почесто од унилатерална била асоцирана со комплексен САКУТ ($p=0,00005$, $p<0,00001$ консеквентно). Дизморфични стигмати имаа 87 деца со САКУТ, 56 (14,03%) со минорни, а 31 (7,77%) со мајорни дизморфични стигмати. Пренатална дијагноза на САКУТ во оваа студија е поставена кај 41,07% (23/56) деца со минорни дизморфични стигмати, и кај 32,26% (10/31) деца со мајорни дизморфични стигмати. Не е потврдена статистички сигнификантна разлика меѓу групите со пренатална и постнатална дијагноза на САКУТ во однос на видот на дизморфични стигмати, минорни/мајорни ($p=0,42$). Екстраренални абнормалности биле дијагностицирани кај 87 (21,8%) деца со САКУТ. Пренатално биле дијагностицирани 37,93% (33/87) деца со САКУТ кои имаа екстраренални аномалии. Доминираат испитаници со екстраренални аномалии кои се дијагностицирани доцна, без пренатална дијагноза 62,07% ($p=0,0074$). Полот на децата

со САКУТ не е сигнификантно асоциран со појава на екстраренални аномалии ($p=0,43$). Екстраренални абнормалности сигнификантно почесто се асоцирани со тешка форма на САКУТ ($p=0,00033$). Во групата со тежок САКУТ екстраренални аномалии се дијагностицирани кај 70,11% (61/212) деца, додека во групата со лесна форма на САКУТ, екстраренални аномалии имата 29,89% (26/187) деца. Кај 16 (4,01%) дијагностицирани биле срцеви аномалии, аномалии на дигестивниот систем имале 16 (4,01%), на гениталниот систем 12 (3,01%). Скелетни малформации имале 21 (5,26%) од испитаниците во студијата. Кај 9 (2,56%) деца со САКУТ биле дијагностицирани екстраренални малформации на централниот нервен систем, фацијална дизморфија презентирале 23 (5,76%) деца со САКУТ. Пренатална дијагноза на САКУТ сигнификантно поретко е поставена кај децата со фацијална дизморфија споредено со децата без ваква аномалија – 30,43% (7/23) наспроти 51,86% (195/376) ($p=0,046$). Развојни пореметувања се регистрирани кај 17 (4,26%) деца со САКУТ. Меѓу нив, 23,53% (4) беа пренатално дијагностицирани. Прикажаната разлика во дистрибуцијата на деца со САКУТ пренатално и постнатално дијагностицирани, а во зависност од присуство/отсуство на развојни пореметувања и статистички беше сигнификантна за $p=0,02$.

Кај 379 (94,99%) деца со САКУТ во оваа докторска теза е направена цистографија, 126 (33,24%) од нив имаат наод. Во групата со пренатална дијагноза на САКУТ цистографски наод имаат 19,8% (40/202), сигнификантно поретко од групата со постнатална дијагноза на САКУТ, во која 43,65% (86/197) имаат наод на цистографија ($p<0,00001$). Везикоуретрален рефлукс бил дијагностициран кај 106 (26,57%) испитаници со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт, пренатално сигнификантно поретко кај децата со присутен ВУР, компарирано со децата со САКУТ со везикоуретрален рефлукс кои се постнатално дијагностицирани – 28,3% (30/106) наспроти 71,7% (76/106).

Во моментот на дијагностицирање на САКУТ клиничка симптоматологија имале 108 (27,07%) деца. Клинички симптоми на дијагноза има кај само 7,41% од децата кај кои пренатално е поставено сомнение за САКУТ. Разликата меѓу децата кои имаат симптоми во моментот на дијагноза и оние кои немаат, во групата со пренатална дијагноза. 92,59% од испитаниците со симптоми во моментот на дијагностика, спаѓаат во групата на доцна поставена дијагноза без пренатално сомнение ($p<0,00001$).

Во моментот на поставена дијагноза на САКУТ, уринарни инфекции во оваа студија имале 87 (21,8%) деца, со ренална колика биле 10 (2,51%) деца, протеинурија е најдена кај 14 (3,53%) деца, хематурија кај 17 (4,39%), со наод за инконтиненција биле 3 (0,75%) деца, додека кај 87 (21,81%) деца нема симптоми во моментот на дијагностицирање. Уринарните инфекции во моментот на дијагностицирање значително почесто се најдени во групата со доцна дијагностициран САКУТ без пренатална дијагноза 10,34% (9/87) наспроти 60,86% (185/304) ($p<0,000001$). Сите испитаници со ренална колика во момент на поставена дијагноза и сите со инконтиненција се дијагностицирани касно, без пренатална дијагноза на САКУТ. Протеинурија и хематурија е најдена сигнификантно поретко кај децата со пренатална дијагноза $p=0,027$ и $p=0,022$ консеквентно. 96,55% од испитаниците без симптоми во моментот на дијагностицирање, кои се дијагностицирани во склоп на фамилен скрининг или дизморфолошка обработка, во оваа студија се во групата на касно поставена дијагноза. Овие клинички резултати и статистички се потврдени како сигнификантни за вредност на $p<0,00000$, односно, случаен наод во моментот на дијагнозата е сигнификантно почест наод кај групата испитаници со доцна дијагноза.

Анализата на резултатите за видот на терапија на пациентите со САКУТ од оваа докторска теза, покажуваат дека тие најчесто биле конзервативно третирани – 306 (76,69%), оперативно биле третирани 64 (16,04%), додека 29 (7,27%) деца со САКУТ биле само следени. Децата со САКУТ без терапија, сигнификантно почесто од конзервативно третираните и оперираните биле пренатално дијагностицирани ($p<0,00001$). Пренатална дијагноза била поставена кај сите 29 деца кои биле само

следени, а кај околу 46% на деца козервативно и оперативно третирани – 46,73% (143/306) и 46,88% (30/64). Хемопрофилакса е спроведена кај 140 (35,09%) деца со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт. Полот на децата со САКУТ нема сигнификантно влијание на оперативно лекување во оваа студија ($p=0,6$). Оперативна интервенција била извршена кај 15,13% (23/152) деца од женски пол, а несигнификантно почесто кај машките деца – 17,14% (42/245). Не е потврдена сигнификантна асоцираност на полот на децата со САКУТ и вредноста на гломеруларната филтрациона рата во текот на следење ($p=0,95$). Намалена GFR на следење имаа 6% (9/150) женски деца со САКУТ и 6,15% (15/244) машки деца. Половина од децата со САКУТ кои примале хемопрофилакса биле дијагностицирани пренатално. Во текот на следењето, кај 106 (26,57%) деца со САКУТ биле дијагностицирани инфекции на уринарен тракт.

Децата со САКУТ кои во периодот на следење имале инфекции на уринарни патишта незначајно поретко биле пренатално дијагностицирани, споредено со децата кои во тек на следењето немале наод на инфекција на уринарен тракт – 44,34% (47/106) наспроти 53,13% (153/288); $p=0,12$. Појавата на инфекции на уринарни патишта сигнификантно е поврзана со аномалии на ренален паренхим ($p=0,0013$). Децата со аномалии на ренален паренхим сигнификантно претко од децата со аномалии на канален систем и аномалии на бешика имаат инфекции на уринарни патишта во текот на следењето ($p=0,005$, $p=0,002$ консеквентно). Децата со аномалии на бешика сигнификантно почесто имаат инфекции на уринарни патишта во текот на следењето од децата со аномалии на фузија и миграција ($p=0,04$).

За време на периодот на следење, намалена гломеруларна филтрација авторите реферираат кај 24 (6,02%) деца со САКУТ. Во оваа група деца 37,5% (9/24) се пренатално дијагностицирани, што е несигнифиактно поретко од 51,21% деца во групата со нормална гломеруларна филтрација во периодот на следење (190/371), $p=0,19$. Во анализираната група од 399 деца со САКУТ биле регистрирани 256 (64,16%) деца кај кои нема ниту операција ниту инфекција во периодот на следење и се со нормална гломеруларна филтрација. Овие деца почесто се во групата со пренатална дијагноза. Во периодот на следење, кај 4 (1,0%) деца со САКУТ била спроведена дијализа, а од нив едно дете е пренатално дијагностицирано. Трансплантација на бубрег е направена кај 2 (0,5%) деца со САКУТ во периодот на следење, ниту едно од овие деца нема пренатално поставена дијагноза.

Кај 65 (16,29%) деца со САКУТ во оваа докторска теза, хидронефрозата е повлечена. Во оваа група кај дури 90,77% деца (59/65), дијагнозата на САКУТ е пренатално поставена. Во групаат од 122 деца со хидронефроза на хемопрофилакса биле ставени 34 (27,87%) деца. Во групата од 34 деца кои примле хемопрофилакса, оперативна интервенција била извршена кај 11 (32,35%) деца, а инфекција на уринарни патишта во текот на следењето била дијагностицирана кај 18 (52,94%) деца.

Анализата за влијанието на групата примарен ренален фенотип на одлуката за оперативна интервенција кај децата со САКУТ, покажала оперативно се лекувани 12,17% (14/115) деца со аномалии на ренален паренхим како примарен ренален фенотип, 15,36% (41/267) деца со аномалии на каналниот систем како примарен ренален фенотип, сите 8 деца од групата на примарен ренален фенотип со аномалии на бешиката, и кај 25% (2/8) децата со аномалии на миграција и фузија. Статистичката анализа во оваа студија потврдила дека децата со аномалии на бешика сигнификантно почесто се оперирани од децата со аномалии на ренален паренхим, деца со аномалии на каналниот систем и децата со аномалии на миграција и фузија ($p<0,01$). Хемопрофилакса сигнификантно различно примале децата од различна група примарен ренален фенотип ($p=0,013$). Оваа сигнификантност се должи на значајно почесто ординирање на хемопрофилакса на децата од трета група примарен ренален фенотип, со аномалии на бешика во однос на децата од прва и втора група ($p=0,002$, $p=0,009$ консеквентно).

Во текот на следењето, пациентите од трета група примарен ренален фенотип најчесто имале намалена гломеруларна филтрација – 42,86% (3/7). Како статистички сигнификантна се потврдила пониската застапеност на намалена гломеруларна филтрација во тек на следење кај децата од втора група примарен ренален фенотип во однос на сите останати групи ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Во групата од 122 (30,58%) деца со хидронефроза во оваа докторска теза, хемопрофилакса во оваа студија примле 27,87% (34/122), инфекции во тек на следење имале 16,39% (20/122), оперативно биле лекувани 9,02% (11/122) деца, цистографски наод имале 13,11% деца (16/122), намалена гломеруларна филтрација на следење имале 2,46% деца (3/122). Хемопрофилакса сигнификантно поретко примале децата со хидронефроза споредено со децата без ваков тип на конгенитална аномалија – 28,33% наспроти 38,69%; $p = 0,048$. И инфекции на уринарни патишта во тек на следење сигнификантно поретко биле регистрирани кај децата со хидронефроза споредено со децата без – 16,39% наспроти 31,62%; $p = 0,0016$. За вредност на $p = 0,0098$ се потврдено статистички сигнификантно поретко лекување на децата со хидронефроза со оперативна интервенција споредено со децата без хидронефроза, со други аномалии на бубрезите и уринарниот тракт – 9,09% наспроти 19,49%. Децата со хидронефроза сигнификантно почесто од децата без хидронефроза имаат наод на цистографија – 13,11% наспроти 1,44%. И намалена гломеруларна филтрација на следење сигнификантно поретко е регистрирана кај децата со хидронефроза споредено со децата со други аномалии – 2,48% наспроти 7,66%. Во групата од 74 (18,55%) деца со везикоуретрален рефлукс хемопрофилакса примаа повеќе од половина – 57,53% (42), инфекции во тек на следење имаа исто така повеќе од половина – 58,9% (43), а оперативно беа лекувани 12,16% (9).

Хемопрофилакса сигнификантно почесто примале децата со везикоуретрален рефлукс компарирано со децата без VUR – 57,53% vs 30,53%; $p = 0,000014$. Децата со VUR сигнификантно почесто од децата без рефлукс имале инфекции во тек на следењето – 58,9% наспроти 19,63%; $p < 0,00001$. На оперативна интервенција несигнификантно поретко биле подложени децата со VUR во однос на децата без везикоуретрален рефлукс – 12,16% vs 17,28%; $p = 0,28$. Агенезија е дијагностицирана кај 38 (9,52%) деца. UPJO имаат 32 (8,02%) деца, од кои 34,38% (11) се подложени на оперативна интервенција. Децата со UPJO сигнификантно почесто од децата без оваа конгенитална аномалија се лекувани оперативно – 34,38% vs 14,75%; $p = 0,004$. Конгенитална аномалија од тип на дуплекс е дијагностицирана кај 17 (4,26%) деца, а 11,76% од овие деца (2) се оперативно третирани. Сите 8 деца со валвула на задна уретра се оперативно лекувани. Во групата од 7 пациенти со валвула на задна уретра, кај 3 (42,86%) пациенти гломеруларната филтрациона рата беше намалена. Почестото регистрирање на намалена GFR на следење кај пациентите со валвула на задна уретра компарирано со пациентите без и статистички беше потврдено за $p = 0,0009$.

Хиподисплазија во оваа студија е дијагностицирана кај 20 деца и од нив 4 (20%) имаат намалена GFR на следење, наспроти 20 (5,33%) во групата од 375 деца без хиподисплазија. Опишаната разлика во регистрирање на намалена GFR на следење кај пациентите со и без хиподисплазија статистички е сигнификантна за $p = 0,028$. Намалена GFR на следење незначајно почесто имаа пациентите со агенезија споредено со пациентите без – 10,81% (4/37) наспроти 5,59% (20/358); $p = 0,36$.

За одредување на прогностичките фактори за неповолен исход кај испитаниците со САКУТ користен е методот на Мултиваријантната анализа (logistic Binary regression), преку која е одреден односот на веројатност на изложеност (OR) како приближна вредност на вистинскиот ризик (RR). Статистичката прецизност на OR е добиен преку пресметување на границите на доверба околу проценетите вредности-Confidence intervals (CI). Униваријантната логистичка регресиона анализа, како конгенитални аномалии сигнификантно асоцирани со намалена GFR на следење ги потврдила валвула на задна уретра ($p = 0,001$) и хиподисплазија ($p = 0,014$), додека агензија како конгенитална аномалија била несигнификантно асоцирана со намалена GFR на следење ($p = 0,2$). Овие две конгенитални

аномалии се потврдија како независни сигнификантни предиктори за намалена GFR на следење и со мултиваријантната логистичка регресиона анализа ($p < 0,001$, $p = 0,014$ консеквентно). Авторите реферираат резултати во кои децата со конгенитална валвула на задна уретра имаат за околу 18 пати поголема шанса од децата без оваа аномалија да имаат намалена GFR на следење – OR=18,346 95% CI (3,717-50,541). Децата со конгенитална хиподислазија се со околу 6 пати поголема шанса од децата без хиподисплазија за намалена GFR на следење – OR=6,115 95% CI (1,791-20,881).

Генетските анализи на материјалот од испитаниците од оваа студија се работени во референтни научни институции. Copy number variation – анализа на варијација на генски копии е работена во реномираната лабораторија на Division of Nephrology Columbia University, New York. Најдени се четири познати микроделециони синдроми и еден познат дупликационен синдром. MPLA анализа е направена во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија во Македонската Академија на Науките и Уметностите кај еден испитаникот со синдромски САКУТ. Најдена е de novo варијанта-дупликација на 22q11.21 со големина од 3,4 МВ. Мутационите анализи се работени во најголем дел во Boston Children Hospital, Harvard Medical School, Boston. Најдени се 34 мутации во САКУТ гените ROBO2, SALL1, FREM1, ITGA8, SIX5, PAX2, BMP4 и 7, RET, GATA3, GRIP1, FRAS1, EYA, GREM1, SALL2, CDC5L, HNF1B, TRPS 1, FAT4, SRGAP1, JAG1, TCF2, TBX18 и SLIT2. Најдени се мутации SALL1 во генот кај 7 пациенти од испитуваната група, двајца испитаници имаа мутации во ROBO2, двајца во FREM1, по двајца имаа мутации во следните гени RET2, GATA3, CDC5L. Од гените во кои се најдени мутации во нашата студија, автозомно доминантни се ROBO2, SALL1, SIX5, PAX2, BMP4 и 7, RET, GATA3, EYA, CDC2L, SRGAP1, TBX18 и HNF1B (124). Рецесивни мутации беа најдени во FRAS1, FREM2, GRIP1 и ITGA8. Познати се околу 40 различни моногенски причини за хуман САКУТ, од кои 25 се доминантни и 15 се рецесивни.

Дискусијата ја опфаќа критичката споредба на добиените резултати и сознанија со досега објавените слични студии и толкувањата на можните причини за сличностите и разликите во резултатите. Дискусијата кандидатката ја започнува со демографските карактеристики на двете големи групи- групата на рано и доцна дијагностициран САКУТ и групите со и без пренатално смонение за САКУТ. Во студија, 93,84% од испитаниците со рано дијагностицирани аномалии на бубрезите и уринарниот тракт имаат пренатално поставено сомнение САКУТ. Прв неонатален преглед за евалуација на пренатално поставено сомнение за бубрежни малформации е реализиран помеѓу третиот и триесеттиот ден, за да се избегне мисинтерпретација на наодот поради физиолошката дехидратација во првите два до три дена по раѓањето кога хидронефрозата може да не се детектира. Задолжителен ран прв постнатален преглед во првите 24-48 часа е реализиран кај смонение за валвула на задна уретра поставено пренатално. Во демографските карактеристики опишани со половата дистрибуција, униларетална/ билатерална манифестација на САКУТ, етницитетот и фамилијарната предиспозиција. Обработен е реналниот фенотип во однос на групите на аномалии и поединечни ентитети, изолиран или комплексен, примарен, секундарен и терциерен. Авторот дискутира за екстрареналните манифестации кај пациентите по групи, кај изолиран и комплексен САКУТ, анализа по пол и тип на малформации поделени по системи, компарирано со податоците објавени во големи студии.

Кандидатката ја потенцира важноста на познавањето на генетиката на САКУТ поради фактот дека честопати САКУТ е прва манифестација на комплексна системска болест која може да се манифестира различно кај повеќе членови од едно семејство. Прецизна генетска дефиниција е важна за да се идентификуваат суптилни клинички карактеристики и да се даде соодветно генетско советување. Дискутирани се пациентите кај кои се најдени мутации, микроделеции/дупликации или хромозомски абнормалности, коако и пациентите кои се класифицирани во специфичен синдром.

Докторантката дискутира за процентот на направени MCUG и наодот од ова иследување кај групите испитаници од студијата, процентот на испитаници со VUR по групи, со осврт на доцното дијагностицирање, компарирано со објавените резултати од предходни истражувања.

Дискутирани се симптомите присутни во моментот на дијагностика, нивната доминација во групата со касно дијагностициран САКУТ. Исходот во оваа студија е евалуиран како повлечена хидронефроза, преку присуството на уринарни инфекции и операции и влошување на бубрежната функција во периодот на следење со потреба од ренална заместителна терапија, сето тоа во однос на податоците достапни од објавените студии.

Во **седмата глава** на докторската дисертација, кандидатката ги претставува **заклучните согледувања** кои се коректно формулирани и ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето. Првиот заклучок од оваа студија е дека најголем процент од испитаниците (98,01%) кај кои пренатално е поставено сомение за САКУТ се рано дијагностицирани. Тоа е благодарение на адекватноста на воспоставениот протокол за рано упатување на овие пациенти од родилницата, за додијагностика на Универзитетската клиника за детски болести, Скопје. Вториот заклучок од студијата е неопходноста од стандардизација на пренаталната дијагностика по однос на описот на степенот на застој и димензиите на пиелонот во различен период од бременоста, податоците за проширен уретер, големина на бубрезите, големината на бешиката, унилатерална наспроти билатерална пилелектација и слично. Во однос на етничката припадност, од оваа студија произлезе заклучокот од потребата за подобра пренатална дијагностика на малформации на бубрезите и уринарниот тракт кај албанската и ромската етничка припадност. Во однос на фамилна историја за САКУТ, заклучокот е дека податок даден пренатално за фамилна анамнеза ќе води до детален и фокусиран опис на фетаниот уринарен тракт. Во однос на проценка на екстраренални аномалии, изведен е заклучок дека неопходен е ран, детален преглед по дизморфолошки критериуми по органи и системи, како и ултрасонографски скрининг по системи во неонаталниот период, за рана дијагноза на мултиорганска афекција.

Како што е предвидено во целите на студијата, споредени се карактеристиките на групата со рано и касно дијагностициран САКУТ. Во групата со рана дијагноза најчесто се дијагностицираат аномалии на канален систем. Рано се дијагностицирани испитаници со хидронефроза, уретропелвична обструкција, везикоуретрален рефлукс, цистична дисплазија и валвула на задна уретра. Тие се почесто левострани, позастапени кај машкиот пол и почесто се во групата на изолиран САКУТ. Доцна се дијагностицираат агенезија на бубрег, везикоуретрален рефлукс, хипоплазија, ектопија, аркуатен бубрег. Аномалиите од оваа група почесто се од типот на комплексен САКУТ.

Во однос на следењето на пациентите, изведен е заклучок дека машки доенчиња со инфекции на уринарен тракт, посебно кај оние со пиелонефрит за кој е неопходен хоспитален третман и за инфекции на уринарен тракт кои не се предизвикани од *E. coli* треба да се скринираат за САКУТ. Испитаниците со комплициран САКУТ имаат бенефит од антибиотска профилакса за намалување на веројатноста за фебрилни инфекции на уринарен тракт. Големiot процент на резолуција на хидронефроза кај некомплицирани, изолирани САКУТ со хидронефроза од мал степен има добра прогноза по однос на комплетна резолуција и дава можност за прогноза за добар исход и адекватно планирање на редуцирана нефролошка обработка и следење кај овие пациенти. Кај сите други испитаници, исходот е евалуиран преку инфекциите на уринарниот тракт, третманот (конзервативен или оперативен), гломеруларната филтрациона рата во тек на следењето на испитаниците, потребата од ренозаместителна терапија (дијализа или трансплантација) и смрт како исход по периодот на следење. Сите овие симптоми се значително почесто застапени во групата со доцна дијагноза. Оперативно лекување кај испитаниците во оваа докторска теза има подеднакво често во групата на рано и доцна дијагностициран САКУТ. Детериорација на бубрежната функција кај најдена е кај 6% од испитаниците, значително почесто во групата со доцна дијагноза. Во оваа докторска теза, валвула на задна уретра и хиподисплазија се

најзначајни предиктори за намалена гломеруларна филтрациона рата на следење, за разлика од агенезија. Кандидатката го нагласува фактот дека за појава на лабораториски параметри на бубрежна оштета кај некои ентитети од САКУТ групата, потребно е подолгорочно следење.

Главен заклучок од оваа студија е дека тесна соработка помеѓу акушер, неонатолог, нефролог и уролог е неопходна за рана прецизна дијагноза, адекватно следење и подобар долгорочен исход кај овие пациенти.

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 оваа докторска дисертација е анализа на карактеристиките на групата на пациенти со рано дијагностициран САКУТ и формирање на стратегија за дијагностика и менаџмент на овие пациенти со цел подобар исход и прогноза во тек на следењето. Во Република Македонија, анализата на овие параметри за групата испитаници со рана дијагноза по пренатално поставено сомнение за САКУТ за првпат е објавена во пилот-студијата на овој докторски труд.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата.

Студија за клиничките, лабораториските и генетските карактеристики и исходот на пациентите со рано дојагностициран САКУТ досега не е изведена на територијата на Република Македонија. Не се анализирани разликите меѓу групите со рано и доцна дијагностициран САКУТ по однос на демографски карактеристики, клинички, лабораториски и генетски аспекти, како и исходот по одреден период на следење.

Краток опис на применетите методи

Во оваа докторска дисертација биле вклучени 3 пациенти поделени во две големи групи, групата со рана дијагноза и група со касно дојагностициран САКУТ. Компарирани се податоците за овие две големи групи испитаници по однос на демографски карактеристики, клинички, лабораториски и генетски аспекти, како и исходот по одреден период на следење.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од ова истражување ги покажуваат карактеристиките на групите на рано и доцна дијагностициран САКУТ. Првата група ја сочинуваат 202 (50,63%) пациенти кај кои дијагнозата на САКУТ е поставена пренатално, и втората група од 197 (49,37%) пациенти со САКУТ без пренатално поставена дијагноза. Половата структура на испитаниците ја сочинуваат 152 (38,19) пациенти од женски поли 246 (61,81%) од машки пол, машките деца со САКУТ сигнификантно почесто од женските се пренатално дијагностицирани. Раната дијагноза во ова истражување е сигнификантно почесто асоцирана со пренаталната дијагноза на САКУТ ($p < 0,000001$), како резултат на воспоставениот протокол на упатување на сите новородени со пренатално сомнение за САКУТ на Клиниката за детски болести, Скопје, за додијагностика. Анализата за влијанието на етничката припадност во оваа докторска дисертација покажала дека македонските деца најчесто имаат пренатална дијагноза на САКУТ, во однос на децата од друга етничка припадност, што наметнува заклучок од потреба за подобра пренатална заштита на децата од албанската и ромската етничка група. Тешка форма на САКУТ во оваа студија незначајно почесто имале ромските деца. Екстраренални манифестации во оваа студија се регистрирани во најголем процент кај деца од албанската етничка група. Најчеста пренатална дијагноза во оваа докторска теза е хидронефроза, што укажува на нестандардизиран опис на феталната ехографија. Во примарен ренален фенотип на групата со рано дијагностициран САКУТ доминираат аномалии на канален систем кои се во поголем процент левострани, кои почесто се во групата на изолиран САКУТ.

Доцна се дијагностицираат агенезија на бубрег, везикоуретрален рефлукс, хипоплазија, ектопија, аркуатен бубрег. Аномалиите од оваа група почесто се од типот на комплексен САКУТ. Позитивна фамилијарна историја за бубрежно заболување има кај 92 (23,06%) деца со конгенитални аномалии на бубрези и уринарен тракт во оваа студија, но тие почесто се дијагностицираат касно, без пренатална дијагноза.

Во оваа докторска теза, во моментот на дијагностицирање на САКУТ, клиничка симптоматологија имале 108 (27,07%) деца. Клинички симптоми на дијагноза има кај само 7,41% од децата кај кои пренатално е поставено сомнение за САКУТ.

Кај 65 (16,29%) деца со САКУТ во оваа докторска теза, хидронефрозата е повлечена. Во оваа група кај дури 90,77% деца (59/65), дијагнозата на САКУТ е пренатално поставена. Големиот процент на резолуција на хидронефроза кај некомплицирани, изолирани САКУТ со хидронефроза од мал степен во оваа докторска теза и во објавените студии, има добра прогноза по однос на комплетна резолуција и дава можност за прогноза за добар исход и адекватно планирање на редуцирана нефролошка обработка и следење кај овие пациенти. Кај сите други испитаници во оваа студија, исходот е евалуиран преку инфекциите на уринарниот тракт, третманот (конзервативен или оперативен), гломеруларната филтрациона рата во тек на следењето на испитаниците, потребата од ренозаместителна терапија (дијализа или трансплантација). Оперативно лекување кај испитаниците во оваа докторска теза има подеднакво често во групата на рано и доцна дијагностицирани САКУТ. Детериорација на бубрежната функција кај најдена е кај 6% од испитаниците, значително почесто во групата со касна дијагноза. Во оваа докторска теза, валвула на задна уретра и хиподисплазија се најзначајни предиктори за намалена гломеруларна филтрациона рата на следење, за разлика од агенезија. Кандидатката го нагласува фактот дека за појава на лабораториски параметри на бубрежна оштета кај некои ентитети од САКУТ групата, потребно е подолгорочно следење.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката ас. м-р сци. д-р Наташа Најдановска Алулоска, со наслов „Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт“, претставува истражување во областа на педијатријата. Преку оваа дисертација, кандидатката прави обид на придонес кон растечката научна мисла која го третира проблемот на конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт во детската возраст. Анализа на испитаници со рано дијагностициран САКУТ со пренатално поставено сомнение досега не е објавена за педијатриски пациенти во Република Македонија. Изработката на оваа докторска дисертација има за цел да даде научен придонес во анализата на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт во групата на деца со рано дијагностициран САКУТ, посебно во делот на генетската студија. Студијата ги анализира карактеристиките на пациентите со рано дијагностициран САКУТ и преку компарација на податоците на групите со рано и доцна дијагностициран САКУТ да даде предлози за подобрување на стратегијата за дијагноза, клинички менаџмент и третман на овие пациенти. Докторската дисертација има клиничка апликативност преку заклучоците од студијата кои нудат сугестии за подобрување на клиничкиот менаџмент и исходот кај овие пациенти.

Докторската дисертација на кандидатката ас. м-р сци. д-р Наташа Најдановска Алулоска, со наслов „Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за изработен 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. Aluloska N, Sofijanov A, Kirovski I, Papazovska Cherepnalkovski A, Palcevska S, Kiteva-Trenchevska G, Tasic V. Malformation spectrum in early diagnosed congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. Medical Journal - MEDICUS 2017; 61(22):50-75
2. Aluloska N, Kirovski I, Cherepnalkovski AP, Palchevska S, Mandzukovska BH, Trenchevska GK, Tasic V. Clinical course and outcome in patients with early diagnosed CAKUT Arch Pub Health 2017;9 (2): 5-11

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Научниот придонес на оваа докторска дисертација е во сеопфатната анализата на клиничките, лабораториските, генетските и прогностичките аспекти на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт во групата на деца со рано дијагностициран САКУТ, посебно во делот на генетската студија, во која се опишани познати и *de novo* мутации, микроделеции и дупликации кај познати и нови микроделециони и дупликациони синдроми.

Подрачјето на примена на сознанијата од оваа докторска теза се во областа на подобрување на пренаталната дијагностика на синдромски и изолиран САКУТ, подобрување на рана и прецизна дијагноза на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт преку ран мултидисциплинарен пристап, ран ултразвучен ренален скрининг кај пациенти со фамилна историја за САКУТ и кај пациенти со екстраренални аномалии и дизморфични карактеристики. Раната и прецизна дијагноза води до адекватен менаџмент и добар исход на долгорочно следење на овие пациенти.

Неопходни се понатамошни истражувања на методите за генетска дијагностика за прецизно дефинирање на изолиран и комплексен САКУТ, за пренатална фетална дијагностика со техниките на секвенционирање, студии за феталниот уринарен протеом и феталните оперативни техники. Потребни се рандомизирани проспективни студии со долгорочно следење до периодот по адолесценција за да се одговора на прашањата за влијанието на генетските, епигенетските фактори, факторите од средината и модалитетите на третман на исходот кај овие пациенти.

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 **ас. м-р сци. д-р Наташа Најдановска Алулоска** со наслов **„Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт“**.

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Велибор Тасиќ, претседател, с.р.
2. Проф. д-р Гордана Китева Тренчевска, ментор, с.р.
3. Науч. сов. д-р Снежана Јанчевска, член, с.р.
4. Виш науч.сop. д-р Емилија Шахпазова, член, с.р.
5. Проф. д-р Елизабета Зисовска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

„РИЗИК-ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОНОВА БОЛЕСТ“ ОД Д-Р ВЛАДИМИР ЈОКСИМОВИЌ, ПРИЈАВЕН НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно–научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата IX редовна седница одржана на 20.02.2018 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот д-р Владимир Јоксимовиќ со наслов РИЗИК-ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОНОВА БОЛЕСТ, во состав: доц. Д-р Светозар Антовиќ (претседател), проф. д-р Никола Јанкуловски (ментор), проф. д-р Магдалена Генадиева – Димитрова (член), проф. д-р Лилјана Спасевска (член) и проф. д-р Милка Здравковска (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 кандидатот д-р Владимир Јоксимовиќ, со наслов РИЗИК-ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОНОВА БОЛЕСТ, содржи 107 страници компјутерски обработен со фонт Gorgia, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 147 библиографски единици, од кои повеќето од половина се по 2008 год. Трудот обработува актуелна апликативно–научна проблематика, вредна за истражување, и ги содржи сите делови на еден научноистражувачки проект: вовед, мотив, цели, материјал и методи, методи на статистичка обработка, резултати на истражувањето и дискусија на добиените резултати, по што следат заклучоци, како и листа на библиографски податоци и индекс на користени кратенки. Структуриран во 8 поглавја, систематизирани во точки и потточки и со наслови и поднаслови, со јасен јазички израз и концизен начин на изложување, трудот целосно и прегледно ја обработува материјата која е предмет на дисертацијата и лесно и со интерес се следи и усвојува, за што особено придонесува богатата илустрација на текстот со 5 слики, 30 табели и 19 графикони.

Трудот започнува со **извадок / апстракт** на докторската дисертација, на македонски и англиски јазик. Тој ги содржи клучните цели на дисертацијата, дизајност на студијата, групираност на испитаниците, модалитетите на воведниот медицински метод за нивно испитување, истовремено со конвенционалните морфолошки дијагностички дијагностички методи и клучните резултати од трудот. Во заклучокот се наведува дека итноста на индикацијата за оперативен зафат, машкиот пол кај пациентите, предоперативните вредности на инфламаторните параметри: C Reactive Protein (CRP) и леукоцитите (Le), анемијата, хипоалбуминемијата и хипопротеинемијата, како и интраоперативниот наод на апсцеси и фистули, позитивно корелираат со појавата на рани постоперативни компликации. Леукоцитозата и серумските концентрации на C - reactive protein се покажаа како најјаките предиктори за појавата на рани постоперативни компликации. Согласно со резултатите од докторската дисертација, докторскиот труд ги дефинира комплементарните и уникатните за овој метод информации, при што покажа дека фактори на ризик се сигнификантно поврзани со појавата на постоперативни компликации кај машкиот пол, итноста на индикацијата за оперативен третман, бројот на леукоцити, намалениот број на еритроцити, намалената хемоглобинска концентрација, хипоалбуминемијата, намалените вредности на вкупните протеини, зголемените концентрации на CRP, присуството на апсцеси и фистули соодветно. Просечното времетраење на медикаментозниот третман е подолг кај пациентите од испитуваната група, при што трендот покажа зголемување на бројот на оперирани пациенти во испитуваниот временски интервал без регистрирање на тренд на пораст на појавата на постоперативните компликации.

Во **воведот** на трудот, изложени се предметот, теоретската рамка, мотивите, хипотезата и целите на истражувањето, методите на истражувањето и методите на статистичката анализа на податоците.

Првото поглавје од докторската дисертација во потпоглавја ги систематизира и во неа се анализирани: хронологијата на клиничко-научните сознанија за Кроновата болест, епидемиологијата, етиологијата и ризик-факторите на КБ, патогенезата, како и клиничката слика на Кроновата болест која е идиопатски, хроничен инфламаторен процес на гастроинтестиналниот тракт, кој може да ги зафати сите делови од устата до анусот. Индивидуите со оваа состојба имаат периоди на релапси и ремисии. Во потпоглавјето се укажува на тоа дека КБ е резултат на нерамнотежа помеѓу проинфламаторните и антиинфламаторните медијатори, иако се смета дека во основата на оваа болест лежи генетска подлога, но и факторите од околината, исто така, играат битна улога. Се навестува дека анималните модели покажуваат дека не постои еден фактор кој е доволен сам по себе да ја индуцира интестиналната инфламација. Се потенцира дека причината за ова заболување не е позната поради што нема дефинитивен третман. Докторандот истакнува дека воспалителните цревни болести се опишани уште од пред повеќе векови, додека кај 30 % од заболените имаат зафатеност на тенките црева, посебно

терминалниот илеум, кај 20 % го зафаќаат колонот, а кај 45 % ги опфаќаат и тенкото и дебелото црево. Иако порано се сметало дека ова заболување е ретко меѓу педијатриската популација и црната раса, денес расте фреквенцијата на заболеност меѓу децата од сите возрасни подгрупи и меѓу сите етнички групи. Докторандот продолжува со патофизиологијата на Кроновата болест, при што истакнува дека хронична инфламација поради T – клеточна активација која води до ткивна повреда се смета дека лежи во основата на патогенезата на оваа болест. Макроскопски, иницијалната абнормалност е хиперемија и едем на инволвираната мукоза, се формираат дискретни улцерации врз лимфоидните агрегати кои изгледаат како црвени точки или мукозни депресији. Можат да станат длабоки, серпингинозни, поставени како трансверзално, така и лонгитудинално и го даваат специфичниот изглед на калдрма. Лезиите обично се сегментални, сепарирани со ареи на здраво ткиво и затоа и се нарекуваат прескокнувачки лезии. Трансмураната инфламација резултира со задебелување на цревниот ѕид и стеснување на цревниот лумен. Како што болеста прогредира, се комплицира со опструкции или длабоки улцерации кои водат до формирање фистули од типот на синуси кои ја перфорираат серозата, микроперфорации, формирање на апсцеси, адхезии и малабсорпција. Цревната опструкција иницијално е предизвикана од сигнификантен едем на мукозата асоцирано со спазам на цревната мускулатура. Опструкцијата е интермитентна и често е реверзибилна со употреба на конзервативни модалитети на третман и антиинфламаторни лекови. Во потпоглавјето се истакнува дека со понатамошната прогресија на болеста, опструкцијата станува хронична, поради фиброзни лузни, стеснување на луменот и формирање на стриктури, додека, пак, фистулите може да се ентероентерални, ентеровезикални, ентеровагинални и ентерокутани. Инфламацијата се проширува надвор од ѕидот на црево и ги зафаќа мезентериумот и околните лимфни јазли. Серозната инфламација прави атхезии, па затоа перфорациите се поретки во однос на останатите инфламаторни цревни болести. Во потпоглавјето „Етиологија”, докторандот истакнува дека егзактната причина за КБ останува непозната. Генетски, микробиолошки, имунолошки, нутритивни, васкуларни, психолошки и други фактори од околината, како што се на пример пушењето и употребата на антиинфламаторни препарати (NSAIDs), се имплицирани во етиопатогенезата на ова заболување. Пациентите може да наследат подложност за аберантен имунолошки одговор на еден или повеќе од овие провоцирачки фактори. Интеракцијата меѓу предиспонирачките генетски фактори, факторите од околината на домаќинот, како и од предизвикувачкиот, односно тригер момент е најверојатно неопходна за развој на болеста. Се истакнува дека начинот на наследување не е по Менделеевите закони, туку дека најголем дел од гените кои се смета дека се инволвирани во развојот на болеста се оние чии продукти играат улога во имунитетот на мукозата и тие се најдени токму на овој мукозен епител. Гените кои се испитувани од самите почетоци на генетските истражувања за Кроновата болест се повеќе. Тука се NOD2/CARD15 генот лоциран на 6-тиот хромозом, за кој ген се смета дека е инволвиран во

вродениот имун систем. Три од неговите 60 варијации играат улога во 27 % од пациентите со КБ примарно кај оние со илеално зафаќање или зафатеност за десниот колон.

Во потпоглавјето се истакнува дека пушењето го удвојува ризикот за КБ, додека, пак, храната богата со заситени масти го зголемува ризикот за појава на КБ. Во потпоглавјето „Епидемиологија”, докторандот ги изнесува најновите податоци вклучувајќи ги Европа и Северна Америка, при што е евидентен градиент на опаѓање на фреквенцијата на инфламаторните цревни заболувања кај популациите движејќи се од север кон југ. Разликите во инциденцата корелираат со тоа дека највисоката инциденца на овие заболувања е во земјите со умерена клима и во поиндустријализираните делови од светот, како што се Западна Европа и Северна Америка. Инциденцата на Кроновата болест е највисока во Северна Америка, додека најниска пријавена стапка е во Јужна Африка. Во Европа, Азија и Блискиот Исток е приближно иста, но се истакнува и дека инциденцата на КБ се зголемува со текот на времето. Во наредното потпоглавје се истакнува дека возраста на која започнува ова заболување има бимодална дистрибуција. Првиот пик е меѓу 18 и 30 години, а вториот, главно кај жени, е меѓу 60 и 70 години. Болеста најчесто започнува пред 30 години, при што кај 20-30 % од пациентите се дијагностицирани за прв пат пред 20-годишна возраст, додека кај постарите пациенти почеста е зафатеноста на колонот и подисталните сегменти од ГИТ, а кај помладите преобладава илеалната болест. Генерално, дистрибуцијата е слична меѓу двата пола, со лесно машка преобладаваност. Во однос на расата е почеста кај белата во однос на црната, а е сосема ретка меѓу азијатите и хиспанците. Во потпоглавјето „Клиничка презентација”, докторандот детално ги изнесува интестиналните и екстраинтестиналните манифестации на болеста. Пациентите со болест на дебелото црево имаат перианални компликации кои може да се јават пред да се развијат интестиналните симптоми и се манифестираат како прости кожни лезии, анални фисури, перианални фистули или апсцеси. Општите знаци, пак, вклучуваат треска, пролонгирани дијареи, придружена со абдоминална болка, слузав исцедок помала количина крв и гној, загуба на телесна тежина, малапсорпција, генерализирана малаксаност. Пациентите може да се јават со симптоми на интестинална опструкција. Иницијално опструкцијата е секундарна на инфламаторен едем и спазам на цревниот ѕид и се манифестира со постпрандијална надуеност, грчевити болки во долен десен квадрант и барборигми. Штом црево то стане хронично стеснето поради фиброза, пациентите манифестираат констипација и опстипација, симптоми кои не се подобруваат со антиинфламаторна терапија и кај кои најчесто е индициран хируршки третман. Ентеровезикалните фистули се посебен терапевтски проблем и тие даваат знаци и симптоми на рекурентни инфекции на уринарниот тракт, пнеуматурија, додека, пак, ентеровагиналните фистули – фекулентен вагинален исцедок, ентерокутаните фистули – фекулентен исцедок на кожата. Развојот на фистули кон мезентериумот може да резултираат со формирање на интраабдоминални или ретроперитонеални

апсцеси. Мајорните интестинални манифестации на КБ се должат на трансмуралната природа на болеста, која води кон формирање на апсцеси, фистули, синуси, стриктури и атхезии. За среќа, перфорациите се ретки, но се едни од најсериозните компликации на болеста. Се истакнува дека карактеристики се како оние на класичниот перитонитис, иако можат понекогаш да се маскирани од терапијата со високи дози на стероиди или имуносупресивната терапија. Развојот на малигнитет на колон се смета за најсериозна компликација. Екстраинтестиналните манифестации се значајно обележје на инфламаторните цревни заболувања, можат да го зафатат скоро секој органски систем и може да се манифестираат како офталмолошки, дерматолошки, мускулоскелетни, уролошки, хепатопанкреатобилијарни, пулмонални и хематолошки. Во докторатот се истакнува дека кај повеќето пациенти со екстраинтестинални манифестации веќе имаат дијагностицирана инфламаторна болест на цревата, додека, пак, некои пациенти развиваат екстраинтестинални манифестации пред појавата на цревните симптоми. Најчести екстраинтестинални манифестации кои се јавуваат се артритис, анкилозирачки спондилитис, хипертрофична остеоартропатија, остеопороза, асептична некроза, полимиозитис, реактивни лезии како еритема нодозум, пиодерма гангренозум, афтозни улцери, некротизирачки васкулитис, витилиго, псоријаза, амилоидоза, примарен склерозирачки холангитис, карцином на жолчните патишта, автоимун хроничен активен хепатитис, перихолангитис, портална фиброза, цироза, грануломатозни заболувања на хепатобилијарниот систем, увеитис, еписклеритис, склеромалација, корнеални улкуси, ретинална васкуларна болест, заостанување во растот кај деца и млади адолесценти, нефролитијаза, пулмонална грануломатозна болест, пулмонален алвеолитис, различни видови на анемии, тромбозата, перикардитис, миокардитис, васкулитис и др. Се истакнува дека значењето на екстраинтестиналните манифестации се состои во тоа што тие имаат прогностичка важност за заболувањето. Иницијално се дијагностицира со комбинација на клинички, лабораториски, хистолошки и радиолошки испитувања. Резултатите од лабораториските наоди се генерално неспецифични, но се многу значајни во поткрепата на дијагнозата, компликациите, а со тоа и во изборот на понатамошното лекување. Комплетната крвна слика е корисна во детектирањето на анемијата, која може да се должи на мултипли причини како што се хроничната инфламација, малапсорпцијата на железо, хроничната крвозагуба и малапсорпцијата на витамин Б12 или фолатите. Леукоцитозата, пак, најчесто се должи на хронична инфламација, присуство на апсцеси или третман со кортикостероиди. Електролитната анализа помага во детерминирањето на нивото на хидратација и ренална функција. Малнутрицијата е особено значајна како показател на субоптималната контрола на болеста, додека, пак, кај оперираните пациенти истата таа е фактор кој може да влијае на постоперативниот тек на болеста. Не постои златен стандард за нејзино квантифицирање, иако алатки кои се користат се серумската концентрација на албумини, процентуалната бројка на

загуба на телесна тежина. Додатни чести абнормалности се дефицитите на железо. Тестовите на хепатална функција може да бидат покачени било да е тоа транзиторно или хронично. Инфламаторните маркери, пак, како што се Ц-реактивниот протеин или стапката на еритроцитна седиментација корелираат со активноста на болеста и со исходите по хируршкиот третман. Истото се однесува и на параметрите од комплетната крвна слика и од биохемиските испитувања. Во потпоглавјето се истакнува дека постојат повеќе модалитети на имиџинг-техники кои се користат во процесот на дијагностицирање на болните со Кроновата болест, а тоа се нативната рендгенграфија, компјутеризираната томографија - како алатки од помош за потврдување на компликации од болеста како што се цревната опструкција и присуството на интраабдоминални апсцеси. КТ-ентерографијата или МР-ентерографијата се дијагностички имаџинг-процедури со кои се разликуваат процесите на инфламација од фиброзата, додека, пак, ендоскопска сонографија се употребува за идентификација на анатомијата на перианалните фистули, активност и присуство, односно отсуство на пелвични и перианални апсцеси. Во следното потпоглавје, докторандот децидно ги наведува видовите и варијациите на третман на ова заболување, што, всушност, значи дека тој е мултидисциплинарен, започнувајќи од конзервативен медикаментозен третман, па се до оперативен хируршки зафат. Токму заради ваквиот мултидисциплинарен пристап потребно е во лекувањето на овие пациенти да биде вклучен цел тим од гастроентерохепатолози, хирурзи, анестезиолози. Често болните од КБ имаат потреба и од повеќе хируршки интервенции, поради што треба да се пристапува многу внимателно кон овие пациенти. Докторандот укажува дека за третманот на болеста се користат повеќе модалитети на медикаментозен третман, а самиот избор на терапијата зависи од анатомската локација на лезијата, тежината на болеста и целта на терапијата, индукцијата или одржувањето на ремисија. Во поглавјето се изнесува дека генерално постојат два пристапа во третманот на благите до умерени форми, и тоа step up и top-down терапевтските можности. Step up терапијата вообичаено стартува со помалку потентни медикаменти и често е поврзана со помалку несакани ефекти. Доколку употребените агенси се покажат како неефективни, се преминува кон користење на попотентни, а со тоа и потоксични медикаментозни агенси. Top-down терапискиот протокол, пак, започнува со попотентните терапевтски агенси каква што е биолошката, односно имуномодулаторната терапија, и тоа релативно рано во текот на болеста, уште пред пациентите да станата стероид зависни, и најчесто уште пред гликокортикоидите да бидат вклучени во нивниот третман. За третман на умерена до тешка КБ, актуелните препораки го вклучуваат пристапот одозгора надолу, кој се разликува од конвенционалниот приод на чекање, при што на почетокот се применуваат повеќе потентните медикаменти. Сепак, треба да се земе предвид дека кај пациентите со висок ризик за компликации се јавуваат повеќе компликации при режимот на терапија „Top down“. Како ризик-фактори за појава на компликации во оваа група на пациенти се вбројуваат

млада возраст на почеток на болеста кај пациентите, перианална болест, вклучување на горниот дел на ГИТ, појава на екстраинтестинални манифестации кај болеста, активна употреба на тутун, фистулизација. Докторандот укажува дека секоја хируршка интервенција треба да биде претпазлива и да се зачува што е можно повеќе од тенкото црево. Во случај на итна состојба, како што се: крвање, перфорација, апсцес и токсичен мегаколон, потребна е т.н. итна хируршка интервенција. Сите други индикации за оперативен третман, како што се: немање одговор на медикаментозен третман или друг тип на компликации, елективни индикации, сносат различен процент на постоперативни компликации кај пациентите за разлика од итните случаи, поради што самата индикација за оперативен третман носи и различен ризик за полош или подобар постоперативен тек. Актуелните конзервативни и оперативни модалитети на третман се ефективни во контролирањето на болеста, но дури и со оптималниот третман, рецидивите и релапсите остануваат честа појава. Комбинираниот пристап кај ова заболување, вклучувајќи ги и медикаментозниот третман, како и навремената хируршка интервенција се оптималниот третман кај ова заболување, а со самото тоа се подобрува квалитетот на живот на пациентите и се намалуваат трошоците за терапијата. Оперативниот третман е резервиран за пациентите кои развиваат компликации или имаат болест рефрактерна на медикаментозен третман, при што хируршкиот третман би ги олеснил симптомите, навремено би спречил развој на сериозни компликации, би го подобрил квалитетот на живот, а во бројни случаи и би го спасил животот на пациентот. Хируршки зафат со цревна ресекција е избор кај случаите кај кои постојат цревни сегменти кои се акутно или субакутно инфламирани или перфорирани, или во услови на постоење на апсцес или фистула со околен орган, бидејќи ризикот за рекурентна болест по интестиналната ресекција е далеку од занемарлив, водечкиот принцип при интестиналната ресекција треба да биде штедлива ресекција.

Во второто поглавје што се однесува на зададените **цели**, докторандот јасно и прецизно ја наведува примарната цел од која произлегуваат секундарните цели. Основната цел на истражувањето е да се утврди кои предоперативни и интраоперативни ризик-фактори влијаат врз појавата на рани постоперативни компликации, за да се постигне подобрување на лекувањето на заболувањето. Секундарните цели овозможуваат да се одреди стапката на оперативно третираните пациенти од Кронова болест со тип ресекција со анастомоза и трендот на нејзино движење во нашата популација и да се одреди стапката на рани постоперативни компликации кај испитаниците од нашата популација и нејзиниот тренд на движење во 10 годишниот прегледуван материјал.

Во поглавјето **Материјал и методи** (поглавје 3), докторандот го дефинира дизајнот на своето истражување како ретроспективно-проспективна, аналитичка, рандомизирана студија. Во овој сегмент од трудот се дефинирани групираноста и бројноста на испитаниците, како и критериумите за вклучување и исклучување нивно во истражувањето. Вкупно биле испитани

92 пациенти кои во 10-годишниот предвиден интервал (јануари 2008 г. - јануари 2018 г.) се оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија заради Кронова болест. Во студијата беа вклучени само оние пациенти кои ги исполнуваа инклузионите критериуми како што се пациенти кои се оперирани со илеоколична ресекција со примарна рачно креирана анастомоза во еден или во два слоја, како и различни видови на креирање на анастомозата (термино-терминална, термино-латерална, латеро-латерална), а беа оперирани поради Кронова болест на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија поради верифицирана Кронова болест во периодот јануари 2008 г. – јануари 2018 г. Додека, пак, пациентите кои ги исполнуваа ексклузионите критериуми не беа вклучени во студијата. Пациентите беа поделени во две групи, и тоа: испитувана група ИГ (група на пациенти кај кои се јавиле рани постоперативни компликации) и контролна група КГ (група на пациенти кај кои не се јавиле рани постоперативни компликации). Студијата ги вклучи постоперативни компликации, како што се: дехисценција на анастомоза, инфекција на рана, Platz bauch, exitus letalis и перфорации. Делот **Методи** ги дефинира сите постапки: потпишување на информираната согласност, анамнеза, физикален преглед, дијагностички процедури предвидени и претставени во студијата, поделени во двете групи на испитаници според видот на компликациите (субјективни тегоби, отсуство/присуство на ризик-факторите, податоците од физикалниот преглед, биохемиските показатели и др.). Исто така се наведени и објаснети рутинските дијагностички методи, со кои се корелираа показателите на испитувањето, со цел дефинирање на терапевтската вредност на овој метод. Од особено значење за постоперативниот тек е самата индикација за оперативниот зафат, која најчесто, освен клинички аспект, треба да биде верифицирана и со неколку имиџинг-процедури, какви што се нативната рентгенграфија на абдомен, компјутерската томографија на абдомен и на мала карлица, како и сонографијата на абдомен, кои помагаат во поставувањето на индикациите за операција поради компликации како што се перфорацијата, присуството на интраабдоминален апсцес, опструкцијата на цревата и слично. Испитаниците беа лекувани на Клиниката за дигестивна хирургија примарно поради Кронова болест, при што примерокот на испитаници во групите беше направен со почитување на поставените инклуциони и ексклуциони критериуми. Докторандот детално, со јасен јазички израз, постапно и многу разбирливо ги изнесува етапите од изведувањето на методот што го воведува и принципите на анализата на добиените податоци, така што методот станува потполно репродукцибилен, прецизно дефиниран и применлив во клиничката практика. Во овој сегмент од поглавјето, докторандот одделно ги дефинирал етапите на изведување на оперативните протоколи, значењето на патохистолошките наоди во комбинација со имунохистолошка детекција на инфламаторен инфилтрат во оперативниот материјал, со посебен осврт на ресекционите маргини на материјалот.

Во четвртото поглавје, докторандот ги дефинира **статистичките методи** во обработката и презентацијата на резултатите. За обработка на базите на податоците користени се стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи. Базите на податоците се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка е извршена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи. Атрибутивните статистички серии се анализираат со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики - тест на разлики - Difference тест. Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација). Статистичката сигнификантност на разликите се анализираат со Mann-Whitney U тест, Линеарен тренд, додека корелативните-асоцијациони односи се реализираат со помош на Pearson Chi square. За квантифицирањена сигнификантните фактори се одредуваат односот на предимство/превага (вкрстен однос) Odds Ratio (OR), а Roc-крива за одредување на предиктор. Со Shapiro-Wilk`с тест се испитуваат нормалната распределба на варијаблите. За CI е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p). Сите дефинирани варијабли од статистичките серии во истражувањето се прикажани табеларно и графички.

Резултатите од докторската дисертација се прикажани во петото поглавје. Во овој дел од трудот, докторандот ги изнесува своите резултати соодветно, и следејќи го редоследот на зададените цели постапно, детално и во наративен стил и табеларно и графички, при што текстот секогаш одлично корелира со резултатите претставени во табелите и графиконите. Со оглед на тоа дека се работи за контролирана аналитичка студија, пациентите беа поделени во две групи. Притоа станува збор за оперирани пациенти поради Кронова болест кои се јавиле компликации во раниот постоперативен период што ја претставува испитуваната група и група на пациенти кај кои во 10-годишниот испитуван период не се јавиле постоперативни компликации. Бројот на пациенти од испитуваната група ја дадоа стапката на појава на постоперативни компликации во раниот постоперативен период, стапка која го достигнува ако не и надминува горниот лимит на интервалот во кој се движат постоперативните компликации во земјите низ светот, особено во западниот свет. Резултатите во поглед на половата дистрибуција кај двете групи на пациенти покажаа дека се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрацијата на компликации и полот на пациентот. Притоа машкиот пол ја зголемува шансата за регистрација на постоперативни компликации за еден и пол пат и поради присуство на други фактори на ризици, од што произлегува проблем на планирање на типот на оперативниот зафат и предоперативната подготовка кај машките пациенти со присутни дополнителни ризик-фактори. Се покажаа статистички сигнификантна поврзаност помеѓу појавата на постоперативни компликации и вредноста на тоталните протеини, како и статистичка значајност и предикторна вредност на

намалените вредности на албумините и појавата на компликации. Докторандот истакнува дека вредностите на вкупните протеини во испитуваната група се движеа од 21 до 56 g/L што одговара на просечна вредност од 41,6 g/L, кои вредности се значајно помали од вредностите што се опсервирани кај пациентите од контролната група каде што просечната вредност на тоталните протеини е 60,4g/L. Слични резултати се добиени и за вредностите на албумини, односно просечните вредности на концентрацијата на албумини во испитуваната група кои сигнификантно се разликуваат од просечната концентрација во контролната група 24 g/L наспроти 35 g/L. Лошата нутриција односно потхранетоста се покажа дека е поврзана со зголемени стапки на хируршки морбидитет поради низа фактори. Притоа серумскиот албумин е објективен маркер на нутритивниот статус и е индекс кој ја рефлектира инфламацијата, а дополнително на сето тоа албуминот има важна улога во заздравувањето на раните и синтезата на колагенот. Во дисертацијата се истакнува дека хипоалбуминемијата е резултат на комбинирани ефекти на инфламација и малнутриција. Во студијата се прикажани резултатите од анализата на предоперативните вредности на еритроцитите и концентрациите на хемоглобинот кои покажаа дека предоперативната вредност на намалените вредности на Ер и на концентрациите на хемоглобинот делуваат предикторно на појавата на постоперативни компликации, односно дека се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу појавата на компликации и намалените вредности на Ер, односно на хемоглобинските концентрации. Оттука овој наод во студијата води до тоа да се заклучи дека е неопходно внимателно разгледување и адекватно интервенирање со цел корекција на преоперативната анемија кај најголем дел од пациентите. Понатаму во поглавјето се потенцира дека компензаторни одговори се инсуфициентни да одржат адекватна достава на кислород во ткивата, тогаш падот на парцијалниот притисок на кислородот тригерира започнување на каскада на интрацелуларни механизми на адаптација кои водат кон метаболно префрлање кон анаеробното користење на гликозата, што во преоперативниот период овие компензаторни механизми може да бидат преоптоварени. Причина за имбалансот меѓу кислородната достава и потребите за кислород лежат во низа промени кои предизвикуваат или намалена кислородна достава или зголемени кислородни потреби. Консекутивни причини за намалена достава на кислород се редуцирањето на концентрациите на CO како резултат на хиповолемијата или срцевата депресија од страна на лекови какви што се анестетиците, пад на кислородната сатурација поради ателектаза, постоперативна пневмонија или тромбемболичен настан, понатамошни намалување на хемоглобинските концентрации како последица на хируршката крвозагуба или инхибиција на еритропоезата поради променетото цитокинско милје, зголемен афинитет на хемоглобинот за кислород поради поместување кон лево на ODC-кривата поради хипотермијата. Од друга страна пак, болката, треската и одговорот на стрес придонесуваат за зголемување на потребите од кислород. Во студијата е анализиран дополнителен ризик фактор

за постоперативни компликации, земање на имуномодулатори во преоперативниот период кој не се покажа релевантен и статистички зависен. Истиот резултат е добиен за употреба на имуносупресивната терапија. Во студијата немале учество пациенти третирани со најновите биолошки модалитети на третман. Како мошне интересен сегмент во оваа студија биле апсцеси кај пациенти од испитуваната група кои покажаа статистичка сигнификантност во однос на јавувањето на постоперативните компликации. Изработениот вкрстен однос покажа уште дека предоперативните апсцеси делуваат предикторно за појавата на постоперативните компликации, при што се покажа дека овие резултати и заклучоци се конзистентни со тековните мислења и препораки за тоа дека абдоминалните абсцеси би можеле да бидат третирани со конзервативни методи, каква што, на пример, е перкутанта дренажа и антибиотскиот третман, со цел да се направи обид да се одложи хируршкиот зафат во услови на една ваква акутна состојба. Слични ризик-фактори се интраабдоминален апсцес и фистули, кои се воедно фактор-предиктор за постоперативен морбидитет. Се истакнува дека присуството на вакви септични компликација на самата болест како што е постоењето на апсцесите и консекутивната појава на постоперативни морбидитет може да делуваат дека се последица на итноста, односно ургентноста на самата индикација за оперативен третман. Овие соодноси се покажаа помалку драстични во испитуваната група на пациенти каде односот меѓу итно и елективно оперираните пациенти изнесувало околу 3:1, додека, пак, пропорцијата меѓу постоење и непостоење на апсцеси односно фистули изнесувало околу 1:1. Со тоа докторандот ја исклучува претпоставката дека постоењето на абсцеси е во склоп на итната индикација за оперативен третман, а силно ја нагласува тезата дека непостоењето на интра-абдоминални абсцеси и фистули е силен независен позитивен предиктор за подобар и помалку комплициран постоперативен период. Во истото поглавје се увиде односот на другите разгледувани интраоперативни фактори на ризик, при што предмет на анализа беше времетраењето на оперативниот зафат. Резултатите добиени од податоците покажаа дека разликата помеѓу просечното времетраење на операцијата помеѓу двете групи е статистички несинонифкантна. Хируршката интервенција кај Кроновата болест најчесто вклучува ресекција на сегмент од цревата кој е видливо инволвиран во инфламаторниот процес со последователна ресторација на интестиналниот континуитет со некој вид на анастомоза. Како посебен ентитет беше анализиран факторот на ресекција со анастомоза како модалитет на хируршки третман. Во поглед на ресекционите маргини, резултатите од во студија покажаа дека не се регистрира статистички синонифкантна поврзаност меѓу групите и ресекционите маргини. Притоа за испитувана група беа земени само пациентите кај кои се јавила дехисценција на анастомоза наспроти сите други пациенти кај кои не дојде до оваа постоперативна компликација. Резултатите покажуваа дека заздравувањето на интестиналните анастомози е возможно и во присуство на активна болест. Докторандот истакнува дека при оперативните

зафати на пациенти со Кронова болест со креирање анастомози, постојат повеќе фактори кои треба да се земат предвид, како што се ризкот за рецидив на болеста и потребата од реоперација. Ова, исто така, може да влијае на изборот на анастомотската техника. Пациентите од студијата беа оперирани со илеоколична ресекција со рачно шиена примарна анастомоза во еден или два слоја, и тоа термино-терминална, термино-латерална и латеро-латерална анастомоза. Покрај тоа, во студијата е направена анализа на стапката на дехисценции кај различно креираните анастомози, и тоа кај термино-терминалните, латеро-латералните и термино-латералните, при што се покажа дека процентуалната разлика која се регистрира во однос на регистрација на компликации кај одредени анастомози е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.0774$, $p = 0.3538$, $p = 0.3172$). Притоа слична пропорција отпаѓа на термино терминалните и латеро-латералните анастомози, додека, пак, на термино-латералните отпаѓа најмал процент. Во анализата се покажа дека стапката на јавување на дехисценции помеѓу различните анастомози е ниска, иако разликата е статистички несигнификантна сепак процентот е помал кај термино-терминалните анастомози, што пак се должи на физиолошкото моделирање и попрецизното апроксимирање на интестиналните краеве кај овој тип на анастомози без оставање на слеп простор кој би бил потенцијален извор на инфективен процес.

Шестата глава е посветена на **дикусијата**. Во неа, докторандот кратко потсетува на спецификите на Кроновата болест, целите на лекувањето, дијагностичките методи, можните компликации и причините за неопходноста на реоперации, при што го истакнува местото и значењето на конвенционалните анатоомо-морфолошки дијагностички процедури во нивната дијагностика, но го потенцира и значењето на примената на лабораториските и клиничките испитувања, особено оние што покрај визуелна, овозможуваат и прецизна квантитативно-квалитативна проценка. Во поглавјето се истакнува потреба за оптимизирање на пациенти со Кронова болест уште пред да стигнат на оперативниот стол. Потоа, докторандот, следејќи ги зададените цели, ги анализира своите резултати, ги преточува во клиничко-дијагностичко-оперативни опсервации и заклучоци и ги компарира со резултатите од досега објавените слични студии. Покажува критичност во споредбата на сопствениот методолошки протокол со протоколите предложени и применети од другите автори, нагласувајќи ги предностите и слабостите на едните и другите, детално ги споредува дизајните на својата и другите слични студии, карактеристиките на испитуваните групи, како и добиените сопствени резултати и резултати од други соопштенија.

Во **заклучните согледувања** прикажани во седмото поглавје, кандидатот концизно и јасно ги сумира резултатите и констатира дека не се регистрира тренд на пораст кај стапката на појава на постоперативни компликации. Испитувана е стапката на рани постоперативни компликации кај пациентите оперирани поради компликации на Кроновата болест со примарна ресекција со анастомоза, при што се доби просечен резултат кој

изнесувал 40,2 %. Обработката на податоците прикажа дека итноста на индикацијата за оперативен зафат, посебно кај машкиот пол, предоперативните вредности на инфламаторните параметри C-Reactive Protein (CRP) и леукоцити (LE), анемијата, хипоалбуминемијата и хипопротеинемијата, интраоперативниот наод на апсцеси и фистули, позитивно корелираа со појавата на рани постоперативни компликации. Леукоцитозата и серумските концентрации на C-reactive protein се покажаа како најсилни предиктори за појавата на рани постоперативни компликации. Примањето на кортикостероидна, односно имуносупресивна терапија не покажа статистички сигнификантна разлика помеѓу групите. Сепак се регистрираа подолготрајни примања на терапија кај пациенти од испитуваната група. Возраста, времетраењето на оперативниот зафат, видот на рачно шиена анастомоза, како и статусот на ресекционите маргини не покажаа поврзаност со појавата на постоперативни компликации во раниот постоперативен период. Предоперативното оптимизирање на пациентите според студијата е императив за намалување на стапка на појава на постоперативни компликации. Во студијата се потенцира дека е неопходно мултидисциплинарно здружување за изработка на регистри, план и протоколи за третман на пациентите со Кронова болест и инфламаторни цревни заболувања во Р, Македонија.

Во **осмото** поглавје е наведена цитираната литература, во која се содржани 147 референции, правилно нумерирани и цитирани, и таа ги опфаќа последните податоци објавени од оваа област.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Владимир Јоксимовиќ, со наслов **РИЗИК-ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОНОВА БОЛЕСТ**, претставува истражување во областа на дигестивната хирургија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација ја оствари главната цел. Научно и методолошки прецизно, кандидатот д-р Владимир Јоксимовиќ ги утврди ризик-факторите асоцирани со појава на рани постоперативни компликации кај пациенти со Кронова болест, од каде што произлегоа препораки за понатамошен третман на оваа состојба.

Докторската дисертација на кандидатот д-р Владимир Јоксимовиќ, со наслов **РИЗИК ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОНОВА 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

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

1. Vladimir Joksimovic, Aleksandar Karagjozov, Gjorgji Jota, Ilija Milev, Radomir Gelevski: Risk Factors for early Postoperative complications after surgery for Crohns disease, објавен: Journal of the Faculty of Medicine in Nis 2014;31(3):147-154
2. Joksimovic V, Jankulovski N, Antovic S, Manceva Lj, Joksimovic M: „ The occurrence of postoperative complications in patients undergoing surgery due to complications from Crohn’s disease: case report, објавен: Мак. Мед. Преглед 2017;71(3) 200-204.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главен научен придонес на кандидатот е придонесот во начинот на третманот на Кронова болест, со посебен осврт на раните компликации. Подрачје на примена и ограничувања: главното подрачје на примена е во дигестивната хирургија. Според податоците од светската литература, раните компликации на Кроновата болест се чести кај итни недобро припремени пациенти за чие решавање е неопходен итен оперативен третман. Пациентите имаат повисока стапка на постоперативни компликации особено анастомотски компликации кои водат до интраабдоминална сепса, за разлика од сите други пациенти подложени на абдоминален хируршки третман поради неинфламаторно заболување. Она што сепак се забележува низ литературата низ светот е дека сепак стапката на постоперативни компликации кај пациентите оперирани поради Кронова болест е повисока од стапката на постоперативен морбидитет кај пациенти оперирани поради други бенигни болести. Сериозните постоперативни компликации како дехисценција на анастомозата и интраабдоминалните септични компликации почесто се јавуваат кај Кроновата болест отколку кај другите интестинални заболувања. Овие компликации значајно влијаат на квалитетот на живот на оперираните пациенти, истовремено негативно афектирајќи го нивното ментално и психичко здравје. Токму поради тоа, идеалниот тајминг за хируршка интервенција, која привилегија би ја имале елективно оперираните пациенти, би значел земање предвид на квалитетот на живот на пациентите, евалуација на нутритивниот статус, како и одговорот на медикаментозната терапија.

Неопходно е навремено препознавање и избегнување на пролонгираниот медикаментозен третман, односно агресивна медикаментозна терапија кај пациенти без соодветен одговор на неа или, пак, во услови на постоење на болест со стриктури. Објавените стапки на постоперативните компликации се движат од 2,3 до 40 % за инфекција на раната, 2,6 до 14 % за абдоминални абсцеси, 1 до 17 % за дехисценција на рана и до 7% за постоперативна смрт. Обработката на податоците покажа дека итноста на индикацијата за оперативен зафат, машкиот пол, предоперативните вредности на инфламаторните параметри C-Reactive Protein (CRP) и леукоцити (LE), анемијата, хипоалбуминемијата и хипопротеинемијата, интраоперативниот наод на апсцеси и фистули, позитивно корелираат со појавата на рани постоперативни компликации. Леукоцитозата и серумските концентрации на C-reactive protein се покажаа како најјаките предиктори за појавата на рани постоперативни компликации. Оваа студија отвора можност за спроведување на предоперативното оптимизирање на пациентите од нашата популација, што е императив за во иднина, во услови на постоење на горенаведената висока стапка на појава на постоперативни компликации.

Дополнителни истражувања во оваа област се со цел понатамошно унапредување на оперативните техники и подобар клинички исход. Комисијата има чест да му предложи на Наставно–научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатот д-р Владимир Јоксимовиќ, со наслов **РИЗИК-ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА РАНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КРОНОВА БОЛЕСТ.**

КОМИСИЈА

1. Доц. д-р Светозар Антовиќ с.р
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски с.р
3. Проф. д-р Магдалена Генадиева – Димитрова с.р
4. Проф. д-р Лилјана Спасевска с.р
5. Проф. д-р Милка Здравковска с.р

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЛАПАРОСКОПСКИ АСИСТИРАНА ТЕХНИКА НА ПЕРКУТАНО ЗАТВОРАЊЕ НА ВНАТРЕШНИОТ ИНГВИНАЛЕН ПРСТЕН НАСПРОТИ ОТВОРЕНА КОНВЕНЦИОНАЛНА ТЕХНИКА ЗА ТРЕТМАН НА ИНДИРЕКТНИ ИНГВИНАЛНИ ХЕРНИИ КАЈ ДЕЦА“ ОД Д-Р ТОНИ РИСТЕСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на IX редовна седница одржана на 20.2.2018 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот д-р Тони Ристески, под наслов „Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни хернии кај деца“, во состав: проф. д-р Перо Петровски (претседател), проф. д-р Горан Кондов (ментор), проф. д-р Миле Петровски (член), проф. д-р Никола Јанкуловски (член) и проф. д-р Милка Здравковска (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 кандидатот д-р Тони Ристески, со наслов „Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни хернии кај деца“, содржи 178 страници компјутерски обработен текст во фонт Arial, со проред од 1,5 и големина на букви од 12, со 182 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 10 глави. Деловите се систематизирани во точки и потточки, со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата, која е обработена во истражувањето.

Во **воведот** на трудот, обработена е темата за ингвинална хернија како генерален проблем и нејзините епидемиолошки карактеристики, ингвинална хернија кај педијатриската популација, историја на ингвинална хернија, видови и етиологија. Понатаму, прикажани се ембриологијата, патогенезата и анатомијата на ингвиналниот предел, неговото крвоснабдување и инервација. Обработени се класификацијата на ингвиналните хернии, нејзината клиничка слика и дијагноза, како и дијагностички иследувањата. Обработени се принципите за диференцијална дијагноза и асоцирани болести со ингвиналната хернија, индикациите за третман и видовите на третман. Детално се образложени принципите на отворена конвенционална хируршка техника и лапароскопска херниопластика, како и споредба помеѓу двете техники, како и компликации од самиот хируршки третман.

Како **мотив** за истражувањето за докторскиот труд, кандидатот ја потенцира важноста на ингвиналната хернија како хируршка состојба, инциденцата и сериозноста на состојбата. Се обработува и важноста од безбеден третман, со што е можно помалку компликации.

Истражувањето е прво од ваков вид во нашата Република, кое ги споредува ефектите од две различни хируршки техники за третман на ингвинална хернија во детска возраст. Направена е споредба на предностите и недостатоците на отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии наспроти лапароскопски асистираната техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај ингвинална хернија во детска возраст до 14 години, и укажува на оригинални согледувања во однос на изборот на хируршката техника. Сите обработени пациенти се следени на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје, каде што се третираат пациенти со отворената класична и лапароскопска херниопластика, со што е возможно споредување на резултатите од другите земји, преку што може да се укаже на предностите за избор на определена хируршка техника.

Кандидатот ги наведува следниве **цели** за изработка на трудот:

Генерална цел

Истражувањето има за цел да направи споредба помеѓу отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии наспроти лапароскопски асистираната техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај женски деца и да укаже на евентуалните разлики и причини за постигнатиот ефект.

Секундарни цели

1. Да се согледа евентуалното влијание на социодемографските и клиничките карактеристики на пациентите од испитуваната и контролната група врз согледаните разлики и ефектите постигнати со употребата на секоја од двете анализирани хируршки техники.

2. Да се евалуираат предностите/недостатоците на лапароскопски асистирана техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај женските деца споредено со отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии.

3. Да се утврдат предиктивните фактори и степенот на нивното делување за постигнатиот ефект од отворената конвенционална хируршка техника наспроти лапароскопски асистираната техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај женските деца.

Во следното поглавје, кандидатот ги образложува **хипотезите** на докторската дисертација. Наведени се 5 хипотези:

Х1. Постои сигнификантна разлика помеѓу отворената хируршка техника и лапароскопски асистираната техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен во однос на можноста да биде експлориран и контралатералниот внатрешен ингвинален прстен, и можноста од негово затворање во еден акт.

Х2. Постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците третирани со отворена хируршка техника и лапароскопски асистираната техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен во однос на можноста од појава на постоперативната болка.

Х3. Постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците третирани со отворена хируршка техника и лапароскопски асистирана техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен во однос на постигнатиот козметички ефект.

X4. Постои сигнификантна разлика помеѓу отворениот хируршки пристап и лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен во однос на предиктивните фактори за постигнатиот ефект од третманот.

X5. Компликациите од третманот се сигнификантно почести кај испитаниците со ингвинална хернија третирани со лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен споредено со оние третирани со отворена хируршка техника.

Материјалот и методите се детално обработени во петтото поглавје. Образложен е дизајнот на истражувањето кое претставува проспективна клиничка студија, која е изведена на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје, во периодот од 2015 до 2017 година. Во студијата се обработени клинички обработени материјали на педијатриски пациенти, со дијагностицирана вродена индиректна ингвинална хернија, третирани со отворена конвенционална хируршка техника на херниопластика (ОХ) и лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен (PIRS). За исполнување на целите на истражувањето се користени податоци добиени од самите пациенти, родителот/старателот на пациентот, податоци од достапната медицинска документација на Клиниката, како и согледувања на истражувачот.

Примерокот на испитаници го сочинуваат 98 женски деца на возраст до 14 години, со клинички дијагностицирана ингвинална хернија. Обработени се карактеристиките на примерокот, критериумите за селекција, инклузиите и ексклузиите критериуми. Во поглавјето „Материјал и методи“, кандидатот ја дефинира клиничката дијагноза на ингвинална хернија, ги објаснува оперативните техники, отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии и лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен. Протоколот на следење на пациентите, анкетниот прашалник и согласноста за оперативен третман се исто така дел од поглавјето „Материјал и методи“.

Статистичка обработка

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во соодветни статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS верзија 14), и прикажани табеларно и графички.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии беше правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со употреба на мерките на централна тенденција и мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка).

Chi square, Kolmogorov - Smirnov тест за еден или два примерока и Fisher exact-тест беа користени за компарирање на одредени белези меѓу двете групи на испитаници како и за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени белези во групата испитаници. Spearman Rang Order Correlation-тест беше користен за утврдување на корелацијата меѓу две варијабли, додека мултипла корелација и регресија беа користени за утврдување на корелација меѓу една зависна и повеќе независни варијабли.

Кај нумеричките серии со нормална дистрибуција, сигнификантноста на разликата беше тестирана со Student-ов t-тест додека за споредба на просечните вредности на нумеричките серии со неправилна дистрибуција беше користен непараметарски тест за независни примероци (MannWhitneyUтест). Пресметувањето на ризиците се одредуваше со помош на стапки на предимство (Odd ratio – OR). Мултиплинеарна и мултипла логистичка регресиона анализа беше употребена за одредување и квантифицирање на независните значајни фактори за ефект на методите. За утврдување на статистичка значајност беше користено ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

Резултати

Резултатите од презентираната студија се прикажани табеларно и со графикони, кои што го олеснуваат нивното следење.

Во почетокот на поглавјето, кандидатот ги презентира генералните карактеристики на примерокот, со анализа на примерокот според повеќе варијабли: возраст, тежина, место на живеење, националност и фамилијарна историја. Следува објаснување на дијагностичките карактеристики на примерокот.

Во делот за клинички карактеристики на примерокот, анализа на примерокот според страна на лоцираност на хернијата, време од клиничката презентација на хернијата, постоење на дискомфорт, болка, оток, број на присутни симптоми и претходна операција на абдомен. Во делот за третман, примерокот се анализира според тип на употребена техника, број на портови, анализа на скриена хернија, должина на интервенцијата, конверзија од лапароскопска кон отворена интервенција. Во пост тераписката евалуација на примерокот, анализирани се: постоперативен престој во болница, време до активна положба во кревет, време до вертикализација, појава на болка, постоперативни компликации, употреба на аналгетска терапија, дози на аналгетици, појава на постоперативно гадење, хронична болка, бинарна анализа на просечната должина на хоспитализација и одредени параметри по групи и бинарна анализа на просечното време до целосно враќање на секојдневните активности на детето и одредени параметри по групи и анализа на примерокот по задоволство и важност од естетскиот изглед на белегот.

Во **дискусијата** е направена споредба на добиените резултати и сознанија од научноистражувачката работа презентирани во докторската теза на д-р Тони Ристески со досега објавените слични меѓународни студии на истата тема и толкувања на можните причини за сличностите и разликите во резултатите.

Во деветтото поглавје, кандидатот ги наведува **заклучоците**, согласно со добиените резултати од спроведеното истражување.

1. Во испитуваната група третирана со PIRS, просечната должина на интервенцијата изнесува $29,5 \pm 6,8$ минути, додека во контролната група третирана со отворена техника, таа изнесува $44 \pm 4,2$ минути. За $p < 0,05$, согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната должина на интервенцијата (Mann-Whitney U Test: $Z = -6,7598$, $p = 0,00001$), во прилог на сигнификантно пократка интервенција во испитуваната група третирана со PIRS-техника.

2. За двострана ингвинална хернија или за третман на дополнително откриена контралатерална хернија во испитуваната група со употребена PIRS-техника, просечната должина на интервенцијата изнесува $43,6 \pm 7,2$ минути, додека во контролната група третирана со отворена техника, просечната должина изнесува 97 ± 8 минути.

За $p < 0,05$, утврдена е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната должина на интервенцијата (Mann-Whitney U Test: $Z = -3,0451, p = 0,0023$) во прилог на сигнификантно пократка интервенција во испитуваната група третирана со PIRS-техника.

3. Во нашата испитувана серија каде што е употребена PIRS-техника во средниот период на следење на децата од минимум 3 месеци до максимум 2 години, не беше забележана појава на рекурентна хернија од истата страна, ниту појава на метахрона хернија од спротивната страна во постоперативниот период. Утврдено е дека нашата процедура има висока стапка на успех и ниска инциденца на компликации.

4. Кај сите испитаници третирани со PIRS-техника направена е интраоперативна проценка на скриена хернија, односно отворен контралатерален PPV, каде што беше утврдено дека кај 33 (67,3%) од испитаниците немало, а кај 16 (32,7%) имало присуство на скриена хернија. Во рамките на испитуваната група, сите скриени хернии, и тоа 16 (100%), беа истовремено третирани во рамките на самата PIRS-техника.

5. Во испитуваната група третирана со PIRS техника, просечната должина на хоспитализацијата изнесува $14,1 \pm 3,1$ часа, додека во контролната група на испитаници третирана со отворена техника, просечната должина изнесува $44 \pm 4,2$ часа. За $p < 0,05$, согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната хоспитализација (Mann-Whitney U Test: $Z = -8,4729, p = 0,00001$), во прилог на сигнификантно пократка хоспитализација на пациентите од испитуваната група третирана со PIRS-техника.

6. Кај пациентите третирани со PIRS-техника, времето до вертикализација било $3,6 \pm 0,8$ часа, а кај оние третирана со отворена техника тоа било $5,7 \pm 0,7$ часа. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечното време до вертикализација (Mann-Whitney U Test: $Z = -7,9578, p = 0,00001$) во прилог на сигнификантно пократко време кај пациентите третирани со PIRS-техника.

7. Во групата третирана со PIRS-техника, времето до целосно враќање на нормална положба во кревет било $2,6 \pm 0,6$ часа, со минимално време од 2 и максимално време од 4 часа. Во групата на испитаници третирана со отворена техника, времето до целосно враќање на нормална положба во кревет било $4,2 \pm 0,6$ часа, со минимално време од 3 и максимално време од 6 часа. Утврдена е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечното време до целосно враќање на нормална положба во кревет (Mann-

Whitney U Test: $Z=-7,7908$, $p=0,00001$) за $p<0,05$, во прилог на сигнификантно пократко време кај пациентите третирани со PIRS-техника.

8. Униваријантната линеарна регресиона анализа укажа дека во групата третирана со PIRS-техника, времето до вертикализација е сигнификантно врзано со времетраењето на интервенцијата. Во оваа група, зголемувањето на времетраењето на интервенцијата за 1 минута сигнификантно го зголемува времето до вертикализација за 0,046 (0,027 до 0,065; $p<0,0001$) минути (Табела 27).

9. Во нашата испитувана серија се согледа дека од вкупно 49 (100%) испитаници во испитуваната група до конверзија во отворена техника дошло само кај 2 (4,1%) случаја додека кај 47 (95,9%) лапароскопската интервенција поминала непречено. Кај две деца беше дијагностицирана sliding хернија, со дел од овариум акретен во влезот на внатрешниот ингвинален прстен, со невозможност за враќање на овариумот во абдоминалната празнина, и неможност за изведување на PIRS-техниката, при што мораше да се направи конверзија, и операцијата да се заврши со отворена техника.

10. Согласно со униваријантната регресиона анализа, зголемувањето на времетраењето на интервенцијата за 1 минута сигнификантно го намалува постоперативниот престој за 0,166 (0,085-0,248; $p<0,0001$) минути во испитуваната група и за 0,204 (0,071-0,336; $p<0,071$) минути во контролната група. Мултипната линеарна регресиона анализа укажа дека во ИСПИТУВАНАТА ГРУПА, траењето на интервенцијата како значаен предиктивен фактор влијае на варијабилитетот на должината на хоспитализација со 26,6% ($R^2=0,266$). Во КОНТРОЛНАТА ГРУПА, траењето на интервенцијата како значаен предиктивен фактор влијае на варијабилитетот на должината на хоспитализација со 16,8% ($R^2=0,168$).

11. Испитаниците од двете групи, во нашата испитувана серија беа анализирани во однос на постоење на интраоперативни компликации, васкуларна повреда, компликации на место на инсерција на троакар, висцерална повреда и невролошка повреда на нерви. Анализата на сите споменати параметри индивидуално во двете групи укажа дека тие не биле регистрирани кај ниеден од пациентите во групите.

12. Во испитуваната група третирана со PIRS-техника, просечната оценка за болка според ВАС-скалата изнесувала $0,3\pm 0,5$, додека кај испитаниците третирани со отворена техника, просечната оценка за болка според ВАС-скалата изнесувал $2,5\pm 1,6$ со

сигнификантна разлика помеѓу двете групи (Mann-Whitney U Test: $Z=-7,3219$, $p=0,00001$) во прилог на сигнификантно помала болка кај пациентите третирани со PIRS-техника.

13. Веројатноста пациентите третирани со отворена техника да користат аналгетска терапија е за 34,7 пати сигнификантно поголема споредено со пациентите третирани со PIRS-техника [OR=234,3 (10,3 – 116,6) 99% CI].

14. Анализата укажа дека во групата третирана со PIRS-техника, сите 4 (100%) испитаници кои примале аналгетска терапија примиле само една доза споредено со пациентите третирани со отворена техника каде што 17 (45,9%) примале повеќе од две дози.

15. Во групата третирана со PIRS-техника без постоперативна болка во ингвинален предел биле 49 (100%) од испитаниците, додека во групата на испитаници третирана со отворена техника без/со постоперативна болка биле 47 (95,9%) v.s 2 (4,1%).

16. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната должина на лузна во правец на ингвинум десно (Mann-Whitney U Test: $Z=-5,7879$, $p=0,00001$) во прилог на сигнификантно помала лузна кај пациентите од испитуваната група.

17. Утврдена беше сигнификантна асоцијација меѓу групата на која ѝ припаѓаат испитаниците и ставот за тоа колку лузната ја нарушува естетиката (Fisher Friedman Exact test: $p=0,00001$) во прилог на отсуство од нарушена естетика кај испитаниците третирани со PIRS-техниката.

18. Методот по PIRS е безбедна и ефикасна процедура која треба да се смета за прифатлива алтернатива на традиционалниот отворен хируршки пристап. Со контралатерално експлорирање и затворање на асимптоматскиот внатрешен ингвинален прстен може да се спречи појава на контралатерална ингвинална хернија и на тој начин да се исклучи потребата за дополнителна операција подоцна во текот на животот на детето. Оваа техника е добро етаблирана на нашата Клиника, операторите, односно хирурзите кои ја изведуваат техниката се веќе квалификувани, така што се планира истата техника да биде имплементирана и кај момчињата. Искуството потребно за изведување на лапароскопската техника, поврзано со брзото усовршување и задоволството на

родителите од избраната интервенција, ја зацврсти позицијата на оваа техника како нов стандард на третман на ингвинална хернија на нашата Клиника.

Во десеттата глава е презентирана цитираната **литература**, којашто се состои од 182 одредници, правилно нумерирани и цитирани, со вклучување и на најрецентни објави од оваа област.

Содржината на анекс I е **листа на табели** на докторската теза, а анекс II е **листа на слики и графици**.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Тони Ристески, со наслов „Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни хернии кај деца“, претставува истражување од областа на детската хирургија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација ја реализира главната цел. Научно и методолошки прецизно, кандидатот д-р Тони Ристески направи споредба на отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии наспроти лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај ингвинална хернија во детската возраст, од каде што произлегоа препораки за понатамошен третман на оваа состојба.

Докторската дисертација на кандидатот д-р Тони Ристески, со наслов „Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни хернии кај деца“, според мислењето на Комисијата за оценка, ги исполнува условите и стандардите за изработка 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) следниве рецензирани истражувачки трудови:

- 1. Споредба на лапароскопска херниопластика со конвенционална техника кај женски деца со индиректна ингвинална хернија**

Comparison of laparoscopic hernia repair with conventional technique in female children with indirect inguinal hernia

Тони Ристески¹, Ристо Симеонов¹, Шабан Мемети¹, Весна Наунова¹, Миле Петровски¹

Архиви на јавното здравје- Vol.9 No.1 2017 стр.18-25

2. Laparoscopic hernioplasty in the treatment of inguinal hernias in female children.

Risteski T., Simeonov R., Cvetanoska V., Petrovski M.

Journal of Macedonian Association of Physiologist and Antropologist Physioacta

Vol.11-No1 2017 paper 101-8. UDK:616.383.9-007.43-089.844-055.25

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главен научен придонес на кандидатот е придонесот во начинот на третман на ингвиналната хернија во детската возраст.

Подрачје на примена и ограничувања: главното подрачје на примена е во детската хирургија.

Според податоците од светската литература за ингвинална хернија во детска возраст, таа претставува најчеста дијагноза за која се консултира детски хирург, а хируршкиот третман на ингвинална хернија е една од најчесто изведуваните операции во детската хирургија. Инциденцијата на ингвинална хернија варира согласно со возраста на новороденото. Таа изнесува од 3 до 5 % кај доносени новороденчињата, од 10 до 30 % кај недоносени новороденчиња, околу 13 % кај новороденчињата родени пред 33. гестациска недела, и 30 % кај доенчиња со родилна тежина помала од 1000 грама. Поради тоа од голема важност е навремена дијагноза и безбеден оперативен третман, со што е можно помала стапка на оперативни и постоперативни компликации.

За таа цел, истражувањето направи споредба на отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии наспроти лапароскопски асистираниот третман на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај ингвинална хернија кај женски деца на возраст до 14 години, земајќи предвид повеќе фактори и карактеристики; направена е анализа на социодемографските и клинички карактеристики на пациентите од испитуваната и контролната група и важноста на утврдување на евентуалните разлики: се евалуираа ефектите од класичната

конвенционална хируршка техника за третман на ингвинална хернија; се евалуираа ефектите од лапароскопската херниопластика (PIRS-техника); се утврдија разликите во постигнатиот ефект од класичниот наспроти лапароскопскиот третман на ингвиналната хернија во детска возраст и се селектираа евентуалните предиктивни фактори и степенот на нивното делување.

Оваа студија отвора можност за спроведување на дополнителни истражувања во оваа област со цел понатамошно унапредување на оперативните техники и подобар клинички исход.

Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатот д-р Тони Ристески, со наслов „Лапароскопски асистирана техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни хернии кај деца“.

Комисија

Проф. д-р Перо Петровски	с.р
Проф. д-р Горан Кондов	с.р
Проф. д-р Миле Петровски	с.р
Проф. д-р Никола Јанкуловски	с.р
Проф. д-р Милка Здравковска	с.р

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЕФЕКТОТ ОД ИНТРАВИТРЕАЛНАТА ПРИМЕНА НА БЕВАЦИЗУМАБ КАЈ ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ” ОД Д-Р НАТАША ШЕКЕРИНОВ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 28.12.2017 година, по предлог на Советот на III циклус - докторски студии, а врз основа на член 63 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија, број 35/08, 103/08, 26/09, 83/09, 99/09, 115/110, 17/11, 51/11, 123/12, 15/13, 24/13, 41/14, 116/14, 130/14, 10/15, 20/15, 98/15, 154/15) и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј” во Скопје (Универзитетски гласник бр.121/09, 188/11, 234/12 и 276/14), донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наташа Шекеринов, вработена во Универзитетската Клиника за очни болести, Медицински факултет во Скопје, со наслов **Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем**, во следниов состав: проф. д-р Весна Димовска Јорданова (претседател), проф. д-р Милчо Богоев (ментор), проф. д-р Милица Ивановска (член), проф. д-р Магдалена Антова Велевска (член) и проф. д-р Милка Здравковска (член).

Комисијата во наведениот состав со внимание ја разгледа 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 Наташа Шекеринов, со наслов „Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем”, содржи 143 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman со проред 1,5 и големина на букви 12, 34 табели, 30 графикони, 4 алгоритми, 23 слики, и 233 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги и интернет-ресурси.

Доставената докторска дисертација обработува актуелна апликативна научна проблематика од областа на офталмологијата. Трудот е структуриран во 10 глави, и тоа: вовед, мотив и цели за изработка на докторскиот труд, материјал и методи на истражувањето, статистичка обработка на податоците, резултати, дискусија, заклучни согледувања и литература. На почетокот е приложено резиме на македонски и англиски јазик. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Во **воведот** од докторската дисертација, кој е правилно структуриран, кандидатката најпрво дава информации за инциденцата и преваленцата на дијабетичната метаболичка болест како основно заболување, со осврт на дијабетичната ретинопатија како нејзина најчеста компликација и посебно, појавата на дијабетичниот макуларен едем. Дијабетичниот макуларен едем (ДМЕ) претставува главна причина за значајно намалување на видната острина кај оваа популација пациенти.

Презентиран е систематизиран пресек на актуелната состојба на ова заболување во светски рамки, во Европа и неговата висока инциденца во Република Македонија. Воедно се потенцира дека кај речиси 7,5% од пациентите со дијабетична ретинопатија, дијабетичниот макуларен едем претставува водечка причина за слепило, а согласно со последните извештаи на Светската здравствена организација се и очекувањата за понатамошен постојан пораст. Во овој дел, детално се објаснети главните ризик-фактори за појава на дијабетичната ретинопатија и дијабетичниот макуларен едем, како и клиничките карактеристики.

Со цитирање на релевантна литература и преку приказ на дијаграми и слики прикажани се патогенетските механизми на настанување на микроваскуларните промени на ретината, факторите на окуларната ангиогенеза со потенцијалните метаболички патишта и хемодинамските промени на ретиналното ткаење.

Во натамошниот текст, детално се опишани современите дијагностички процедури за детекција и евалуација на овие промени, како и напредокот на медицинската технологија со примена на нови, софистицирани методи за прикажување на промените на ретиналните слоеви, при што акцентот се става на значењето на примената на оптичката кохерентна томографија (ОСТ) на задниот сегмент на окото која прерасна во рутинска и супериорна дијагностичка метода. Кандидатката потенцира дека методата е неинвазивна, современа, се изведува во реално време, високо е софистицирана и значително е апликативна кај промените на задниот сегмент на окото, а преку неа во студијата се прави проценка и евалуација, односно компаративна квантитативна и квалитативна анализа на макуларната регија кај дијабетичниот макуларен едем пред и по терапискиот третман.

Во посебна потточка кандидатката ги презентира можните тераписки модели со акцентирање на актуелниот третман, примената на

интравитреалните антиангиогени агенси, односно во трудот примената на Бевацизумаб. Претставени се комплетно структурните, фармаколошки карактеристики на препаратот, механизмот на неговото дејствување, импликациите во секојдневните офталмолошки цели во светски рамки, базирано на светски докажани релевантни клинички студии. Истовремено, кандидатката ги презентира и можните несакани ефекти од истиот препарат, како и фактот дека тој е примарно регистриран за терапија кај карцином на дебело црево и неговата примена кај офталмолошките заболувања е “off label”.

Во овој дел, кандидатката ги претставува и различните протоколи според кои доктринарно се спроведува анти-ВЕГФ третманот во светски рамки, со напомена дека во нејзиниот материјал се вклучени пациенти од неколку различни офталмолози кои го изведувале интравитреалниот третман, како и методата на ласерска фотокоагулација.

Кандидатката во воведниот дел прикажува табеларно протокол за третман за пациентите со дијагностициран дијабетичен макуларен едем кај дијабетичната ретинопатија, според европските протоколи за третман, што претставува основен модел за начинот на менаџирање на пациентите вклучени во студијата.

Мотивот за изработка на студијата потекнува, од една страна, од високата инциденца на ДМЕ и неговото драматично влијание врз видната острината, а од друга страна, очекувањата студијата да придонесе во евалуација на придобивките од антиангиогените препарати во терапијата на овој клинички ентитет. Со воведувањето на анти-ВЕГФ-препаратите, кои во Македонија се применуваат од 2012 г., со строго ограничени индикации, терапискиот модел на дијабетичниот макуларен едем е револуционизиран, а индикациите за ласерската терапија ограничени. Истовремено, поради проценетиот пораст на бројот на дијабетични пациенти, потребата од офталмолошка грижа е изразено експоненцијална денес, но се очекува истото и во иднина, со цел зачувување на видната острината и задоволителен квалитет на живот.

Целите на студијата се јасни и таксативно наброени, и тоа:

- евалуација на терапискиот ефект од интравитреалната примена на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем кај непролиферативната дијабетична ретинопатија (НПДР) без претходен третман;
- да се евалуира терапискиот ефект на Бевацизумаб во комбиниран третман со ласерфотокоагулација кај дијабетичен макуларен едем од НПДР;
- да се проценат ефектите на третманот врз видната острината;
- да се направи квантификација на регресијата на едемот преку примената на оптичката кохерентан томографија проценета според централната макуларна дебелина (СМТ);

- да се процени фреквенцијата на окуларните и системските компликации по примената на Бевацизумаб;
- да се прикаже корелацијата на дијабетичната ретинопатија со дијабетичен макуларен едем со системските заболувања хипертензија, хиперлипидемија како и значењето на добрата метаболна контрола квантифицирано преку гликолизираниот тромесечен хемоглобин (HbA1C)

Во делот **Материјал и методи** е наведено дека студијата вклучува 160 испитаници, од двата пола, на возраст над 40 години, кои боледуваат од дијабетес мелитус тип 2 со веќе дијагностициран непролиферативн облик на дијабетична ретинопатија со макулопатија, поточно присутен дијабетичен макуларен едем. Во студијата, кандидатката ги евалуира ефектите на интравитреалната примена на Бевацизумаб (Avastin) како монотерапија, кои ги компарира со групата на болни лекувани со комбинирана терапија (Бевацизумаб и ласерска фотокоагулација) и група на болни третирани само со ласерска фотокоагулација.

Испитуваните пациенти (очи) се поделени во 3 групи, и тоа I група, која опфаќа 60 очи кои се третираат само со интравитреална апликација на Бевацизумаб, група II, која содржи 60 очи кои се третираат со комбиниран третман ласерска фотокоагулација и интравитреално аплицирање на Бевацизумаб, поделени во две подгрупи зависно кој е примарен тип на терапија и III група со 40 очи, како контролна група третирани само со ласерска фотокоагулација.

При тоа, детално се претставени инклузивните и ексклузивните критериуми. Степенот на дијабетичната ретинопатија и дијабетичниот макуларен едем се дефинирани според Интернационалната скала за сериозност на заболувањето и едемот “The International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Severity Scale” објавена од Интернационалниот Совет на Офталмолози- “International Council of Ophthalmology” (ICO 2002). Класификацијата на типот на едемот е правена согласно со класификацијата на Kim BY со соработници врз основа на OCT-наодот.

Студијата е интервентна, со ретроспективно-проспективен карактер, изведена на Универзитетската клиника за очни болести, при Медицинскиот факултет во Скопје.

Користени се следниве методи: анамнеза со предикција за типот на дијабетесот, времетраењето на дијабетесот и начинот на негова регулација, нивото на гликемијата со вредности на тромесечниот гликозен статус- HgbA1C, податок за пропратни системски заболувања (хипертензија и липиден статус и начин на нивна регулација). Потоа, комплетен офталмолошки преглед кој вклучува видна острина, мерење на интраокуларен притисок, директна и индиректна биомикроскопија, оптичка кохерентна томографија на заден сегмент- модел за макула со мерење на централната макуларна дебелина, и

секако тераписки третман: интравитреално аплицирање на Бевацизумаб во стаклестото тело на окото во запазени асептични услови, ласерска фотокоагулација или, комбиниран тераписки модел кој ги вклучува обете.

Статистичката обработка на податоците е изведувана во статистичките програми SPSS 17, 0 (Statistic Package of the Social Sciences) и STATISTICA 7, 1 (Statistics for Windows) со примена на соодветни статистички методи (нормална распределба на варијаблите со Shapiro Wilk' s, тест, атрибутивни статистички серии со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на тест на разлики Difference test, Student-ов T-тест, статистичка сигнификантност на разликите со ANOVA, Post hoc Tukey HSD тест, индекси на динамика, корелативни односи со Pearson-ов коефициент на корелација, статистичка сигнификантност кај нумерички серии со Mann – Whitney U- тест и корелативни асоцијациони односи со Spearman Rank Order Correlations.

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$, а податоците се прикажани табеларно и графички.

Резултатите се прикажани во 28 табели, 28 графикони и 3 слики проследени со соодветен коментар како нивна илустрација.

Најнапред се опишуваат демографските карактеристики според возраста и полот, за секоја од групите пациенти, и тоа I група (просечна возраст 61, 65 ± 7. 2 г.), во II група (61, 6 ± 6, 4 г.) и III група (61, 6 ± 7. 0 г.), каде што се потврдува за хомогеност во однос на возраста во сите групи. Потоа следува приказ од резултатите на применетата терапија, и тоа во првата група пациентите примиле во просек по 3, 4 ± 0, 9 интравитреални инекции Бевацизумаб, во втората група со комбиниран третман 66, 7 % примарно имале терапија ласерфотокоагулација, потоа интравитреално аплицирање на Бевацизумаб, додека кај 33, 3 % примарно се започнало со Бевацизумаб интравитреално, а потоа следела ласер терапија. Пациентите во третата група се третирани само со ласерска фотокоагулација каде што во најголем процент или 65, 0 % со по два третмана, односно по 1, 8 ± 0, 5.

Во трите групи, во најголем процент (70, 0 и 75,0 %) пациентите примаат антихипертензивна терапија. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу пациентите со и без антихипертензивната терапија се покажала со статистичка сигнификантност. Истовремено, во трите групи процентот на пациенти кои имаат дислипидемија изнесува 55, 0 % и 50, 0%, што се покажало статистички несигнификантно за $p < 0,05$.

Понатаму следува приказ на просечната должина на дијабетес мелитус со цел утврдување на корелација помеѓу веќе присутната компликација - појавата на дијабетичната ретинопатија со дијабетичен макуларен едем и времетраењето на дијабетесот. Имено, времетраењето на дијабетесот во целата студија изнесува 13, 8 ± 7, 0 години, приближно исто во сите групи, односно статистичка несигнификантност за $p < 0,05$ меѓу групите, а во корелација со веќе потврдените анализи во досегашни студии за времетраењето на дијабетесот и

инциденцата на компликации, потточно дијабетичната ретинопатија, кои се манифестираат во период помеѓу 10-15 години.

Понатаму, кандидатката ги прикажува добиените резултати за ефектот на применетиот третман врз видната остринa, и тоа во првата група по терапија само на интравитреално аплициран Бевацизумаб следело подобрување за 0, 20, во втората за 0, 07 и во третата за 0,07 (видна остринa земена според Snellen-ов оптикотип, изразена во децимални вредности), односно според индексот на динамика се проследило темпо на пораст од 67% во првата група, 34, 2% во втората и 22, 5% во третата група.

Кандидатката акцентот во резултатите го става на мерењата изведени со помош на оптичката кохерентна томографија на задниот сегмент за макуларна регија преку мерење на централната дебелина на макулата изразена во микрони, со чија помош и се изведувала и квалитативна и квантитативна компаративна анализа. Имено во однос на централната макуларна дебелина (СМТ) во првата група пред терапија вредноста изнесува 436.6 ± 136.5 , за во тек на третманот да се намали на 382.6 ± 136.4 , а на крај на третманот изнесува 332.6 ± 135.5 или намалување за 23, 8% во просек. Во втората група со комбиниран третман на терапија, СМТ пред терапија изнесува 396.9 ± 133.5 , потоа 340.8 ± 125.9 и на крајот изнесува 300.6 ± 108.0 или пад за 11, 8 %. Во третата група СМТ се движи во рамки од 300.6 ± 108.0 на 315.6 ± 101.2 или 11, 6%. Според тестот ANOVA е регистрирана статистички сигнификантна разлика меѓу трите мерења пред и по терапија во првата група за $p < 0.05$ ($p = 0.000235$) и во втората група за $p < 0.05$ ($p = 0.000148$).

Во целата група е регистрирана статистички сигнификантна негативно умерена корелација меѓу видната остринa и централната дебелина на макулата по терапија за $p < 0.05$ ($r = -0.3211, p = 0.000$).

Според Mann-Whitney U-тест, разликата на просечната видна остринa по терапијата помеѓу групите кои имале терапија примарно со Бевацизумаб верзус примарно со ласер била статистички сигнификантна за $p < 0,05$, истовремено според индексот на динамика видната остринa кај третманот примарно со ласертерапија во групата II имала пораст за 5, 4% додека примарно со Бевацизумаб се регистрира пораст од 43, 6 %

Според тестот Analysis of Variance за разликите во сите три групи во однос на типот на едемот според класификацијата врз која се базирани постои статистичка несигнификантност. Во првата и третата група, наспроти тие во втората во однос на просечните вредности на СМТ помеѓу типот на макуларниот едем се покажала статистичка сигнификантност.

Според анализата Spearman Rank Order Correlations при компарацијата помеѓу типот на едемот според ОСТ методата со ефектот на терапискиот третман преку ефект врз видната остринa во првата и втората група не е регистрирана значајна корелација, додека во третата група според Spearman-овиот Rank Order Correlations се покажала статистички сигнификантна негативна корелација (-0.320407)

Во однос на HgbA1C и тежината на клиничката слика изразена според висината на почетната СМТ и видната острина, не била регистрирана статистичка сигнификантност.

Кандидатката на крајот во резултатите истакнува дека од сите пациенти кои примале неколкукратно интравитреално Бевацизумаб (како монотерапија или во комбиниран третман со ласерска терапија), само кај еден случај се јавил сериозен несакан ефект, односно појава на ендофталмитис.

На крајот на главата, Резултати постои приказ со слики од оптичката кохерентна томографија на очи од секоја третирана група, компаративен приказ пред и по терапевски третман, воедно фундус фотографија и графичка компаративна анализа на промените.

Во делот кој содржи **Дискусија**, најпрво се прикажуваат резимирано патофизиолошките механизми на формирање на дијабетичниот макуларен едем, систематично со хипотези со цел да се доближи и објасни примената, односно поставената индикација на интравитреалните антиангиогени агенси за оваа цел.

Понатаму, кандидатката се осврнува на дијагностичко-терапевтскиот напредок во офталмологијата, во однос на менаџирањето на ова заболување, потенцирајќи дека оптичката кохерентна томографија на задниот сегмент и анти-ВЕРФ (анти-васкуларно-ендотелијалните фактори на раст) понудија значително подобри исходи и поставија нови стандарди за грижа на пациентите со дијабетичен макуларен едем. Имено, рапидниот пораст на инциденцата и преваленцата на заболениите од дијабетичната ретинопатија и високиот процент на слепило како резултат на компликациите од нив, се потврдија како индикатор во светски рамки да се започнат анализи и студии за нов терапевски модел.

Накратко, кандидатката дава осврт на еволуцијата на препаратите преку презентација и цитирање на ефектите од различни клинички студии, со потенцирање на патофизиолошкото ниво, каде што се покажало зголемено присуство на факторите на раст во очната водичка и стаклестото тело кај различни пролиферативни состојби, што ја оправдува нивната примена.

Во овој дел, литературата е соодветно коментирана и истовремено кандидатката на едноставен и јасен начин врши компарација на добиените резултати, со резултати добиени од светски мултицентрични студии, за сличностите и разликите од придобивките и значењето на одредени резултати добиени преку различни терапевски протоколи, во проценката на ефектите од третманот со Бевацизумаб кај дијабетичниот макуларен едем.

Се резимира дека антиангиогениот терапевски третман овозможува значаен придонес во современото лекување на дијабетичниот макуларен едем. Образложението за тековниот тренд на користење кандидатката го објаснува преку брзото обновување на макуларната анатомија рефлектирано врз видната острина како резултат на брза ВЕРФ-инхибиција заради ефектот од

Бевацизумабот, воедно асоцирана со долгорочните ефекти на ласерскиот третман кој ја намалува потребата од инјекции.

Се потенцира неопходноста од стриктно почитување на индикациите и начинот на администрација на препаратите, дека треба да се биде претпазлив во нивната примена според соодветен протокол за апликација на препаратот во стаклестото тело на окото, имајќи ги предвид сериозните потенцијални несакани ефекти.

Во дискусијата која се однесува на секундарните цели од оваа докторска дисертација, се истакнува дека постои корелација помеѓу дијабетичната метаболичка болест, времетраењето на дијабетесот и хипертензијата како системски ризичен фактор.

На крајот од дискусијата, кандидатката накратко укажува на значењето на скринингот и превенецијата од појавата на дијабетичните компликации преку добра метаболичка контрола и навремено дијагностицирање проследено со адекватен тераписки третман со цел зачувување на добрата видна острина и задоволителен квалитет на живот. Неспорна е поврзаноста помеѓу добрата метаболичка контрола на дијабетесот со долгорочните позитивни ефекти на различните видови третман кај дијабетичната ретинопатија и дијабетичниот макуларен едем.

Во **заклучокот**, кандидатката таксативно ги презентира донесените заклучоци, коректно формулирани, кои ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето.

Кандидатката ја потврдува хипотезата дека се постигнува квантитативна континуирана регресија на макуларниот едем по последователните интравитреални апликации, дека интравитреалната апликација на Бевацизумаб дава видливи резултати во подобрување на видната острина, односно третманот со Бевацизубам самостојно и во комбинација со ласерфотокоагулација претставува поефикасен третман во лекувањето на дијабетичниот макуларен едем кај дијабетичната ретинопатија.

Во однос на видната острина по групи, кај очите со тераписки модел монотерапија со Бевацизумаб се постигнува најголем пораст во однос на иницијалната најдобро корегирана видна острина, со статистичка сигнификантност за секоја од третираните групи. Квантитативниот ефект по последователните интравитреални апликации, се прикажува преку намалување на централната макуларна дебелина со ОСТ, и истото се потврдило со статистичка сигнификантност во групите третирани со Бевацизумаб како монотерапија и/или во комбинираниот третман наспроти третманот со ласерфотокоагулација.

Кандидатката ја истакнува можноста за предикција во апликативниот третман каде иницијално се третира со антиангиогениот препарат Бевацизумаб. Истовремено, бројот на администрираните дози е директно пропорционален со вредностите на централната макуларна дебелина и времетраењето на третманот.

Студијата ја потврдува важноста на ОСТ-методата во континуираното квалитативно и квантитативно евалуирање на промените на макуларната регија како резултат на дијабетичниот макуларен едем, односно во нрговото дијагностицирање, следење и третирање.

Согласно со добиените резултати се потврди корелацијата помеѓу присутниот дијабетичен макуларен едем, како компликација на дијабетес мелитус, со хипертензијата, барем во групата евалуирани, додека дислипидемијата не покажа статистичка сигнификантност.

Кандидатката резимира дека во терапевскиот третман на пациентите со дијабетичен макуларен едем со фовеа инволвиран центар, интравитреалната апликација на Бевацизумаб има значителна ефикасност и како монотерапија и во комбиниран третман со ласерска фотокоагулација.

Поглавјето **Литература** содржи обемен број на референци, од кои значаен дел се од понов датум и се релевантни за темата на истражувањето, а се уредно цитирани според прифатените стандарди.

На крајот од докторската дисертација се приложени формуларите кои се користени во студијата: упатство за пациентите кои ќе бидат подложени на третман со Бевацизумаб, со детално објаснување на процедурата и можните несакани ефекти и компликации, информирана согласност за терапевската процедура апликација на Бевацизумаб (Авастин) во стаклестото тело, писмена согласност за изведување на терапевска процедура ласерска фотокоагулација и/или интравитреална примена на Бевацизумаб и комплетна клиничка медицинска патека

Оцена на трудот

Докторската дисертација на ас. д-р Наташа Шекеринов, со наслов „Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем“, претставува истражување во областа на офталмологијата, клиничка медицина.

Дијабетичната ретинопатија и нејзините компликации се уште претставуваат водечка причина за слепило во светски рамки. Изработката на темата на оваа докторска дисертација претставува научноистражувачки, клинички и апликативен придонес во современиот третман на дијабетичниот макуларен едем, како главна причина за значајно намалување на видот и консеквентно слепило кај пациентите со дијабетична ретинопатија.

Интравитреалната примена на анти-ВЕГФ-препаратите денес претставува терапија на избор во третманот на дијабетичниот макуларен едем, а докторската дисертација на ас. д-р Наташа Шекеринов детално ги анализира и ги евалуира најзначајните параметри врз основа на кои може да се

проценуваат ефектите на интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај пациентите со ова заболување.

Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наташа Шекеринов со наслов „Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за подготовка на докторски труд.

Запазување на Етичкиот кодекс за изработка на докторската дисертација

Истражувањето е извршено во согласност со декларацијата од Хелсинки, што се потврдува со доставено решение за согласност на Етичката комисија за истражување на луѓе на Медицинскиот факултет при УКИМ, како и од стручниот колегиум на Универзитетската клиника за очни болести при Медицинскиот факултет во Скопје.

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. Shekerinov Trpevska N., Dimovska Jordanova V., Bogoev M. Anti VEGF in management of macular edema in retinal disease. Мак.Мед.Преглед 2017: 71(1): 15- 19.
2. Shekerinov N., Dimovska Jordanova V. Intravitreal injections and Diabetic Macular Edema: Actual therapy. Medicus 2017, Vol 22 (1): 110-115.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Врз основа на внимателното прегледување и анализа на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наташа Шекеринов со наслов „Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем“, сметаме дека станува збор за актуелен и самостоен научноистражувачки

труд, со јасно поставени цели, оригинални научни резултати и апликативен клинички придонес.

Најзначајната придобивка и придонес на докторскиот труд претставува евалуацијата на ефектите од интравитреалната примена на препаратот Бевацизумаб во третманот на дијабетичниот макуларен едем како компликација на дијабетичната ретинопатија. Во трудот се следат ефектите на третманот изразени преку состојбата на видната острина и централната макуларна дебелина како најзначајни параметри за ефектите на третманот. Централната макуларна дебелина претставува егзактен и објективен анатомско-морфолошки параметар чија проценка преку методата на оптичка кохерентна томографија директно кореспондира со функционалниот ефект на третманот изразен преку видната острина. Резултатите на студијата ја потврдуваат не само оправданоста, туку воедно и доктринарната индицираност за интравитреална примена на антиангиогените препарати во третманот на дијабетичниот макуларен едем.

Покрај научноистражувачкиот и клинички придонес, оваа студија може да помогне и во подигањето на нивото на здравствена едукација во однос на современиот третман на дијабетичната ретинопатија и нејзините компликации.

Врз основа на 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, Скопје, да го прифати и да закаже јавна одбрана на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наташа Шекеринов со наслов „Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем”.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Весна Димовска Јорданова, с.р.
(претседател)

Проф. д-р Милчо Богоев, с.р.
(ментор)

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

Проф. д-р Магдалена Антова-Велевска, с.р.
(член)

Проф. д-р Милка Здравковска, с.р.
(член)

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „Е-КАДЕРИН/ β -КАТЕНИНСКИ СИГНАЛЕН ПАТ И НЕГОВАТА УЛОГА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО ТУБАРЕН КАРЦИНОМ И СЕРОЗЕН ОВАРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ ВО НАПРЕДНАТ СТАДИУМ“ ОД АС. Д-Р ИГОР АЛУЛОСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата IX редовна седница одржана на 20.2.2018 година, а по предлог на Советот на III циклус - докторски студии, студиска програма на медицина, во согласност со Законот за високото образование на Република Македонија, а врз основа на член 63 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија, број 35/08, 103/08, 26/09, 83/09, 99/09, 115/110, 17/11, 51/11, 123/12, 15/13, 24/13, 41/14, 116/14, 130/14, 10/15, 20/15, 98/15, 154/15) и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, во Скопје (Универзитетски гласник бр. 121/09, 188/11, 234/12 и 276/14), формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Игор Алулоски со наслов „Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум“, во состав: проф. д-р Славјанка Поповска (претседател), проф. д-р Гордана Петрушевска (ментор), проф. д-р Јанаки Наумов (член), проф. д-р Весна Јаневска (член) и проф. д-р Глигор Димитров (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 кандидатот ас. д-р Игор Алулоски, со наслов „Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум“, содржи 154 страница компјутерски обработен текст во фонт Arial, со 1,5 проред, големина на букви 12, 392 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 59 табели, 14 графикони и 12 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 опис на епидемиолошките карактеристики на оваријалниот и тубарниот карцином во светот и кај нас. Детално се прикажани стапките на преживување, изразени во проценти, во зависност од стадиумот на болеста, како за оваријалниот така и за тубарниот карцином. Воведот продолжува со инциденцата на оваријалните малигни неоплазми, со изнесување на најнови статистички податоци за ова заболување во светот и во нашата земја, детално прикажани во поднасловот „Епидемиологија“. Понатаму се опишуваат етиологијата, ризикфакторите и клиничкиот тек на епителните оваријални малигни неоплазми преку деталното објаснување на повеќето хипотези кои се обидуваат да го објаснат развојот на малигните лезии на овариумите, во

кои спаѓаат теоријата за непрекината овулација, гонадотропинската хипотеза, хормоналната хипотеза, инфламаторната хипотеза и тубарната хипотеза. Се потенцира и дека позитивната фамилијарна анамнеза за малигна неоплазма на овариум или дојка и понатаму останува најважниот ризикфактор за појава на оваријална малигна неоплазма. Во понатамошниот дел од воведот, во засебни поднаслови се опишуваат честите хистолошки поттипови на оваријални и тубарни малигни неоплазми, кои според СЗО класификацијата на оваријални тумори, оваријалните карциноми можат да се поделат на серозен, ендометриоиден, светлоклеточен и муцинозен карцином, како и карциноми од мешан тип. Овие различни морфолошки ентитети сè повеќе и повеќе се прифатени како тумори со различна етиологија, со уникатни генетски и фенотипски карактеристики и различно клиничко однесување, вклучително и одговорот на хемотерапија. Детално се опишани карактеристиките на секој од овие поединечни форми на карциноми со анализа на нивниот генетски background. Во поднасловот “Стејџинг“, се опишува главниот начин на дисеминирање на оваријалниот карцином, а тоа е по пат на ексфолијација на клетките од примарниот тумор во перитонеалната шуплина. Детално се опишува ширењето на епителните оваријални карциноми кое настанува главно преку три механизми: директно ширење во соседните структури во малата карлица, дисеминација на слободни карциноматозни клетки кои се десквамираат од овариумот во перитонеалната шуплина и нивна дистрибуција преку циркулирачката перитонеална течност и лимфогено ширење. Табеларно е прикажана класификацијата на овие малигни неоплазми и стејџинг системот на Интернационалната федерација за гинекологија и акушерство (FIGO), кој се базира на степенот на ширење на болеста, одреден со хируршки, цитолошки и хистопатолошки наоди за време на лапаротомија. Понатаму, детално се опишани начинот на дијагностицирање и менаџмент на епителниот оваријален и тубарен карцином во секојдневната клиничка практика. Текстот продолжува со опис на клиничките и патолошки прогностички фактори за епителни оваријални и тубарни карциноми, со потенцирање на најконзистентните прогностички фактори за текот на болеста кај пациентките со епителни оваријални карциноми, кои во најголем дел од објавените студии, се стадиумот на болест и резидуалната болест по примарната операција. Покрај тоа, иако поретко, во дел од студиите возраста во момент на дијагноза, хистолошкиот градус и хистолошкиот поттип биле идентификувани како независни предиктори на преживувањето. Потенцијално прогностичко значење е утврдено и за неколку молекуларни маркери, но ниту еден од овие не е докажан како независен значаен прогностички фактор, па затоа тие се предмет на натамошни иследувања. За нив се дадени детални анализи систематизирани во соодветни поднаслови. Во завршниот дел на воведот се дава детален опис на Е-кадерин/ β -катенинскиот сигнален пат, преку прецизна анализа на взаемната интеракција на овие трансмембрански гликопротениски молекули, молекуларните механизми кои лежат во позадината на овие интеракции. Во целост е опишана регулацијата во експресијата на Е-кадеринот во хуманата популација, како и неговата улога во туморогенезата и прогресијата на оваријалните малигни неоплазми, сето ова поткрепено со голем број на цитирани трудови и студии кои ја обработуваат оваа проблематика.

Втората глава на докторската дисертација ги анализира **мотивот и целите на студијата**. Мотивот на студијата произлегува, пред се, од фактот што епителниот оваријалниот карцином претставува најлетален малигном од гинеколошко потекло, а повеќето од пациентките во моментот на поставување на дијагнозата веќе се со напреднат стадиум на болеста. Стапката на 5-годишно преживување за овие пациентки е лоша и останува многу ниска, само 27%. Токму поради ова се наметнува неопходност од нови прогностички и предиктивни фактори за подобро менаџирање на епителниот оваријален карцином. Идентификацијата на нови молекуларни маркери може потенцијално да доведе до значително модифицирање на клиничкиот менаџмент и подобрување на клиничкиот исход кај ова заболување. Токму ова претставува главниот мотив за изработка на оваа докторска дисертација.

Во втората глава се дефинирани и целите на истражувањето кои се јасни, дефинирани во 3 примарни цели и 4 секундарни цели на студијата, и кореспондираат со донесените заклучоци на

крајот од дисертацијата. Првата примарна цел е да се одреди експресијата на Е-кадерин кај пациентки со ПСОК (примарен серозен оваријален карцином) или тубарен карцином во напреднат стадиум; втората примарна цел е да се одреди експресијата на β -катенинот кај пациентки со ПСОК или тубарен карцином во напреднат стадиум; третата примарна цел е да се одреди влијанието на експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот врз преживувањето на пациентки со ПСОК или тубарен карцином во напреднат стадиум. Секундарните цели се: прва, да се одреди просечното севкупно преживување на пациентките со ПСОК во напреднат стадиум; втора, да се одреди влијанието на основните клинички и хистопатолошки параметри (стадиум на болеста одреден според FIGO, туморскиот градус, нуклеарен градус, присуство на лимфо-васкуларна инвазија, возраст, големината на резидуалното туморско ткиво после примарниот хируршки зафат, резистенција на хемотерапија базирана на платина) врз преживувањето на пациентките со ПСОК во напреднат стадиум или тубарен карцином; трета, да се евалуира соодносот меѓу експресијата на Е-кадеринот и основните клинички и хистопатолошки параметри и четврта, да се евалуира соодносот меѓу експресијата на β -катенин со основните клинички и хистопатолошки параметри.

Во **третата глава** од докторската дисертација се презентирани **материјалот и методите** кои се примениле во истражувањето. Студијата е дизајнирана како опсервациона кохортна студија која е спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија и Институтот за патологија на Медицинскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“–Скопје, Република Македонија. Студијата е одобрена од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија, а добиени се и согласности од стручните колегии на сите три институции. Податоците за анализа се добиени преку пребарување на базите на податоци и архивите на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија и Институтот за патологија за пациентки кои биле третирани заради напреднат стадиум на серозен оваријален карцином или примарен тубарен карцином во периодот од 01/01/2010 до 31/12/2015 година. Инклузии критериуми за вклучување во студијата биле: (1) постоење хистолошки верифициран напреднат стадиум на серозен оваријален карцином со висок градус или тубарен карцином; (2) спроведен оперативен третман со максимален хируршки напор за ресекција на болеста (максимална циторедукција); (3) администрирани 6 циклуси на примарна адјувантна хемотерапија со платина/таксан на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија. Во студијата не биле вклучени: (1) пациентки кај кои неоплазмата не била со серозна хистологија; (2) пациентки со добро диференцирани серозни тумори на туба или овариум; (3) пациентки кои од која било причина не ја завшиле примарната хемотерапија; (4) пациентки кои починале во рок од 30 дена по инцијалниот хируршки третман; (5) пациентки кај кои инцијалниот оперативен третман не бил со максимален хируршки напор за ресекција на болеста (анг. “interval debulking”) и (6) пациентки со некомплетна медицинска документација. Сите примарни оперативни зафати биле извршени на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, додека комплетната адјувантна хемотерапија била спроведена на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија. Сите пациентки имале потпишано адекватна информирана согласност за сите терапевтски процедури кои биле спроведувани. На Институтот за патологија, за потребните на студијата биле правени дополнителни имунохистохемиски боења на зачувани примероци од туморско ткиво за секоја пациентка. Во студијата, од клиничките и хистопатолошки карактеристики, биле анализирани возраста на пациентката, стадиумот на болест, нуклеарниот и туморски градус, инвазијата на неоплазмата во малите лимфни и васкуларни простори, екстензивноста на хируршката ресекција, резистенцијата на хемотерапија базирана на платина и севкупното преживување. Дополнително биле анализирана експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот. Статусот на сите пациентки вклучени во студијата, во однос на преживувањето, бил утврден преку проверување на регистрите на починати во Управата за водење на матични книги на Република Македонија на 01/04/2017, датумот е земен за точка на пресек во студијата. Преживувањето е сметано од денот на операција до денот на смртен исход или до пресечната точка во студијата. По однос на возраста, пациентките во студијата биле стратифицирани во две групи: 1) 65 години и

помлади и 2) постари од 65 години. Циторедукцијата била класифицирана како оптимална доколку количината на резидуално туморско ткиво било $<1\text{cm}$, или субоптимална, доколку количината на резидуално туморско ткиво било $\geq 1\text{cm}$. Податоците за количината на резидуално туморско ткиво по инцијалниот оперативен зафат се добиени од оперативните протоколи заведени од ординирачкиот хирург во историјата на пациентката. Од податоците достапни од медицинските истории за секоја пациентка која е третирана на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија била пресметана должината на т.н. интервал без платина како сурогат за “резистенција” на болеста кон платинската хемотерапија. Интервалот без платина е сметан како време поминато од завршување на претходниот курс на платинска хемотерапија до појава на рецидив и/или прогресија на болеста. Пациентките биле класифицирани како: 1) исклучително платина-сензитивни (доколку прогресијата/рецидивот на болеста се јавиле по повеќе до 12 месеци од престанокот на инцијалната адјуватна хемотерапија базирана на платина); 2) парцијално платина сензитивни (рекурентна/прогресија за 6-12 месеци) и 3) платина-резистентни (рецидив/прогресија за <6 месеци). Хистопатолошката дијагноза била поставена на основа на макроскопска и микроскопска анализа на примероци од туморот, кои биле обработени по постапка за вкалапување во парафин. Парафинските пресеци биле боени со ХЕ. Хистолошкиот тип и одредувањето на градусот биле ре-евалуирани во согласност со класификацијата на СЗО. (AJCC/FIGO – pTNM со клинички стадиум). Хистопатолошки параметри кои биле анализирани покрај стадиум на болеста одреден според (FIGO), се и туморскиот градус, нуклеарниот градус и присуство на лимфоваскуларна инвазија. Имунохистохемиската анализа била спроведена според техника на Avidin-Biotin Immunoperoxidase Complex, модифицирана и адаптирана во лабораторијата на Институтот за патологија, со примена на EnVision (Dako, Denmark) системот за визуелизација на антитела. Во студијата биле анализирани две моноклонални антитела: 1. за имунохистохемиска анализа на Е кадери биле користена модифицирана семиавтоматизирана имунопероксидазна техника PT LINK DAKO. За таа цел 3 до 4 μm -ски парафински пресеци биле депарафинизирани и рехидрирани. По апликацијата на примарно моноклонално антитело за E-cadherin, clone NCH 38 (DAKO, Denmark), во разредување 1:50 било аплицирано секундарно антитело и визуелизациски систем на диаминобензидин тетрахлорид. 2. за имунохистохемиската анализа на β -катенинот било користено моноклонално антитело, Human β -catenin, clone 17C2 (Novocastro), во разредување 1:150. За да се обезбеди сигурност и репродукцибилност на боенето, била користена сигурно позитивна контрола (ткивни примероци од аденомиоза), а за негативна контрола бил користен ткивен примерок од оваријалниот тумор, со замена на приматното антитело со физиолошки раствор. Резултатите од имунохистохемиските боенја биле анализирани на светлосен микроскоп NIKON 80 и фотографски документирани. Сите примероци беа анализирани од тројца независни обзервери кои беа заслепени за клиничкиот исход. Е-кадерињската експресија била категоризирана врз основа на интензитетот на пребојувањето, процентот од циркумференцата на клеточната мембрана кој бил пребоен и процентот на туморски клетки кои манифестирале пребојување на мембраната. Како cutoff вредност за утврдување на фреквенцијата на експресија на Е-кадерињот, формирани биле две групи, со фреквенција на експресијата $<10\%$ и $\geq 10\%$, соодветно. Имуноекспресијата на туморските клетки била оценета на семиквантитативен начин во зависност од степенот на пребоеност т.е. јачината на експресијата на Е-кадерињот на клеточната мембрана и тоа на следниот начин: (-/+)-негативна/многу слаба експресија, (++)-средно изразена експресија, (+++)-силно изразена експресија. Експресијата на β -катенинот била категоризирана врз основа на интензитетот на пребојувањето, процентот на туморски клетки кои манифестираат пребојување. За секој препарат била одредена локацијата на експресијата на β -катенинот, и тоа на следниот начин: мембранска, цитоплазматска и нуклеарна. Фреквенцијата на експресијата на β -катенинот била одредена според процентот на туморски клетки кои експресираат β -катенин и тоа во три групи, со фреквенција на експресија $<5\%$, $5\%-50\%$ и $>50\%$, соодветно. Нуклеарното пребојување било сметано за позитивно доколку повеќе од 5% од туморските клеточни јадра бидат позитивни. Имуноекспресијата на туморските клетки била оценета на семиквантитативен начин во зависност од степенот на пребоеност, т.е. јачината на експресијата

на β -катенинот, и тоа на следниов начин: (+)- многу слаба експресија, (++)-средно изразена експресија, (+++)-силно изразена експресија.

Во **четвртата глава** е објаснета статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето. Сите статистички пресметки биле направени со користење на софтверот IBM SPSS Statistics software package, верзија 23. Податоците најпрво биле анализирани со дескриптивна статистика и биле прикажани сумарни статистички податоци. Разликите во дистрибуцијата на експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот меѓу групите пациентки со различни класични клинички и хистопатолошки обележја биле анализирани со Pears-оновиот Хи квадрат тест. Преживувањето било сметано со методата на Kaplan-Meier, а сигнификатноста на разликите во преживувањето меѓу различните фактори било анализирана со Mantel-Cox log rank методот. Идентификуваните значајни предиктори на преживувањето од униваријатната анализа биле внесени во мултиваријатен Cox proportional hazard регресионен модел за проценка на индивидуалното влијание на секоја од евидентираниите детерминанти на преживувањето. За статистички значајна била сметана вредност за $p \leq 0.05$.

Во **петтата глава** на докторската дисертација се прикажани **резултатите од истражувањето**. Врз основа на направената анализа на достапната медицинска документација во архивите на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, идентификувани биле вкупно 84 пациентки со серозни оваријални малигни неоплазми во напреднат стадиум и вкупно 9 пациентки со малигна тубарна неоплазма кои ги исполнуваа зададените инклузиони критериуми. Од вкупно 84 пациентки со оваријална малигна неоплазма, 8 (9,5%) биле исклучени од натамошна статистичка анализа, и тоа: 5 пациентки (6%) биле исклучени заради недостапност на оригиналните патохистолошки примероци на Институтот за патолошка анатомија, 2 пациентки (2,4%) биле исклучени заради недостапност на податоци за постоперативниот третман и тек на болеста во базата на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија, а една пациентка (1,1%) била исклучена заради тоа што починал во рок од 30 дена од оперативниот третман. Од вкупно евидентирани 9 пациентки со примарни тубарни малигни неоплазми, 4 пациентки (44,4%) имале неоплазми со низок туморски градус детектирани во ран стадиум, 5 пациентки (55,6%) имале напреднат стадиум на малигна болест со висок туморски градус, а од нив, за две пациентки (22,2%) биле недостапни податоците за постоперативниот третман и тек на болеста. Заради екстремно малата статистичка маса, сите пациентки со тубарни карциноми биле изземени од натамошната обработка и статистичка анализа. Просечната возраст на пациентките анализирани во студијата изнесувала 58,74 години (опсег 24-78 години, $SD=11,47$ години). За потребите на статистичката анализа, пациентките биле стратифицирани по однос на возраста во две групи: пациентки со возраст ≤ 65 години и пациентки повозрастни од 65 години. Во првата група идентификувани биле 49 пациентки (64,5%), додека групата на пациентки со понапредната возраст ја сочинуваат 27 (35,5%) пациентки. Во пресечната точка на студијата, 32 пациентки (42,1%) биле живи, додека 44 (57,9%) од пациентките починале. Сите анализирани пациентки имале верифицирана серозна епителна малигна неоплазма од оваријално потекло во напреднат стадиум, согласно со инклузионите критериуми. Нуклеарниот градус на неоплазмата кај 27 пациентки (35,5%) бил 2, додека кај 49 пациентки (64,5%) бил 3. Туморскиот градус кај најголем дел од пациентките (51 или 67,1%) бил 3, додека кај останатите 25 пациентки (32,9%) бил 2. Кај поголем дел од пациентките (65 пациентки или 85,5%) неоплазмата инвадирала во малите лимфни простори, додека кај 41 пациентка (53,9%) била детектирана и васкуларна инвазија. Оптимална циторедукција (резидуална болест $\leq 1cm$) била постигната кај 27 пациентки (35,5%). Поголем дел од пациентките (40 или 52,6%) биле високо сензитивни на хемотерапија базирана на платина, 21 пациентка (27,6%) имале умерена осетливост на платина, додека 15 пациентки (19,7%) биле резистентни на платина. Најголем дел од пациентките (69 пациентки или 90,8%) имале неоплазми кои експресираат Е-кадерин на површината на повеќе од 10% од видливите клетки на големо зголемување, додека 7 пациентки (9,2%) експресираа Е-кадерин кај помалку од 10% од клетките. Кај 5 пациентки (6,6%), Е-кадеринот не бил воопшто експресиран (-) или бил многу слабо експресиран (+), кај 19 пациентки (25%) клетките на

неоплазмата средно силно (++) експресирале E-кадерин, додека кај 52 пациентки (68,4%) експресијата на E-кадерин била силно изразена (+++). Погolem дел од пациентките (47 или 61,8%) експресирале β -катенин на површината на повеќе од 50% од малигните клетки, 25 пациентки (32,9%) експресирале бета-катенин на површината на 5-50% од неопластичните клетки, додека слаба експресија на β -катенин (<5% од клетките) имало кај 4 пациентки (5,3%). Кај најголем дел од пациентките β -катенинската експресија била лоцирана на мембраната (42 пациентки или 55,3%), кај 31 пациентка (40,8%) била детектирана експресија на β -катенин и во цитоплазмата на клетките, додека кај 3 пациентки (3,9%) постоела и нуклеарна β -катенинска експресија. Семи-квантитативната метода за одредување на β -катенинската експресија одредила многу слаба експресија (+) кај 1 пациентка (1,3%), средна експресија (++) кај 22 (28,9%) пациентки и силна експресија (+++) кај 53 пациентки (69,7%). Кај двете возрасни групи (≤ 65 години и > 65 години), експресијата на E-кадеринот била речиси идентична. 6,1% од пациентките помлади од 65 години имале експресија на E-кадерин на <10% од клетките, во споредба со 14,8% кај повозрасната група, но разликата не е статистички значајна ($p=0,24$). Евидентирани биле разлики во јачината на експресијата на E-кадеринот кај двете возрасни групи на пациентки. Така, 37% односно 14,8% од пациентките во повозрасната група имале средна односно слаба експресија на E-кадерин, во споредба со 18,4% и 2%, респективно, кај пациентките помлади од 65 години, а разликата е статистички значајна ($p=0,01$). Дистрибуцијата на фреквенцијата, локацијата и јачината на експресија на β -катенинот по однос на двете возрасни групи била униформна и не биле евидентирани статистички значајни разлики ($p=0,40$, $0,41$ и $0,31$). Експресијата на E-кадеринот и β -катенинот била униформна кај сите стадиуми на болеста и не биле евидентирани статистички значајни разлики. Не биле евидентирана статистички значајни разлики во дистрибуцијата на експресијата на E-кадеринот и β -катенинот, во зависност од нуклеарниот градус на неоплазмата. Сите пациентки од групата со оптимална ресекција (циторедукција) експресирале E-кадерин на површината на повеќе од 10% од малигните клетки, во споредба со 85,7% од групата на пациентки со субоптимална циторедукција, а разликата била статистички значајна ($p=0,05$). Пациентките од групата со оптимална циторедукција имале слична јачина на експресија на E-кадеринот во споредба со пациентките со субоптимална ресекција, а разликата не била статистички значајна ($p=0,19$). Експресијата на β -катенинот била значително подобра во групата на пациентки со оптимална циторедукција во споредба со пациентките со субоптимална циторедукција. Така, 81,5% од пациентките со оптимална ресекција имале експресија на β -катенинот на површината на повеќе од 50% од малигните клетки, во споредба со 51% од пациентките во групата со субоптимална ресекција, а разликата била статистички значајна ($p=0,03$). Не биле идентификувани статистички значајни разлики по однос на јачината и локацијата на β -катенинската експресија кога пациентките биле стратифицирани по однос на степенот на ресекција. Во анализираната серија биле евидентирани и статистички значајни разлики во дистрибуцијата на E-кадерин/ β -катенинската експресија по однос на сензитивноста на пациентките на хемотерапија базирана на платина, анализирана преку должината на интервалот без администрирана хемотерапија на база на платина. Така, сите пациентки кои биле високо осетливи на платина (интервал без платина > 12 месеци), имале експресија на E-кадерин на повеќе од 10% од туморските клетки, во споредба со 81% односно 80% од пациентките во другите 2 групи ($p=0,01$). Идентично, пациентките кои биле осетливи на платина имале статистички значајно посилен експресија на E-кадеринот, во споредба со другите 2 групи ($p=0,002$). Пациентките значајно не се разликувале по однос на дистрибуцијата на фреквенцијата и локацијата на експресија на β -катенинот ($p=0,47$ и $0,57$, соодветно). Сепак, јачината на експресијата на β -катенинот била значително подобра во групата на пациентки со оптимална циторедукција во споредба со пациентките со субоптимална циторедукција. Така, само 40% од пациентките со болест резистантна на хемотерапија базирана на платина имале силна експресија на β -катенинот на површината на туморските клетки, во споредба со 77,5% од пациентките кои биле високо осетливи на платина ($p=0,04$). Пациентките со напреднат стадиум на серозен карцином во испитуваната група имале средно преживување од 45 месеци со 95% интервал на доверба (анг. Confidence Interval, CI) од 38-53 месеци. Во испитуваната серија, возраста не била статистички значајна детерминантна на преживувањето. Пациентките кои биле помлади од 65

години просечно преживувале 47 месеци, додека пациентките кои биле постари од 65 години просечно преживувале 40 месеци ($p=0,21$). Во испитуваната серија стадиумот на болеста, туморскиот градус, лимфо-васкуларната инвазија не била статистички значајна детерминантна на преживувањето. Пациентките во студијата кои имале оптимална циторедукција (т.е. ресекција до помалку од 1 cm резидуален тумор) статистички значајно ($p<0,001$) подолго преживувале во споредба со пациентките со субоптимална циторедукција. Пациентките со долг интервал без платина (над 12 месеци), во испитуваната серија статистички значајно ($p<0,001$) повеќе преживувале од пациентките кои биле средно осетливи или резистентни на платина 61 месец, наспрема 26 и 16 месеци, соодветно. Во испитуваната серија, пациентките кои на површината на малигните клетки имале експресија на E-кадеринот $<10\%$ во просек преживувале 13 месеци, во споредба со пациентките кои имале експресија на E-кадеринот $>10\%$ кои преживувале просечно 49 месеци, а разликата била статистички сигнификантна ($p<0,001$). Јачината на експресија на E-кадеринот била статистички сигнификантен предиктор на преживувањето ($p<0,001$). Во испитуваната серија, пациентките кои на површината на малигните клетки имале експресија на β -катенинот $<5\%$ во просек преживувале 15 месеци, во споредба со пациентките кои имале експресија на β -катенинот $5\%-50\%$ или $>50\%$ кои преживувале просечно 29 односно 61 месец, а разликата била статистички сигнификантна ($p<0,001$). Во испитуваната серија, пациентките со нуклеарна експресија на β -катенинот преживувале пократко во споредба со пациентките со мембранска и цитоплазматаска експресија: 18 месеци наспроти 40 и 53 месеци, соодветно, но оваа разлика не била статистички значајна ($p=0,07$). Јачината на експресија на β -катенинот била статистички сигнификантен предиктор на преживувањето ($p<0,001$). По униваријатната анализа, како значителни предиктори на преживувањето биле идентификувани: степенот на циторедукција (дефиниран преку количината на резидуално туморско ткиво), фреквенцијата и јачината на експресија на E-кадеринот и фреквенцијата и јачината на експресија на β -катенинот. Овие променливи биле внесени во Cox мултиваријатен регресионен модел за да биде калкулирано независното влијание на секој од параметрите. Опсежноста на циторедукцијата се издвоил како независен статистички значаен ($p=0,001$) предиктор на преживувањето кај пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином. Субоптималната циторедукција статистички сигнификантно го зголемува ризикот од смртен исход за 5,32. Фреквенцијата и јачината на експресија на E-кадеринот биле идентификувани како независни статистички значајни предиктори на преживувањето ($p=0,05$ и $0,04$, соодветно) и во мултиваријатната анализа, додека фреквенцијата и јачината на експресијата на β -катенинот ја изгубиле улогата на статистички значајни предиктори на преживувањето ($p=0,06$ и $0,12$, соодветно). Според податоците во студијата, намалената експресија на E-кадеринот на површината на $<10\%$ од малигните клетки и/или намалената јачина на експресија на E-кадеринот статистички сигнификантно го зголемуваат ризикот од смртен исход за 2,7 и 3,38, соодветно.

Во **шестата глава** на докторската дисертација, во обемната дискусија, кандидатот 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 започнува со објаснувањето дека, иако во последните две децении е евидентиран голем напредок на полето на дијагностиката и третманот на пациентките со оваријален карцином, прогнозата кај ваквите пациентки е се уште далеку од оптимистичка. Класични детерминанти на преживувањето кај пациентките со оваријални карциноми и понатаму остануваат: FIGO-стадиумот на болеста, хистотипот на неоплазмата и туморскиот градус, но дека овие параметри не секогаш можат прецизно да го проценат ризикот по преживувањето на пациентката, што довело до тоа да во последната декада се објават студии кои идентификувале други биомаркери кои се инволвирани во прогресијата на оваријалниот карцином. Во понатамошниот дел од дискусијата детално е направена евалуација на испитуваниот материјал. Се коментира преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен карцином во испитуваната група на оваа дисертација кои имаат средно севкупно преживување од 45 месеци (95% CI 38-53 месеци), што е компарабилно со стапките објавени во литературата, ако се разгледуваат само студии во кои се анализирани пациентки со напреднат стадиум на болест како во тековната серија. Средната возраст на регрутираните пациентки изнесува

58,74 години (опсег 24-78 години, SD=11,47 години), што е во согласност со објавената литература. Се објаснува и дистрибуцијата на пациентките во кохортата по однос на FIGO-стадиумот на болест и туморскиот градус кој кореспондира со објавената литература, имајќи предвид дека во студијата се регрутирани само пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином со средна или лоша диференцијација. Анализата продолжува со клиничките и хистопатолошките карактеристиките и нивниот однос кон преживувањето кај серозен оваријален карцином. Во однос на возраста на пациентките, според анализата на оваа студија не е утврдена статистички значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки, помладата возрасна група (≤ 65 години) просечно живееле 8 месеци подолго во споредба со пациентките со понапредната возраст (>65 години). Но во анализираната литература, возраста е прифатена како прогностички фактор на преживувањето кај пациентки со малигни оваријални неоплазми. Инциденцата на различните хистолошки подтипови на оваријални малигни неоплазми варира во зависност од возраста, па заради тоа неоплазмите може да реагираат различно на стандардниот третман. Како пример се спомнува студијата на Markamn, според која просечното време на преживување за пациентките помлади од 65 години било најмалку 2 години подолго во споредба со средното време на преживување на пациентките повозрасни од 65 години. Постарите пациентки имаат повеќе коморбидитети кои можат да влијаат на стадиумот на болеста и третманот, т.е. ги зголемуваат ризикот за неуспех на терапијата и стапките на рекурнции. Но ова не е во корелација со резултатите до кои доаѓа кандидатот во својата студија, што сугерира на потребата од дополнителна анализа за оваа појава. Прецизно и јасно се елаборира влијанието на различните хистолошки типови на оваријални малигни неоплазми кои имаат различни патишта на развој, ризик фактори, прогноза и исход. Се констатира, според податоците од литературата дека најголем дел од пациентките имаа епителни оваријални карциноми, кои ја имаат најлошата стапка на преживување од трите главни типови на оваријални малигни неоплазми и дека преживувањето е особено лошо кај пациентките со серозни карциноми со висок градус во споредба со сите други типови на оваријални малигни неоплазми. Како потврда на ова се споменува голема студија од САД каде што јасно се прикажани стапките на 5-годишно преживување во однос на хистолошкиот тип. Кандидатот елаборира дека во студијата се анализирани само серозни тумори со висок градус, а просечната стапка на преживување е во корелација со стапките во литературата. Се коментира и влијанието на стадиумот на болеста во моментот на дијагностицирањето врз севкупното преживување, со обемна анализа на податоци од литературата при што се обрнува внимание на анализираната кохорта во студијата која се состои од пациентки во напреднат стадиум на болеста, а анализата на разликите во преживување по поедините суб-стадиуми не утврдила статистичка значајност, што е во согласност со објавените резултати во литературата. Дискусијата понатаму продолжува со анализа и констатација дека туморскиот градус или степенот на клеточна диференцијација долго време се сметал за детерминант на преживувањето кај многу малигни тумори. Теоретската основа за ова се базира на верувањето дека лошо диференцирани клетки манифестираат поголем број на аберантни митози што во превод значи поагресивно однесување на туморот. Сепак, објавените податоци за асоцијацијата меѓу туморскиот градус и исходот се контроверзни, делумно заради тоа што не постои универзално прифатен систем за градуирање. Токму овој факт кандидатот јасно го потенцира во својата студија, со констатацијата дека не е евидентирана статистички значајна разлика во преживувањето кај пациентките со градус 2 и градус 3 (51 месец наспрема 42 месеци, $p=0,2$), што е и за очекување имајќи предвид дека сите градус 2 и 3 тумори ги исполнуваат современите критериуми за да бидат класифицирани како тумори со висок градус. Анализата продолжува со улогата на лимфо-васкуларната инвазија како индикатор за лоша прогноза и прогресија на болеста кај многу малигни неоплазми меѓу кои карциномот на белите дробови, дојката, ендометријалниот и цервикалниот карцином, кои се презентираат во ран стадиум. Се објаснува дека најголем дел од оваријалните карциноми прогредираат брзо и се во напреднат стадиум во моментот на дијагноза, па заради тоа прогностичката вредност на лимфо-васкуларната инвазија не била слична како кај другите малигни неоплазми. Во тој контекст се и резултатите добиени од анализата на материјалот во оваа студија, при што не биле утврдени статистички значајни разлики во преживувањето по однос на инвазијата на неоплазмата во лимфатичните и

васкуларните простори (54 vs. 44 месеци за лимфатична инвазија и 49 vs. 44 месеци за васкуларна инвазија, $p=0,32$ и $0,47$, соодветно). Но сепак се наведува постоење на контроверзни податоци во однос на овој фактор преку анализа на неколку студии кои ја обработуваат лимфо васкуларната инвазија како прогностички фактор. Успешноста на циторедуктивната хируршка процедура, дефинирана како волуменот на резидуална болест по примарната операција, конзистентно во литературата се цитира како еден од најважните предиктори на преживувањето кај пациентките со оваријален карцином. Во студијата, кандидатот објаснува дека оптималната циторедукција го дуплирала преживувањето на пациентките; па така, пациентките со оптимална циторедукција имале проценето средно преживување од 75 месеци во споредба со 30 месеци за пациентките со субоптимална циторедукција ($p<0,001$). Ваквите констатации се потврдени во мноштво објавени студии во последните 40 години. Анализата продолжува со јасно елаборирање дека и покрај тоа што не постојат простепктивни рандомизирани студии кои би ја евалуирале ефективноста на иницијалниот хируршки дебалкинг заради нивната етичка неоправданост, обајвените податоци во литературата подржуваат максимален хируршки напор за ресекција на целата макроскопски видлива болест т.е. на крајот на интервенцијата да нема макроскопски видлив тумор, што е и во согласност со ESGO-консензусот. Се дава објаснување за разликите во тренингот на ординирачкиот хирург или центарот во кој се врши третманот што може да доведат до разлики во ефективноста на третманот. Јасна е констатацијата дека пациентките кои се третираат во институции со висок прилив на пациентки со напреднат стадиум на оваријален карцином и/или терцијарни центри, имаат поголема веројатност да добијат стандарден и комплетен третман во споредба со пациентите кои се третирани во болници со помал обрт на вакви пациентки. Дополнително, пациентки кај кои интервенцијата ја извршува супспецијалист гинеколог-онколог или гинеколог со висок обрт на вакви пациентки имаат подобри резултати од пациентки кои се оперирани од гинеколози и/или хирурзи со мал прилив на вакви пациентки. Ваквите констатации се поткрепени со податоци од големи студии кои го потврдуваат тоа. Кандидатот во понатамошниот дел од дискусијата дава и јасна компарација со начинот на спроведување на циторедуктивната хирургија на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, каде што систематската лимфаденектомија не е дел од стандардната хируршка процедура за стејдирање на оваријален карцином. Ваквата дискрепанца во процедурата за стејдинг, барем делумно, може да ја објасни пониската стапка на преживување кај дел од пациентките во оваа студија. Како што понатаму се објаснува во анализата, неизбежен фактор а воедно и еден од најсигурните предиктори на одговорот на хемотерапија, а консекветно и на преживувањето, кај пациентките со напреднат стадиум на оваријален карцином е интервалот без платина. Оваа констатација произлегува од фактот што првата линија на адјувантна хемотерапија за оваријалните карциноми е релативно константна во последните две декади (карбоплатин и паклитаксел). Истото е потврдено и со анализата од податоци од оваа дисертација. Така, пациентките со долг интервал без платина (над 12 месеци), во испитуваната серија статистички значајно ($p<0,001$) повеќе преживувале од пациентките кои биле средно осетливи или резистентни на платина 61 месец, наспрема 26 и 16 месеци, соодветно. Овој сегмент од дискусијата кандидатот го завршува со констатацијата дека, иако третманот со хемотерапија е докажано значаен предиктор на преживувањето, денес скоро сите пациентки примаат адјувантна хемотерапија базирана на платина, научното внимание е повеќе фокусирано на дефинирање на прогностичкото значење на примарната циторедуктивна хирургија.

Во вториот дел од дискусијата кандидатот ги изнесува анализите на E-кадерин/ β -катенинскиот сигнален пат и неговото прогностичко значење кај пациентките со серозен оваријален карцином. Посебно за одбележување, како што понатаму елаборира кандидатот, е фактот што литературата е доста лимитирана кога станува збор за прогностичката улога на имуноекспресијата на β -катенин/E-кадеринскиот комплекс кај серозните оваријални тумори. β -катенин/E-кадеринскиот комплекс игра сигнификантна улога во интерцелуларните атхезивни процеси, важни за спречување на метастазирањето и инфилтрацијата на малигните неоплазми. Укажано е дека редуцирањето на имуноекспресијата на β -катенин/E-кадеринскиот комплекс, е поврзана со интензификација на прогресијата на малигномот и неговиот потенцијал за метастазирање кај

серозните оваријални карциноми. Кандидатот многу детално објаснува дека во однос на експресијата на Е-кадеринот кај напреднатите стадиуми на епителни оваријални карциноми, постојат контроверзни резултати: некои студии објавуваат губење на Е-кадеринската експресија како во студијата на Hoffman и сор. и студијата на Fujioka и сор. од 2001 год., а од друга страна се наведува студијата на Ong и сор., 2000 год., кој демонстрира зголемување на Е-кадеринската експресија. Како дополнување на сето ова се надоврзува студијата на Faleiro-Rodrigues и сор. од 2004 год.. според која што студија прогностичкото значење на Е-кадеринот се уште останува нејасно. Молекуларните механизми кои лежат во позадината на надолната регулација на Е-кадеринот не се целосно разјаснети; сепак, мутациите и биохемиските посттранслациони модификации се потврдени кај неколку форми на карциноми вклучително и оваријалниот карцином. Губењето на Е-кадеринската експресија била асоцирана со полошо преживување во две серии од 20 и 104 примарни карциноми, но тука се вклучени, се на се, само 13 Е-кадерин негативни примероци. Во една голема неодамнешна студија во кохорта од 177 пациентки со оваријални карциноми со висок градус, силната експресија на Е-кадеринот била асоцирана со подобро преживување, а со спротивни наоди за N-кадеринот и P-кадеринот. Слична моќна предиктивна улога на Е-кадеринот е недвосмислено покажана во студијата на Ваџиќ В. и сор. од 2015 год. На крајот кандидатот дава детален осврт и компарација на сопствените резултати наспроти оние од литературата, имено во студија ја анализира експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот како прогностички фактори кои влијаат на преживувањето кај пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином. Е-кадеринската експресија ја демонстрира на мембраната и цитоплазмата на туморските клетки, додека β -катенинот бил детектиран на мембраната, цитоплазмата и во јадрата на туморските клетки, иако нуклеарната експресија на β -катенинот ја детектира само кај мал број пациентки. Пациентките кои имале ретка (<10%) и слаба експресија на Е-кадеринот, како и пациентките кои имале ретка (<5%) и слаба експресија на β -катенинот, имале статистички значајно полошо преживување ($p < 0,001$ за сите испитувани параметри), а ваквата асоцијација перзистира и во мултиваријатниот регресионен модел. Во анализираната кохорта, намалената експресија на Е-кадеринот на површината на <10% од малигните клетки и/или намалената јачина на експресија на Е-кадеринот имаат HR=2,7 ($p=0,05$) односно HR=3,38 ($p=0,04$) за смртен исход кај пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином. Локацијата на β -катенинската експресија не била значаен предиктор на преживувањето кај пациентките во испитуваната серија ($p=0,07$). Ваквите резултати од студијата кандидатот понатаму ги поткрепува со анализа на достапната литература, според која неколку студии докажале дека губитокот на експресијата на Е-кадеринот е важен настан за инвазијата и метастазирањето на оваријалните карциноми. Губењето на Е-кадеринот се смета за најважното обележје на епително-мезенхималната транзиција, процес кој е имплициран во дисеминацијата, миграцијата и инвазијата на туморските клетки. Губењето на експресијата на Е-кадеринот исто така има неделива асоцијација со резистенцијата на туморските клетки на хемотерапија и може да ги индуцира туморските клетки да презентираат карактеристики на карциноматозни стем клетки. Во својата дисертација, кандидатот евидентирал дискрепанца во дистрибуцијата на Е-кадеринската експресија во групите на пациентки стратифицирани по однос на должината на иницијалниот период без платина. Така, сите пациентки кои биле високо осетливи на платина (интервал без платина >12 месеци), имале експресија на Е-кадеринот на повеќе од 10% од туморските клетки, во споредба со 81%, односно 80% од пациентките кои биле умерено осетливи или резистентни на платина ($p=0,01$). Идентично, пациентките кои биле осетливи на платина имале статистички значајно посилна експресија на Е-кадерин, во споредба со другите 2 групи ($p=0,002$). Идентични резултати се објавени и во студијата на Мише и сор. од 2015 год., во која авторите заклучиле дека позитивната експресија на Е-кадеринот била статистички значајно асоцирана со подобар одговор на примарната хемотерапија базирана на платина кај кохорта на пациентки со серозен оваријален карцином со висок градус во напредна стадиум. Слабата β -катенинска експресија (фреквенција и јачина на експресија) била потврдена како лош прогностички фактор за преживувањето на пациентките во студија во униваријатната анализа, но не била независен предиктор на преживувањето по мултиваријатната анализа. Davidson и сор. од 2000 год., кои исто

така го истражувале влијанието на експресијата на β -катенинот на преживувањето на пациентки со напреднат стадиум на епителен оваријален карцином, не нашле статистички значајна корелација. Сепак, слабата експресија на β -катенинот била докажана како лош прогностички фактор кога биле анализирани пациентки во сите стадиуми на болеста. Од друга страна, зачувувањето на мембранскиот позитивитет за β -катенинот било асоцирано со 10-годишно севкупно преживување и поволни стапки на преживување без рекуренца во униваријатната анализа на Voutilainen и сор. од 2006 год. Ваквата дискордантност на податоците можеби се должи на разликите во генската експресија на напредните стадиуми на оваријални карциноми визави карциномите кои се ограничени во малата карлица, како што констатира кандидатот. Vodnar и сор. од 2014 год., идентификувале асоцијација на силната мембранска β -катенинска експресија со слабиот одговор на хемотерапија. Дополнително авторите во студијата објавиле дека мембранската експресија на β -катенинот е сурогат за присуство на β -катенинот во адхерентните клеточни споеви и можеби тој фактор влијае врз одговорот на хемотерапијата. Во својата студија, кандидатот не утврдил асоцијација помеѓу фреквенцијата и локацијата на експресијата на β -катенинот и резистентноста на хемотерапија базирана на платина. Јачината на експресијата на β -катенинот на површината на клетките била статистички значајно асоцирана со поволен одговор на хемотерапијата ($p=0,04$). Ова веројатно е резултат на малиот број на пациентки со интервал без платина < 6 месеци, заклучува кандидатот на крајот од дискусијата.

Во **седмата глава** на докторската дисертација, кандидатот ги претставува **заклучните согледувања** кои се коректно формулирани и ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето. Резултатите од оваа студија наведуваат на заклучок дека преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином во испитуваната кохорта е проценето на 46 месеци. Во однос на туморскиот градус и лимфо-васкуларната инвазија кај пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином, заклучокот е дека не се фактори кои влијаат на преживувањето на оваа група пациентки, но од друга страна пак дека големината на резидуалното туморско ткиво по инцијалниот хируршки третман прдставува статистички значаен независен лош прогностички фактор за преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином со $HR=5,32$ ($p<0,001$). Заклучок е дека и интервалот без платина е статистички значаен предиктор на преживувањето на пациентките во испитуваната кохорта, но статистичката значајност се губи во мултиваријатната анализа. Во испитуваната кохорта Е-кадеринот покажал ниска фреквенција на експресија (<10% од клетките) кај 7 (9,2%) од пациентките и слаба експресија (-/+ кај 5 (6,6%) од пациентките, додека пак β -катенинот покажал ниска фреквенција на експресија (<5% од клетките) кај 4 (5,3%) од пациентките и слаба експресија (+) кај една пациентки (1,3%), што се едни од примарните цели на студијата. Како заклучоци кои истовремено го дават главното значење на оваа студија се, дека слабата експресија на Е-кадеринот била асоцирана со зголемена резистенција на хемотерапија базирана на платина кај пациентките во испитуваната кохорта ($p<0,001$), а ниската фреквенција на експресија (<10% од клетките) како и слабата експресија (-/+ на Е-кадеринот биле потврдени како независни лоши прогностички фактори за преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином со $HR=2,7$ ($p=0,05$) и $HR=3,38$ ($p=0,04$), соодветно и дека ниската фреквенција на експресија (<5% од клетките) како и слабата експресија (+) на β -катенинот биле потврдени како лоши прогностички фактори за преживувањето на пациентките во испитуваната кохорта, но статистичката сигнификатност се изгубила во мултиваријатната анализа.

Она што се наметнува како финален заклучок од оваа студија е јасно покажаната прогностичка улога на адхезивните молекули во прогресијата на малигните оваријални тумори од серозно потекло со висок градус и нивното директно влијани врз стапката на севкупното преживување кај оваа група пациентки, што ја потврдува потребата од нивно анализирање и утврдување на степенот на нивната експресија во секојдневната пракса, со цел на селектирање на специфична група на пациентки за да се овозможи креирање на индивидуализиран менаџмент на ова заболување.

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

Предмет на истражување

Предмет на истражување во оваа докторска дисертација е спроведување на нови специфични имунохистохемиски анализи кај оваријалните малигни неоплазми. Научните сознанија за прогностичката улога на Е-кадеринот и β -катенинот и нивното влијание врз прогресијата на различните млигни заболувања е утврдена уште пред повеќе од 15 години, но во однос на оваријалните малигни неоплазми, податоците во светската литература се оскудни и контрадикторни, што го прави предизвикот за нивно анализирање уште поголем. Во Република Македонија анализата на овие молекуларни маркери и нивното прогностичко значење за првпат е употребена во пилот-студијата на овој докторски труд.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата.

Одредувањето на експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот преку специфични имунохистохемиски анализи кај оваријалните малигни неоплазми досега не била дел од анализи во патохистолошките лаборатории во Република Македонија. Во објавената литература, имунохистохемиското одредување на Е-кадеринот и β -катенинот кај пациентки со ПСОК и во светот е во тесни научно истражувачки рамки кај високо селектирана група на пациентки со висок ризик.

Краток опис на применетите методи

Во оваа докторска дисертација биле вклучени 84 пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином и 9 пациентки со тубарен карцином. Сите потребни податоци биле добиени од анализата на медицинската документација (историја на болест и хистопатолошки извештај) за секоја од пациентките која ги исполнувала критериумите за вклучување во студијата. Во студијата, од клиничките и хистопатолошки карактеристики, биле анализирани возраста на пациентката, стадиумот на болест, нуклеарниот и туморски градус, инвазијата на неоплазмата во малите лимфни и васкуларни простори, екстензивноста на хируршката ресекција, резистенцијата на хемотерапија базирана на платина и секвупното преживување. Дополнително биле анализирани експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином во испитуваната кохорта било проценето на 46 месеци (95%CI 38-53 месеци). Туморскиот градус и лимфо-васкуларната инвазија, се покажало дека не се фактори кои влијаат на преживувањето. Големината на резидуалното туморско ткиво по инцијалниот хируршки третман представувал статистички значаен независен лош прогностички фактор за преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином со HR=5,32 ($p < 0,001$). Интервалот без платина се издвоил како статистички значаен предиктор на преживувањето на пациентките во испитуваната кохорта, но статистичката значајност се изгубила во мултиваријатната анализа. Е-кадеринот имал ниска фреквенција на експресија (<10% од клетките) кај 7 (9,2%) од пациентките и имал слаба експресија (-/+) кај 5 (6,6%) од пациентките, додека пак β -катенинот имал ниска фреквенција на експресија (<5% од клетките) кај 4 (5,3%) од пациентките и имал слаба експресија (+) кај една пациентки (1,3%). Слабата експресија на Е-кадеринот била асоцирана со зголемена резистенција на хемотерапија базирана на платина кај пациентките во испитуваната кохорта ($p < 0,001$). Ниската фреквенција на експресија (<10% од клетките) како и слабата експресија (-/+) на Е-кадеринот се потврдиле како независни лоши прогностички фактори за преживувањето на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином со HR=2,7 ($p = 0,05$) и HR=3,38 ($p = 0,04$), соодветно. Ниската фреквенција на експресија (<5% од клетките), како и слабата експресија (+) на β -катенинот се потврдиле како лоши прогностички фактори за преживувањето на пациентките во испитуваната кохорта, но статистичката сигнификатност се изгуби во мултиваријатната анализа.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Игор Алулоски, со наслов „Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум“, претставува истражување во областа на гинеколошката онкологија и патологија. Епителниот оваријалниот карцином претставува најлетален малигном од гинеколошко потекло. Повеќето од пациентките во моментот на поставување на дијагнозата веќе се со напреднат стадиум на болеста, а стапката на 5-годишно преживување за овие пациентки е лоша и останува многу ниска, само 27%. Идентификацијата на нови молекуларни маркери може потенцијално да доведе до значително модифицирање на клиничкиот менаџмент и подобрување на клиничкиот исход кај ова заболување. Токму ова претставува главниот мотив на оваа докторска дисертација. Проблемот со хеморезистенцијата претставува предмет на анализа на голем бројот студии кои го анализираат овој феномен во потрага на решение и изнаоѓање на молекуларните механизми кои најверојатно лежат во заднината на проблемот, а најверојатно и на решението. Преку оваа студија, која во еден дел навлегува и во овој проблем, кандидатот прави обид на придонес кон растечката научна мисла која го третира проблемот на третманот на ова смртоносно заболување. Одредувањето на експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот преку специфични имунохистохемиски анализи кај оваријалните малигни неоплазми досега не била дел од анализите во патохистолошките лаборатории во Република Македонија, па според тоа немало можност да се направи ваков вид на анализа за прогностичкото значење на овие маркери во однос на преживувањето на оваа група на пациентки. Изработката на оваа докторска дисертација има за цел да го утврди степенот на експресијата на Е-кадеринот и β -катенинот кај примарен серозни оваријални карцином (ПСОК) во напреднат стадиум или тубарен карцином, како и влијанието на експресијата врз преживувањето на пациентки со ПСОК или тубарен карцином во напреднат стадиум. Дополнителни цели претставуваат и одредувањето на просечното севкупно преживување на пациентките со ПСОК во напреднат стадиум како и евалуација на соодносот меѓу експресијата на Е-кадерин и β -катенинот и основните клинички и хистопатолошки параметри. Од научното истражување во оваа докторска дисертација произлегува и она што ја прави студијата единствена, тоа е фактот што Е-кадеринот, неговата фреквенција и јачина на експресија на клеточната мембрана на туморските клетки, се докажа како силен независен прогностички фактор за преживување кај пациентки со напреднат стадиум на оваријален карцином. β -катенинот пак од своја страна се покажа за важен прогностички фактор за преживување на униваријантната анализа но сигнификантноста се изгуби на мултиваријантната анализа. Она што останува кристално јасно од оваа докторска дисертација е всушност јасно покажаната прогностичка улога на атхезивните молекули во прогресијата на малигните оваријални тумори од серозно потекло и нивното директно влијание врз стапката на севкупното преживување кај оваа група пациентки, што ја потврдува потребата од нивно анализирање и утврдување на степенот на нивната експресија во секојдневната практика со цел на селектирање на специфична група на пациентки за да се овозможи креирање на индивидуализиран менаџмент на ова заболување. Докторската дисертација има клиничка апликативност.

Докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Игор Алулоски, со наслов „Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за изработен 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, следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. Igor Aluloski, Mile Tanturovski, Rubens Jovanovic, Slavica Kostadinova-Kunovska, Gordana Petrushevska, Igor Stojkovski, Bojana Petreska „Survival of Advanced Stage High-Grade Serous Ovarian Cancer Patients in the Republic of Macedonia “, Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2017 Dec 15; 5(7):904-908.
- [2]. Igor Aluloski, Gordana Petrushevska, Slavica Kostadinova-Kunovska „E-cadherin and its role in patients with advanced serous ovarian carcinoma“ , Arch Pub Health 2017; 9(1): 41-51.
- [3]. Aluloski I., Petrushevska G., Kostadinovska Kunovska S., Jovanovic R., Tanturovski M. „E-cadherin/ β -catenin signaling pathway and its role in patients with ovarian serous and tubal carcinoma in advanced stage (review of the literature) “, IMJM Medicus 2017, Vol. 22 (2): 173 -179
- [4]. Igor Aluloski, Gordana Petrushevska, Rubens Jovanovic, Mile Tanturovski „The prognostic role of beta-catenin in patients with advanced stage serous ovarian cancer“, Mac. Med. Review, 2017; 71(3): 166-169

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Научниот придонес на оваа докторска дисертација е во јасно покажаната прогностичка улога на Е-кадеринот и β -катенинот како атхезивни молекули, во прогресијата на малигните оваријални тумори од серозно потекло и нивното директно влијание врз стапката на севкупното преживување кај оваа група пациентки, како и асоцираноста на слабата експресија на Е-кадеринот со зголемената резистенција на хемотерапија базирана на платина кај пациентките со серозен оваријален карцином во напреднат стадиум. Според тоа се наметнува потребата од рутинско анализирање и утврдување на степенот на експресија на Е-кадеринот и β -катенинот во секојдневната практика во патохистолошките лаборатории во Република Македонија, а со цел селектирање на специфична група на пациентки за да се овозможи креирање на индивидуализиран менаџмент на пациентките со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином.

Докторската дисертација отвора можности за развивање на нови методи на анализа на улогата на атхезивните молекули во прогресијата на оваријалните малигни неоплазми и претставува реална база за примена во гинеколошко-онколошката и патолошката практика.

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 кандидатот **ас. д-р Игор Алулоски** со наслов **Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум.**

КОМИСИЈА

- 1. Проф. д-р Славјанка Поповска, претседател, с.р.**
- 2. Проф. д-р Гордана Петрушевска, ментор, с.р.**
- 3. Проф. д-р Јанаки Наумов, член, с.р.**
- 4. Проф. д-р Весна Јаневска, член, с.р.**
- 5. Проф. д-р Глигор Димитров, член, с.р.**

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА *ВЛИЈАНИЕТО НА ГОЛЕМИНА НА ТУМОР, ПРИСУСТВО НА ЕСТРОГЕНИ РЕЦЕПТОРИ, ПРОГЕСТЕРОНСКИ РЕЦЕПТОРИ НА ТУМОРСКАТА КЛЕТКА, ВРЕДНОСТИ НА КИ67 И ХЕР-2 ПОЗИТИВНОСТ ВРЗ ПОЗИТИВИТЕТ НА „СЕНТИНЕЛ” ЛИМФНА ЖЛЕЗДА („ЖЛЕЗДА СТРАЖАР”) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РАН МАЛИГНОМ НА ДОЈКА* ОД АС. Д-Р БОРИСЛАВ КОНДОВ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј” во Скопје, на IX редовна седница одржана на 20.2.2018 година, а по предлог на III циклус - докторски студии, студиска програма по медицина, формираше Рецензентска комисија за оцена на докторската дисертација по претходно доставена пријава од ас. д-р Борислав Кондов со наслов:

ВЛИЈАНИЕТО НА ГОЛЕМИНА НА ТУМОР, ПРИСУСТВО НА ЕСТРОГЕНИ РЕЦЕПТОРИ, ПРОГЕСТЕРОНСКИ РЕЦЕПТОРИ НА ТУМОРСКАТА КЛЕТКА, ВРЕДНОСТИ НА КИ67 И ХЕР-2 ПОЗИТИВНОСТ ВРЗ ПОЗИТИВИТЕТ НА „СЕНТИНЕЛ” ЛИМФНА ЖЛЕЗДА („ЖЛЕЗДА СТРАЖАР”) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РАН МАЛИГНОМ НА ДОЈКА.

Рецензентската комисија е во состав:

1. проф. д-р Никола Јанкуловски (претседател)
2. проф. д-р Звонко Миленковиќ (ментор)
3. проф. д-р Зоран Спиоровски (член)
4. проф. д-р Даниела Поп Ѓорчева (член)
5. проф. д-р Андреја Арсовски (член).

Во согласност со Законот за високото образование на Република Македонија, Рецензентската комисија во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и до Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА И ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

Докторската дисертација со наслов *Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР-2 позитивност врз позитивитет на „сентинел” лимфна жлезда („жлезда стражар”) кај пациенти со ран малигном на дојка* од ас. д-р Борислав Кондов претставува самостоен научен труд изнесен на 144 страници пишан текст и прилози. Трудот ги содржи сите неопходни структурни елементи на докторска

дисертација: апстракт на македонски и англиски јазик, вовед, мотив, цели, материјал и методи, резултати, дискусија, заклучок, литература, кратенки и прилог. Содржи четириесет и шест табели, дванаесет графикони и дваесет и пет слики. Цитирани се 285 референци поврзани со темата на докторската дисертација. Користената литература е од понов датум, актуелна и релевантна за темата на докторската дисертација.

Сите содржински сегменти на дисертацијата се соодветно систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што е обезбедено лесно и јасно следење на материјата која е предмет на истражувањето.

Во **апстрактот** на дисертацијата, изложени се теоретската рамка, предметот, целите, применетите методи и добиените резултати од истражувањето.

Изнесено е дека улогата на лимфаденектомија на пазувната јама при хируршкиот третман на малигномот на дојка има, пред сè, дијагностичко значење - одредување на стадиумот на болеста, како и терапевско - отстранување на малигна болест во лимфни жлезди, кое е помалку значајно, заради системскиот третман на болеста со лекови. Воведувањето на биопсија на жлездата стражар и врз основа на нејзиниот статус, одредување на стадиумот на болеста, овозможи минимално инвазивен пристап кон лекувањето. Одредувањето на факторите (големина на примарен тумор, присуство на естрогенски и прогестеронски рецептори, вредности на Ки67, ХЕР-2), кои влијаат на позитивитетот на жлездата стражар или останатите жлезди во пазувната јама, овозможи да се примени техниката на биопсија на жлездата стражар само во оние случаи кога навистина е индицирано, без пациентот да го изложиме на резидуална болест во пазувните лимфни јазли.

Во **воведниот** дел се изнесени најзначајните податоци од литературата за предметот на истражувањето - влијание на големината на туморот, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР-2 позитивност врз позитивитет на „сентинел” лимфна жлезда (жлезда стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка. Јасно и концизно се изнесени податоци за малигномот на дојката како најчесто заболување кај жената, со застапеност од 25 до 125 случаи на 100 000 жени.

Дадени се најновите податоци за епидемиологијата на малигномот на дојката, како во Македонија, така и во Европа, со наведување и на бројот на новооткриените случаи. Наведени се и анализирани најзначајните фактори асоцирани со појава на малигномот на дојката, класифицирани во три групи: генски, ендокрини и фактори на средината. Опишана е биологијата на заболувањето и ширењето на малигномот на дојката, кое може да е: локално, регионално и далечно, со посебен осврт на секое од нив.

Во воведниот дел, детално се опишани клиничките манифестации на малигномот на дојката кои се поделени на локални симптоми - што произлегуваат од присуството на тумор во градата, регионални симптоми - што произлегуваат од присуство на метастази во регионалните лимфни јазли, системски симптоми - што произлегуваат од присуство на метастази од примарниот тумор по телото. Сите овие клинички манифестации кандидатот ги набројува и ги објаснува поединечно.

Образложен е дијагностичкиот протокол кој се изведува со преглед на пациентката од страна на лекар, ехотомографско снимање на дојките, рендгенско снимање на дојките (мамографија), аспирациона биопсија (FNA) или ткивна биопсија (“core” биопсија) и испитување на добиениот материјал под микроскоп, по што следува одредување на стадиумот на болеста. Истакнато е дека познавајќи ја биологијата на малигните тумори, и малигномот на дојката треба да се смета за системско заболување во моментот на дијагностицирањето и како такво да се третира. Потенцирано е дека раната детекција на малигномот на дојката е основен предуслов за успешен третман. Со својата достапност за преглед, кај дојката се овозможува релативно рано дијагностицирање на малигномот.

Во понатамошното излагање, кандидатот детално го образложува терапискиот пристап кај болните со малигно заболување на дојката кој треба да биде тимски и комплексен, при што е потребно секој случај посебно да се разгледа и индивидуално да се донесе одлука за третманот, посебно осврнувајќи се на хируршките методи.

Понатаму, кандидатот се осврнува на факторите кои влијаат на појава на позитивитет на лимфните јазли во пазувната јама кај малигно на дојка, и тоа: големина на тумор, естрогени рецептори, прогестеронски рецептори, рецептори на фактори на раст.

На крајот на воведниот дел, кандидатот ја опишува методата на детекција на жлездата стражар, која се применува во последните две децении наместо комплетна дисекција на аксиларната јама како минимално инвазивна процедура, при што доколку е негативна, не се изведува аксиларна лимфаденектомија. Оваа процедура во хируршкиот третман на малигномот на дојка се користи во услови на постоење на ран малигно на дојка со клинички негативна аксиларна јама.

Во следниот дел, кандидатот го изнесува **мотивот** за реализација на истражувањето во дисертацијата. Како примарен мотив ја наведува можноста од воведување на помалку мутилантна метода во третман на раниот малигно на дојката, каде што наместо примена на радикална лимафденектомија на пазувната јама, би се применила само биопсија на жлездата стражар, метода која е оптоварена со помал број на компликации. Со одредувањето на јачината на влијанието на одредени прогностички фактори на позитивитетот на жлездата стражар, а и на позитивитет на останатите лимфни жлезди во пазувната јама, овозможено е да се предвиди дали кај одреден пациент е индицирана примена на методата “биопсија на жлезда стражар” и што да се направи понатаму доколку е таа негативна или позитивна. Вредностите за овие фактори би можеле да се добијат од хистолошка и имунохистохемиска анализа на материјал добиен со биопсија на цилиндер (“core биопсија”), која може и се користи во предоперативна дијагностика на малигномот на дојка.

Јасно и концизно кандидатот ги дефинира **целите** на научноистражувачката работа:

1. воведување на методата на детекција на жлездата стражар во секојдневната клиничка практика;
2. да се испита влијанието на: големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на

Ки67 и ХЕР-2 позитивност на позитивитетот на жлездата стражар во пазувната јама кај пациенти со ран малигном на дојка;

3. да се испита влијанието на: големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР-2 позитивност на позитивитетот на не-жлезда стражар во пазувната јама кај пациенти со ран малигном на дојка, кај кои жлездата стражар е позитивна.

Даден е детален опис на **материјалот и методите** кои се користени во истражувањето, како и поделбата на пациентите во групи. Дефиниран е типот на студијата - рандомизирана проспективна и времетраењето на истражувањето од август 2015 до мај 2017 година.

Кандидатот ги дефинира инклузионите критериуми за пациент со ран малигном на дојка со следниве критериуми: пациенти со T1, 2; N0 и M0, односно со клинички големина на тумор во дојката до 5 см, и клинички негативна аксила - не се палпираат зголемени лимфни јазли во пазувната јама. Во студијата се обработени 80 пациенти со ран малигном на дојка, кај кои е спроведена детекција на жлездата стражар - испитувана група и уште 81 пациент со ран малигном на дојка, оперирани во истиот период, кај кои била изведена комплетна аксиларна лимфна дисекција - контролна група. Пациентите од контролната група се оперирани во истиот период и се со слични карактеристики на стадиум и возраст со пациентите од испитуваната група. Дијагнозата кај сите пациенти била предоперативно поставена со клинички преглед, ултрасонографија на дојка, мамографија и фина тенкоиглена биопсија или ткивна биопсија ("core биопсија"). Постоперативно биле правени хистолошка анализа и имунохистохемиски анализи на оперативниот материјал. По потреба, кај одреден број на пациенти бил направен NMRI на дојка. Кај сите пациенти биле направени рутински иследувања, комплетни лабораториски иследувања на крвта со тумор-маркери, Ртг на бели дробови, ехо на абдомен и Ртг на коски, со цел да се исклучи постоење на далечни метастази.

Во испитуваната група на 80 пациенти, одредувањето на жлезда стражар било со помош на апликација на радиокоolid во дојката и негова визуелизација на статична гама-камера и рачна гама-детекторска сонда и инјектирање на метиленско сино 0,05 % аплицирано предоперативно. По биопсија на овие жлезди била направена радикална операција на дојката. Следувала патохистолошка анализа на жлезда стражар веднаш (ex tempore), а потоа и патохистолошка анализа на примарниот тумор на дојката. Кај пациентите кај кои се докажало постоење на метастаска болест во жлездата стражар, било на смрзнат пресек или на парафински препарат, се изведувала комплетна лимфаденектомија на останатите лимфни жлезди во пазувната јама. Кај сите пациенти рутински биле испитувани со имунохистохемиски анализи присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори, Ки67 и ХЕР-2.

Кандидатот ги дефинира и ексклузионите критериуми. Во студијата не биле опфатени пациенти со: напреднат стадиум на болест, тумор поголем од 5 см, клинички позитивна пазувна јама, воспалителен тип на малигном, бремени жени со малигном на дојка, жени со малигном кои примале неоадјувантна хемиотерапија, нема приказ на жлездата стражар на статична гама-камера, пациентки со претходна операција на дојка, пациентки кои не биле согласни да влезат во студијата.

За обработка на податоците, сите податоци биле складирани во база на податоци, изработена во програмот Статистика 10. Нивната обработка се извршила со помош на стандардни дескриптивни и аналитички униваријантни и мултиваријантни методи. Статистичката обработка се изведувала со компјутерските програми Excel и

Статистика 10. Атрибутивните статистички серии биле анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и се утврдувала статистичката значајност меѓу откриените разлики - Pearson Chi-square. Нумеричките серии биле анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии кај кои постоело отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тествала со Student-ов t-тест. Кај оние кај кои постоело отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата меѓу две нумерички варијабли се тествала со Mann-Whitney-тест. Бил користен и статистичкиот програм SPSS. За CI (confidence interval \pm) се дефинирала статистичка значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p). Резултатите се прикажани табеларно и графички.

Кандидатот ги поделил **резултатите** во 4 групи, и тоа:

1. дескриптивна анализа на параметри во групите;
2. анализа на несакани ефекти од операцијата во групите, кои се поделени во три подгрупи и тоа на интраоперативни, рани и касни компликации;
3. корелациони анализи на сите фактори меѓу себе во тест и контролната група;
4. униваријантна и мултиваријантна факторска анализа на фактори кои можат да влијаат на позитивитет на жлездата стражар, нежлездите стражари и на жлездите во аксиларната јама севкупно.

Во првата група на резултати е прикажана соодветноста на испитуваните групи. Се работи за две хомогени и компарабилни групи без статистички значајна разлика помеѓу основните параметри на групите, па тие можат да се споредуваат.

Статистички значајна разлика не постоела за возраста, дистрибуцијата на страната на дојката на туморот, локализацијата на туморот во самата дојка, квадрантот на дојката, палпабилниот наод во аксиларната јама и големината на туморот.

Во поглед на извадени лимфни јазли, утврдено било дека во тест-групата (SLND) се извадени 6,57 жлезди, додека во контролната група - 14, во кој случај постои статистички значајна разлика. Тоа било и очекувано со оглед на тоа што во тест-групата биле вадени 1-3 жлезди, обележани со радиоколоид или боја или со двете обележани, а останатите лимфни јазли од пазувната јама се вадат само доколку жлездите стражари се позитивни, наспроти контролната група каде што се вадат сите лимфни јазли од пазувната јама, независно од нивниот статус.

Од испитувањата се утврдило дека не постои разлика и во поглед на извадените позитивни за метастази жлезди во двете групи. Исто така, не постоела разлика и во поглед на севкупната позитивност за метастази на лимфни жлезди во пазувната јама и во двете групи. Кандидатот истакнува дека и покрај тоа што во групите биле опфатени пациенти со клинички негативна аксиларна јама, сепак во тест-групата жлездата стражар била позитивна кај 24 пациенти, односно 30 % од случаите, па кај нив морало да се направи аксиларна лимфаденектомија.

Потоа била анализирана само тест-групата. Од извадените жлезда стражар позитивни на смрзнати пресеци биле минимум 1, а максимум 6, средно 0,38, при што 56 негативни, 17 со една позитивна, 7 со две позитивни или повеќе.

Во оваа серија не постоела разлика помеѓу испитувањата на смрзнат пресек, парафински препарат и испитувања со имунохистохемиски анализи.

Според типот на метастази во тест-групата (SLND), најчесто биле детектирани макрометастази 17,5 %, микрометастази кај 8 случаи (10 %) и кај 1 случај детектирани биле изолирани клетки и пробиени се лимфните јазли и детектиран метастатски депозит.

На статичка гама-камера, како жлезда стражар најчесто биле прикажани 2 жлезди кај 29 случаи (36,25%). Кај 28 случаи била прикажана 1 жлезда стражар (35 %), додека кај 23 случаи биле прикажани повеќе од 2 жлезди стражари (28,75 %). Кај 38 случаи (47,5 %), жлезда стражар била прикажана во првите 2 часа, додека кај останатите случаи прикажана била по 4 часа од времето на апликација на радиоколоидниот раствор. Во поглед на детекцијата на жлезда стражар со сцинтинел сонда приказот на жлезда стражар бил сличен како кај статичка гама-камера. Односно 1 жлезда била прикажна кај 24 случаи, додека кај статичка гама-камера се прикажале 28 случаи. Кај 28 случаи прикажани биле 2 жлезди со сцинтинел сонда и кај исто толкав број на случаи се детектирани повеќе од 2 жлезди. Кај сите 80 случаи се добил приказ и со статичка гама-камера и со сцинтинел сонда. За разлика од тоа, во однос на детекција на жлезда стражар била користена техника и со пребојување на „сентинел“ жлездата со метиленско сино, со цел да се олесни интраоперативната визуелизација. Кај 4 случаи (5 %) не се добил приказ со метиленско сино, додека кај останатите 76 случаи се визуелизирале „сентинел“ жлездите и со метиленско сино.

Во поглед на хистолошката градба на туморот најчесто бил застапен дукталниот инвазивен карцином и не постоела статистички значајна разлика помеѓу групите. Во однос на големината на туморот изразена преку pT во тест-групата најчесто биле застапени пациенти со T1c-големина (47,5 %), додека во контролната група со T2-стадиум (59,26 %).

И во двете групи најчесто хистолошкиот наод на пазувната јама бил pN0 (немало проширување на болеста во пазувната јама), односно 70 % во тест-група (SLND) и 67,9 % во контролна група, по што следело pN1 18,75 %, наспроти 30,86 %.

Во поглед на зафатеност на само една лимфна жлезда во пазувната јама во тест-групата имало детектирано кај 17 пациенти (21,25 %), наспроти 8 кај контролната група. Теоретски доколку би можело да се предвиди дека во останатите лимфни жлезди нема метастатски депозит, со користење на различни предиктивни табели, би можело да се избегне лимфаденектомија и кај овие 17 пациенти.

Со оглед на тоа што се работи за малигном на дојка во ран стадиум, со клинички негативна аксиларна јама, јасно е дека и во двете групи доминирале, пред сè, рани стадиуми на болест. Во тест-групата најчесто биле Ia-стадиум – 50 %, па следел IIa – 28,75 %. Слична била состојбата и во контролната група Ia-стадиум – 29,63%, па IIa – 42,5.

Помеѓу групите не постоела статистички значајна разлика во поглед на присуство на ER, Ki67 и HER-2 рецептори, а постоела разлика во поглед на присуство на PR и p53.

По анализа на распределбата на пациенти според генотипови, се гледа дека исто така не постоело значајна разлика помеѓу групите.

Присуството на туморски клетки во лимфоваскуларните простори (лимфоваскуларна инвазија) се смета како мошне неповолен прогностички фактор и фактор кој многу често влијае на позитивитет на аксиларните лимфни јазли. Од испитувањата, кандидатот утврдил дека позитивна васкуларна инвазија има кај 21,25

% кај тест-групата и 24,69 % кај контролната група. Од прикажаните резултати следува дека нема статистички значајна разлика. Релативно нискиот процент на лимфоваскуларна инвазија се должи на фактот што во студијата се обработени пациенти со ран стадиум на малигном на дојка.

На крај, докторандот ја прикажува дистрибуцијата на типот на операција кој е применет кај пациентите со малигном на дојка во двете групи. Со оглед на фактот дека и во двете групи се инкорпорирани пациенти со ран стадиум на болеста, најчесто се пристапувало кон презервирачка операција на дојката. Притоа, во тест-групата, квадрантектомијата била застапена со 80 %, додека во контролната група со 77,78 %, при што не постоело статистички значајна разлика. Но треба да се истакне дека во тест-групата од 17 пациенти кај кои била изведена радикална мастектомија, кај 12 била направена примарна реконструкција со протеза.

Во втората група резултати, прикажана е анализата на појавата на несаканите ефекти и компликации во тек на операцијата, раниот и доцниот постоперативен период. Аксиларната лимфаденектомија претставува дел од радикалната операција на малигномот на дојка. При аксиларната лимфаденектомија се отстранува целокупното масно ткиво заедно со сите лимфни јазли од пазувната јама. При тоа се лигираат мали артериски и венски крвни садови, гранки на а. и в. axilaris, при што се прекинуваат мали лимфни патишта. При лимфаденектомијата може да се оштетат и мали сензорни нерви кои поминуваат низ пазувната јама. Ретко, поради онколошки радикалитет, може да бидат повредени и моторни нервни гранки. Поради горенаведените факти, кандидатот укажува дека кај аксиларната лимфаденектомија која рутински се изведувала кај сите пациенти во контролната група биле присутни поголем процент на рани и доцни постоперативни компликации. Наспроти овој факт во тест (SLND) групата се отстранувале 1-3 жлезди (први дренажни жлезди), па затоа имало значително помал процент на компликации. Притоа, кандидатот укажува дека во стапката на компликации кај тест (SLND) групата треба да се имаат предвид и оние пациенти кај кои е добиен позитивен наод и при тоа е направена целосна аксиларна лимфаденектомија.

Следува факторска анализа на сите фактори како влијаат меѓусебно во тест- и контролната група засебно. За контролната група, според анализата на корелациониот матрикс, каде што се иследувани зависности на сите фактори влезени во анализа, како влијаат едни на други, изразени со вредност на (p) добиени се следниве резултати:

Големината на туморот изразена со (pT) е во корелација со возраста (p=0,22), позитивноста на аксиларниот статус (p=0,33), вредностите за аксиларен статус изразени за pN (p=0,31), како и позитивноста на првоизвадената лимфна жлезда (p=0,33). Големината на туморот изразена со (pT) е во корелација и со диференцираноста на туморот (Г) (p=0,37), силно изразена корелација со стадиумот на болеста (p=0,77), како и со присуство на естрогени рецептори на туморската клетка (p=0,28) и со постоење на лимфоваскуларна инвазија (p=0,33).

Присуството на естрогенски рецептори на туморската клетка е фактор кој укажува на подобра прогноза на туморот кој додатно може да се третира со цела палета на лекови блокатори на естрогенското дејство. Нивното присуство е во корелација со: возраст (p=0,25), големина на тумор изразена во мм (p=0,25), присуство на прогестеронски рецептори (p=0,55), негативна корелација со вредности на Ки67 (p=-0,69), p53 (p=-0,43), присуство на херцептински рецептори (p=-0,34) и генотип (p=-0,71).

Слична била состојбата и со прогестеронските рецептори каде што постои негативна корелација со позитивни извадени лимфни јазли (p=-0,43), присуство на естрогенски рецептори (p=0,55), вредности на Ки67 (p=-0,37), присуство на p53 (p=0,20), присуство на херцептински рецептори (p=-0,33), генотип (p=-0,53) и

присуство на лимфоваскуларна инвизија ($p=-0,22$). Негативната корелација кај прогестеронските и естрогенските рецептори со одредени фактори укажува дека со раст на вредностите на естрогенски и прогестеронски рецептори кои се протективни фактори се намалуваат вредностите на факторите кои укажуваат на агресивност на туморот.

Во поглед на вредностите на Ки67-факторот, кој укажува на агресивност на туморот (односно број на делби на туморот), е во негативна корелација со присуство на естрогенски ($p=-0,69$) и прогестеронски рецептори ($p=-0,37$), присуство на p53 ($p=0,46$), херцептински рецептори ($p=0,30$) и генотип ($p=0,74$).

Присуство на херцептински рецептори на туморската клетка, фактор кој укажува на агресивност на туморот, е во корелација со: извадени позитивни лимфни јазли во пазувната јама ($p=0,21$), големина на тумор изразена со pT ($p=0,23$), присуство на естрогени рецептори ($p=-0,34$), присуство на прогестеронски рецептори ($p=-0,33$), зголемени вредности на Ки67 ($p=0,30$), генотип ($p=0,46$) и присуство на лимфоваскуларна инвазија ($p=0,28$).

Комбинацијата на присуство на естрогенски, прогестеронски рецептори и Херцептински рецептори, во комбинација со вредности на Ки67, го дефинираат генотипот на туморот. Генотипот е во корелација со: присуство на естрогенски рецептори ($p=-0,71$), прогестеронски рецептори ($p=-0,53$), вредност на Ки67 ($p=-0,74$), присуство на херцептински рецептори ($p=0,45$) и присуство на лимфоваскуларна инвазија ($p=0,22$).

За тест-групата според анализата на корелациониот матрикс каде што се иследувани зависности на сите фактори влезени во анализа, како влијаат едни на други, изразени со вредност на (p) добиени се следниве резултати:

Големината на тумор изразена со pT е во корелација со клинички статус на аксиларна јама ($p=0,20$), приказ на статичка гама-камера ($p=0,20$), големина на тумор изразена во мм ($p=0,60$), извадени позитивни жлезди стражари ($p=0,20$), вредностите за аксиларен статус изразени за pN ($p=0,24$), како и позитивноста на првоизвадената лимфна жлезда ($p=0,20$). Големината на тумор изразена со pT е во корелација и со диференцираноста на туморот (G) ($p=0,37$), силно изразена корелација со стадиум на болеста ($p=0,59$), како и со вредности на Ки67 ($p=0,29$) и со генотип ($p=0,33$).

Присуството на естрогенски рецептори на туморската клетка е фактор кој е утврдено дека покажува корелација со возраста на пациентите ($p=0,21$), големината на туморот изразена во мм ($p=0,22$), позитивна жлезда стражар ($p=0,20$) и позитивна аксила ($p=0,20$). Исто така, утврдена е корелација со диференцираноста на туморот G ($p=-0,23$), присуство на прогестеронски рецептори ($p=0,76$), вредности на Ки 67 ($p=-0,31$), позитивитет на p53 ($p=-0,32$) и генотип на туморот ($p=-0,78$).

Кај прогестеронските рецептори постои корелација со диференцираност на тумор изразена со G ($p=-0,29$), присуство на естрогенски рецептори ($p=0,76$), вредности на Ки 67 ($p=-0,40$), позитивитет на p53 ($p=-0,36$) и генотип на тумор ($p=-0,67$).

Во поглед на вредностите на Ки67 утврдено е дека постои корелација со возраста на пациентите ($p=-0,27$), големина на тумор изразена во мм ($p=0,23$), големина на тумор изразена со pT ($p=0,29$), диференцираност на тумор G ($p=0,43$), присуство на естрогенски рецептори ($p=-0,31$), присуство на прогестеронски рецептори ($p=-0,40$), позитивитет за p53 ($p=0,29$) и генотип ($p=0,63$).

Присуство на херцептински рецептори на туморската клетка, фактор кој укажува на агресивност на туморот, е само во корелација со: позитивитет на аксила ($p=0.21$) и позитивитет на прва дренажна жлезда ($p=0.26$).

Генотипот е во корелација со: возраста на пациентите ($p=-0.37$), големина на тумор изразена во мм ($p=0.22$), големина на тумор изразена со pT ($p=0.33$), диференцираност на тумор изразена со G ($p=0.43$), присуство на естрогенски рецептори ($p=-0.78$), прогестеронски рецептори ($p=-0.67$), вредност на Ки67 ($p=0.63$) и позитивитет на p53 ($p=0.38$).

Основна цел на оваа студија била со униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа на фактори да се одреди како одредена група на фактори (големина на тумор, присуство на естрогенски рецептори, присуство на прогестеронски рецептори, присуство на Ки 67 и присуство на херцептински рецептори) влијаат на позитивитет на жлезда стражар, не-жлезда стражар и позитивитет на аксиларна јама. Во текот на истражувањето, кандидатот докажал статистички сигнификантната предикторска улога кај Ки67 2+ ($p=0.012$) вредностите и прогестеронските рецептори (+) на туморската клетка ($p=0.045$) врз позитивитет на жлезда стражар. Со анализата - мултипна анализа, се потврдило дека само Ки67 има статистички значајно влијание на жлездата стражар ($p=0.025$). Во текот на истражувањето се докажала статистички сигнификантната предикторска улога на големината на туморот ($p=0.024$) и Ки67 3+ ($p=0.013$) дека влијаат на позитивитет на не-жлезда стражар.

Со анализата мултипна регресиона анализа се потврдило дека големината на туморот ($p=0.047$) и Ки67 ($p=0.024$) се статистички значајни ризик-фактори за позитивитет на не-жлезда стражар.

Со анализата, мултипна регресиона анализа, се потврдило дека големината на туморот е статистички значаен фактор за позитивитет на лимфни жлезди во пазувната јама кај контролната група ($p=0.014$).

Во заклучок на резултатите од факторските анализи, наведено е дека:

- за позитивитет на жлезда стражар во тест-групата (SLND) влијае присуството на повисоки вредности на Ки67;
- за позитивитет на не-жлезда стражар на NSLND влијаат големината на туморот и повисоките вредности на Ки67;
- за позитивитет на лимфни жлезди во пазувната јама во контролната група влијае големината на туморот.

Во **дискусијата**, докторандот ги анализира добиените резултати од истражувањето и ги компарира со резултатите од досега објавените слични студии.

Од докторската дисертација произлегле следниве најзначајни **заклучоци**:

1. Воведена е методата детекција и биопсија на жлезда стражар на Клиниката за торакална и васкуларна хирургија како рутинска метода.
2. За детекција на жлезда стражар, користени се две техники: примена на радиоколоид и боја-метиленско сино.
3. Методата детекција и биопсија на жлезда стражар се покажа како сигурна метода која кај сите 80 пациенти (100 %) (пациенти од тест-SLND-групата) ја детектира жлездата стражар.
4. Кај 24 пациенти (30 %) со “ex tempore” патохистолошка анализа, детектирано е постоење на метастази во жлездата стражар, кое подоцна е докажано и со стандардни и имунохистохемиски анализи на парафински препарат.

5. Во текот на истражувањето, докажана е статистички сигнификантната предикторска улога кај Ки67 2+ ($p=0.012$) вредностите врз позитивитет на жлездата стражар.
6. Во текот на истражувањето, докажана е статистички сигнификантната предикторска улога на големината на туморот ($p=0.024$) и Ки67 3+ ($p=0.013$), дека влијаат на позитивитет на не-жлезда стражар.
7. Со анализата мултипна регресиона анализа потврдено е дека големината на туморот е статистички значаен фактор за позитивитет на лимфни жлезди во пазувната јама кај контролната група ($p=0.014$).
8. Факторската анализа ги издвоила само големината на туморот и повисоките вредности на Ки67 како фактори кои влијаат на позитивитет на аксиларната јама.
9. Процентот на рани и доцни компликации е значајно помал во тест-групата (SLND), и тоа е најголемата придобивка за пациентите со примената на оваа метода.
10. Во раниот стадиум на малигном на дојка, со клинички негативна аксиларна јама секогаш се препорачува примена на детекција и биопсија на жлезда стражар.

Оцена на трудот

Комисијата оценува дека докторската дисертација со наслов *Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и XEP2 позитивност врз позитивитет на „сентинел” лимфна жлезда („жлезда стражар”) кај пациенти со ран малигном на дојка*, изработена од ас. д-р Борислав Кондов, произлегува од самостојна научна работа.

Се работи за исклучително значајна и актуелна тема од областа на хирургијата, прва од ваков вид во Р Македонија. Воведувањето на детекција и биопсија на жлездата стражар како рутинска метода и издвојување на големината на туморот и повисоките вредности на Ки67 како фактори кои влијаат на позитивитет на аксиларната јама отвора нови можности за подобрување на третманот на малигномот на дојката, за сепак да се избегне изведување на аксиларна лимфаденектомија во иднина, а со тоа и намалување на компликациите кај пациентите со ран малигном на дојката. Воведување на помалку мутилантна метода во третман на раниот малигном на дојката, каде што наместо примена на радикална лимафденектомија на пазувната јама, би се применила само биопсија на жлездата стражар, метода која е оптоварена со помал број на компликации, е основата придобивка на оваа дисертација.

Трудот ги содржи сите елементи на научен труд со јасно дефинирани цели во согласност со мотивот на студијата, кои се во целост реализирани, прецизно се изложени материјалот и методите, и детално се прикажани статистички обработените резултати. Дискусијата и заклучоците се објективни и реални и даваат прецизни одговори на поставените цели. Сумирајќи ги концизно резултатите од оваа студија и заклучоците кои произлегуваат од нив, кандидатот дава значаен придонес во унапредување и оптимизирање на третманот на пациентите со ран малигном на дојката. Се очекува имплементирање на наодите и препораките од дисертацијата во секојдневната клиничка работа и практика.

Докторатот е изработен во согласност со стандардите на научноистражувачката работа. Комисијата смета дека докторската дисертација ќе даде особен клинички и научен придонес во областа на хирургијата.

Исполнетост на законските услови за одбрана на трудот

Кандидатот, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил следниве рецензирани истражувачки трудови:

- 1. Kondov B**, Spirovski Z, Milenkovikj Z, Dzhonov B, Kondov G. Radical skin- sparing mastectomy with primary prostetic reconstruction as treatment of early breast cancer: a case report, *Physioacta* Vol. 9- No 2, 2015, 109-117.
- 2. Kondov B**, Milenkovikj Z, Spirovski Z, Popgiorceva D, Stojanovski S, Petrusavska G, Ivkovski Lj, Jovanovski-Srceva M, Kondov G. Application of “sentinel lymph node detection” in axilla in patients surgically treated for early breast cancer, *Physioacta* Vol. 10- No 2, 2016, 53-62.
- 3. Kondov B**, Kondov G, Spirovski Z, Milenkovikj Z, Colanceski R, Petrusavska G, Pesevska M. Prognostic Factors on the Positivity for Metastases of the Axillary Lymph Nodes from Primary Breast Cancer, *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2017 Mar 1;38(1):81-90. doi: 10.1515/prilozi-2017-0011.
- 4. Borislav Kondov**, Rosalinda Isijanovska, Zvonko Milenkovikj, Gordana Petrusavska, Marija Jovanovski-Srceva, Magdalena Bogdanovska-Todorovska, Goran Kondov. Impact of Size of the Tumor, Persistence of Estrogen Receptors, Progesterone Receptors, HER2Neu Receptors and Ki67 Values on Positivity of Axillary Lymph Nodes in Patients with Early Breast Cancer with Clinically Negative Axillary Examination. *Open Access Maced J Med Sci*. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.213>.

Заклучок и предлог

Ас. д-р Борислав Кондов, со своето искуство во научноистражувачката работа, како и со спроведувањето на оваа студија, со објавените научни трудови и научни поглавја ќе даде голем научен придонес во научноистражувачката работа. Преку понатамошен стручен, научен и академски ангажман на кандидатот, наодите и знаењата од дисертацијата можат да бидат пренесени и до колегите кои се заинтересирани за проблематиката што е предмет на докторската дисертација.

Резултатите од оваа докторска дисертација ќе најдат примена во секојдневната клиничка работа и ќе имаат особено влијание во унапредувањето на квалитетот на лекувањето на пациентите со ран малигном на дојката, намалување на трошоците на лекувањето, намалување на компликациите и зголемување на квалитетот на живот на пациентите со малигном на дојката, кој претставува растечки здравствен проблем, еден од најчестите малигноми кај жената.

Идните понатамошни истражувања во оваа област би можеле да се однесуваат на одредување на факторите кои влијаат на позитивитет на жлезди нестражари, со цел

да може дополнително да се намали бројот на пациентите кај кои не би се правела аксиларна лимфаденектомија.

Добиените резултати од студијата која кандидатот ја спровел на Клиниката за торакална и васкуларна хирургија ги оправдуваат претпоставените цели на дисертацијата и ја потврдуваат потребата од понатамошни истражувања во оваа област, со цел унапредување на третманот на пациентите со ран малигном на дојката.

Врз основа на анализата, Рецензентската комисија оценува дека докторската дисертација од кандидатот ас. д-р Борислав Кондов со наслов: *Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР2 позитивност врз позитивитет на „сентинел” лимфна жлезда („жлезда стражар”) кај пациенти со ран малигном на дојка* ги исполнува бараните критериуми и претставува придонес во нучноистражувачката и клиничкомедицинската дејност во Р Македонија. Трудот ги содржи сите елементи на научен труд со јасно дефинирани цели, материјал и методи, детално прикажани и статистички обработени резултати, дискусија и заклучоци кои даваат прецизни одговори на поставените цели.

Рецензентската комисија позитивно ја оценува докторската дисертација *Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР2 позитивност врз позитивитет на „сентинел” лимфна жлезда („жлезда стражар”) кај пациенти со ран малигном на дојка* од ас. д-р Борислав Кондов и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја усвои рецензијата и да му овозможи на кандидатот јавна одбрана на трудот.

Рецензентска комисија

1. Проф. д-р Никола Јанкуловски (претседател), с.р.
2. Проф. д-р Звонко Миленковиќ (ментор), с.р.
3. Проф. д-р Зоран Спиоровски (член), с.р.
4. Проф. д-р Даниела Поп Ѓорчева (член), с.р.
5. Проф. д-р Андреја Арсовски (член), с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „КОМПАРАЦИЈА НА БЕЗБЕДНОСТА И ЕФИКАСНОСТА НА БЕСПОЛИМЕРНИ И ПОЛИМЕРНИ СТЕНТОВИ ОБЛОЖЕНИ СО ЛЕК, ПРИМЕНЕТИ ПРИ ПЕРКУТАНИ КОРОНАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ“ ОД Д-Р ТЕД ТРАЈЧЕСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата редовна IX редовна седница одржана на 20.2.2018 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот д-р Тед Трајчески со наслов „Компарација на безбедноста и ефикасноста на без-полимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при перкутани коронарни интервенции“, во состав: проф. д-р Лазар Лазаров (претседател), проф. д-р Драган Даниловски (ментор), науч.сов. д-р Борјанка Танева, проф. д-р Марија Вавлукис и проф. д-р Сади Беџети.

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 кандидатот д-р Тед Трајчески, со наслов „Компарација на безбедноста и ефикасноста на бесполимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при перкутани коронарни интервенции“, содржи 65 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со единечен проред и големина на букви 12, 215 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 9 глави, со вовед и заклучни согледувања. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Во **воведот** на трудот, изложени се предметот и целите на истражувањето, хипотезата, истражувачките прашања, теоретската рамка и методите на истражувањето. Кандидатот укажува дека со истражувањето на полето на перкутаните коронарни интервенции, особено факторите кои ја условуваат ефикасноста и безбедноста на стентот зависно од полимерот, може да се влијае врз преживувањето на оваа популација.

Првата глава од докторската дисертација е насловена „Еволуција на стент-дизајнот“. Во неа се анализирани основните постулати и дефиниции на артериската коронарна болест. Кандидатот образложува различни видови и дизајни на стентови, како и етиопатогенетски механизми на интеракции помеѓу стентот и внатрешната средина. Заради тоа, актуелно посебен осврт се дава на новиот концепт на разбирање на стент-тромбозата, и нејзината објективна евалуација преку следење на механичките и биолошките ризик фактори кои учествуваат во генезата на овој проблем. Кандидатот ги елаборира првогенерациските и второгенерациските стентови, како и еволуцијата до биоресорптивните стентови. Се задржува на безбедноста на лекувањето, со посебен осврт на крварењето и последиците поврзани со овој ризик.

Во **втората глава** е презентирани мотивот на студијата. Кандидатот нагласува дека на Балканот во рутинската практика се користат најразлични дизајни на стентови. Недостасуваат студии кои ќе ја дообјаснат безбедноста и ефикасноста на стентовите во однос на полимерот како засебен фактор.

Третата глава ги обработува целите на студијата. Тие се јасни, мерливи и произлегуваат од актуелната состојба на лекувањето на пациентите со потреба од коронарна интервенција. Како примарна цел на истражувањето, кандидатот ја нагласува потребата да се процени безбедноста и ефикасноста на стент обложен со лек без полимерен носач, компариран со стент обложен со лек нанесен на полимерен носач при перкутани коронарни интервенции. Дополнително, како секундарни цели ги поставува одредувањето на композитниот скор од мајорни срцеви несакани случувања (Major Adverse Cardiac Events – MACE) и споредба кај двете групи; одредување на стент тромбоза и споредување кај двете групи; споредба на ин-стент рестенозата како детерминанта на ефикасноста кај двата типа стентови, како и следење на крварења, ангина пекторис, срцева слабост и навиките кај целата стентирана популација.

За материјалот и методите на истражувањето, како и осврт на користените статистички тестови, кандидатката се произнесува во **четвртата глава**. Даден е детален осврт на видот на студијата, начинот на вклучување на испитаниците преку јасно детерминирани критериуми за вклучување и исклучување со цел да се избегне бајас во добиените согледувања. Собирањето на податоците е прикажано како систематично, во точно определени временски точки и рамки, земајќи ги предвид природниот тек на болеста, лекувањето и предвидените промени во состојбата кај пациентите. Во истражувањето се вклучени и алатки како прашалници за следење на навиките со

цел да се добијат релевантни информации од овие области соодветни за истражувањето. Пациентите пред започнувањето на студијата се информирани за истражувањето, условите и придобивките и потпишуваат согласност за тоа.

Во **петтата глава**, кандидатот ги прикажува статистичките методи за обработка на податоците. Тие се соодветни на дизајнот на студијата. Одбрани се стандардни дескриптивен и аналитичен приод во компаративните анализи.

Резултатите од истражувањето се систематизирани во **шестата глава**. Анализата е поделена на резултати кои се однесуваат на вредностите од општите податоци за целата испитувана популација, како и клиничкиот проток на пациентите при вклучување во студијата. Споредени се демографските податоци кај пациентите во двете групи поделени според видот на стентот, со особено внимание на ангиографските карактеристики. Обработени се засебно должината на лезијата, присуството на лезии со мал дијаметар, како и повеќесадовната болест. Прикажани се резултатите од социодемографските карактеристики на двете групи и сличноста по пол и возраст. Како ризик-фактори кои може да влијаат врз исходите земени се предвид пушењето, присуството на дијабетес, како и хиперлипидемијата.

Во однос на примарните исходи од следењето до 30 дена, кандидатот презентира резултати соодветно на целите. Примарниот исход MACE го одредил како скор од застапеноста на миокардниот инфаркт (MI), срцевата смрт (CD) и реваскуларизацијата на целниот крвен сад (TVR). Кандидатот истакнува дека застапеноста на MI, CD и TVR не се разликувале во двете групи. MACE композитниот скор во првите 30 дена е претставен со стапка од 5,2% во групата стентирани лезии со стентови без полимер, додека во групата на стентови со полимер од 6,2%. Разликата за MACE не е прикажана како значајна.

Со Cox-пропорционалниот модел и Kaplan-Meier кривата кандидатот ги споредил ризиците за преживување, односно MACE-скорот во двете групи. Ризикот од мајорни срцеви несакани случувања не се разликува во двете групи, односно за стентовите без полимер кандидатот со non-inferiority студија не прикажува разлики за двете групи на стентови. За 9-месечното следење на пациентите во однос на примарниот исход, кандидатот извел и градуелна компаративна анализа на двата стента, вкрстено за секоја поединечна варијабла. Во анализата ги вклучил како ризик-фактори: дијабетес, ST-елевацијата, лезиите на лева предна коронарна артерија, крвните садови со мал дијаметар, долгите лезии и повеќесадовна болест. Изработен е и краен статистички модел, кој за ниту една од варијаблите не покажал статистичка разлика меѓу двата типови на стент, не фаворизирајќи притоа ниту еден од нив во присуство на поединечните ризик-фактори.

Дел од резултатите се однесува на следењето на пациентите во однос на нивните консултации во кардиолошки и некардиолошки установи. Кандидатот востановил дека 30 % од интервенираните пациенти консултирале во кардиолошки установи, од кои во 15 % биле изведени интервентни процедури и хоспитализации. Пациентите кои консултирале

во вонкардиолошки институции биле поттикнати од различни симптоми како дијареја, хипертензија, хипотензија, гастроинтестинално крварење и цереброваскуларен инзулт. Кандидатот систематично ги прикажува резултатите за смртноста во различните институции според областа на интервенциите и засегнатите коморбидитетни состојби. Од особен интерес му се крварењата, што е соодветен и одговара на поставената секундарна цел за безбедноста на двата типа стентови. Кандидатот прикажува висок процент од пациентите (>75%) кои не искусиле никаков вид на крварење, додека во групата на полимерни стентови, 21 % имале некаков вид на крварење, додека од групата на полимерни, тој процент изнесувал 20 %. Застапеноста на различните типови крварење според стандардната дефиниција била подеднаква и тоа во најголем процент се работело за крварења од типот 1 и тоа околу 20 % во двете групи, додека останатите типови биле со многу помала застапеност до 1 %. Кандидатот во табеларна форма ги прикажува различните типови крварења според локализацијата и тежината соодветно на предвидената методологија. Резултатите не укажуваат на разлики во безбедноста на двата вида стентови во однос на крварењата.

Во делот за преваленција и тренд на срцевата слабост и ангина пекторис во текот на следењето, кандидатот се осврнал на навиките на пациентите проценети преку детален анкетен прашалник, кој е претходно наведен во методологијата. Споредени се неколку фактори во две временски точки, и тоа по еден и девет месеци од следењето. Срцевата слабост е споредувана во зависност од стандардната NYHA-класификација, додека присуството и појава на ангина пекторис според ACC-класификацијата. За овие две состојби, како и за пушењето и еректилната дисфункција, кандидатот изложува резултати за целата испитувана популација независно од присуството на стентот.

Кај пациентите кои ја прекинале терапијата со ДАРТ, ризикот од стент-тромбоза се зголемил 4,6 пати, за долгите лезии ризикот се зголемува 1,28 пати. Овие два предиктора како независни, ги исклучуваат останатите-ризик фактори. Во однос на CD/MI исходот, жените се прикажаа како поризични од мажите. Дијабетес и претходниот AIM се причина за еднократно зголемување на ризикот од овој исход. Ангиографските подолги интревенирани лезии, како и повеќесадовната болест доведуваат до појава на CD/MI независно од другите фактори.

Во однос на исходот-потреба од TLR, како најмоќни предиктори се издвоија историја на претходен PCI, CABG, како и интервенции врз крвни садови со помал дијаметар, при повеќесадовна болест и дијабетес. За претходна историја на PCI и CABG, ризикот се зголемува над 1,5 пати.

Во делот предиктивна анализа, прикажани се испитуваните фактори кои можаат да влијаат врз стент-тромбозата кај пациентите со ПКИ, од социодемографски, клинички аспект, коморбидитети и ангиографски параметри. Кандидатот прикажува и засебни

резултати во однос на прекин на двојната антиагрегационата терапија зависно од временската точка на прекилот. Изработил универзитетна и мултиваријантна метода.

Кандидатот, во крајниот мултиваријантен модел, ги издвојува ангиографски подолгите интервенирани лезии, како и повеќесадовната болест за најмоќни предиктори кои доведуваат до појава на CD/MI независно од другите фактори. Во однос на исходот-потреба од TLR, како најмоќни предиктори ги издвојува историјата на претходен PCI, CABG, како и интервенции врз крвни садови со помал дијаметар, при повеќесадовна болест и дијабетес. За претходна историја на PCI и CABG, ризикот се зголемил над 1,5 пати.

Во **Глава 7** разработена е детална дискусија во однос на актуелната достапна литература во однос на подрачјето кое е предмет на истражувањето. Направени се споредби на податоци од регистри и мултицентрични рандомизирани студии од најнов датум. Добиените резултати се анализирани со критички осврт на лимитациите на студијата, како и придобивките од истражувањето. Земен е предвид и проблемот на неможност за глобализација на специфичноста на оваа проблематика, земајќи ги предвид социо-демографските карактеристики и социјалната средина. За секој дел од резултатите, постои осврт на современата литература и резултатите.

Во **Глава 8** прикажани се шест заклучоци, кои се јасни, прецизни и специфични за проблематиката на истражувањата. Заклучоците претставуваат систематичен одговор на целите поставени како темел на студијата. Тие се објективни, како извод од објективните и мерливи резултати.

Литературата е претставена во **Глава 9** и се состои од 215 актуелни референци, соодветни на клиничките достапни релевантни податоци за ефикасноста и безбедноста на стентови со и без полимер кај болни со перкутани коронарни интервенции. Опфатени се литературни податоци за факторите кои го условуваат кардиоваскуларниот морбидитет, студии за патогенезата на стент-тромбозата, како и најсовремените достигнувања на полето на оваа проблематика. Од збирот на студии произлегуваат и неодговорените прашања кои се предмет на истражувањето на овој докторат. Литературата претставува квалитетна база за поставување на овој труд, анализа на резултати и осврт во дискусијата.

Предмет на истражување

Како предмет на овој труд, кандидатот ги избрал безбедноста и ефикасноста на стентови обложени со лек без и со полимер, употребени кај пациенти при перкутана коронарна интервенција.

Значајниот напредок во медицинските истражувања и расположливите комплексни дијагностички процедури и опции за третман резултираат со подолго преживување на пациентите. Во заднината на овој напредок лежи плејада на истражувања и статистички анализи кои ги вклучуваат и компарираат сите можни варијабли со тенденција да се издвојат специфични и влијателни ризик-фактори.

Различниот дизајн на стентови и нивната еволуција носи можност за нови пристапи во лекувањето. Сепак, новите дизајни носат и одредени ризици во однос на ефикасноста и безбедноста, како што е, на пример, полимерниот носач за лекот на стентот. Овој медицински концепт кандидатот го препознава како поле за ново истражување. Заради тоа, посебен осврт дава на новиот концепт на тромбогеност на стентот и неговата објективна евалуација. Како предмет од интерес во истражувањето оправдано се поставени многуте различни фактори кои влијаат врз ефикасноста и безбедноста на стентовите, зависно од географскиот регион, социјалните, етничките и културните обележја.

За правилно дефинирање на ефикасноста и безбедноста на стентовите, кандидатот ги зема предвид и стандардните и пошироко прифатените дефиниции. Како столб на дефинирањето на исход ја зема дефиницијата од Европското здружение за кардиологија и методологијата на Cutlip која го предлага MACE-скорот од застапеноста на миокардниот инфаркт, срцевата смрт и реваскуларизација на целниот крвен сад. Но освен оваа генерална дефиниција, кандидатот му дава на проблемот и специфично препознатлив карактер со оглед на мултифакториелната природа на ризик факторите за кардиоваскуларни настани, кој ја оневозможува неговата универзална нормализација. Во овој труд, земено е предвид дека секоја индивидуа и секоја популација се карактеризираат со своја склоност кон сите евалуирани кардијални настани. Сите тие фактори влијаат во интеракција помеѓу себе, а со тоа и врз преживувањето на пациентите и ефикасноста и безбедноста на стентот. Особено се издвојува интересот на кандидатот за стент-тромбозата.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Како мотив за изработката на овој труд, кандидатот го препознава значењето и актуелноста на проблематиката. По детална обработка на достапната литература, во делот мотив го прикажува недостатокот на научен осврт врз оваа проблематика во средината во која работи и популацијата која ја лекува.

Кандидатот нагласува дека на Балканот во рутинската практика се користат најразлични дизајни на стентови. Недостасуваат студии кои ќе ја дообјаснат безбедноста и ефикасноста на стентовите во однос на полимерот како засебен фактор. Оваа популација се одликува со специфични социјални и културолошки обрасци на однесување. Оттаму и произлегуваат спецификите во однос на ризиците за кардиоваскуларни настани и одговорот на внатрешната средина кон стентот.

Краток опис на применетите методи

Изработената студија користи соодветен дизајн на поставените цели. Таа е клиничка, лонгитудинална, проспективна, рандомизирана и опсервациона, што овозможува адекватен пристап во одбирањето на група, број на испитаници и доволно долго следење на исходите. Испитуваната популација од вкупно вклучени 194 пациенти со потреба од коронарна интервенција е во доволно голем број. Следењето од 9 месеци одговара за добивање на квалитетни и прецизни резултати во однос на поврзаноста на дизајнот на стентот со предвидените исходи. Критериумите за вклучување и исклучување се јасно дефинирани и ги опфаќаат сите фактори кои понатаму се обработени во резултатите: полот, возраста, коморбидитетните состојби, ангиографските карактеристики, навиките. Одбрана е возрасна популација и пациенти со коронарна болест, јасно дефинирана со потреба од стентирање.

Д-р Трајчески правилно постапил и во однос на етичките аспекти на ова истражување. Изготвил соодветен документ за информирана согласност според која студијата добила согласност од Етичката комисија. Пациентите биле соодветно информирани на почетокот на студијата, што резултирало со потпишана информативна согласност.

Во однос на следењето на пациентите, прецизно се дефинирани периодот и прекилот на следење во случај на смртен исход од кардиоваскуларна или друга причина, како и при премин на пациенти во друг кардиоваскуларен центар или консултации во вонкардиолошки установи. Детално е објаснето лекувањето во однос на видот на медикаметозната терапија, честотата и времетраењето. Прикажани се употребените стентови, како и основните ангиографски карактеристики на лезиите, со повеќе параметри. Овој детален опис на спецификите на перкутаната интервентна терапија со стентови укажува за високата стручна и методолошка поставеност на студијата. Оваа студија е квалитетна, исто така, заради вклучувањето на рандомизација претставена со доволно голем и соодветен број на испитаници регрутирани во двете групи. Групите се усогласени по демографски, ангиографски и коморбидитетни карактеристики, со што е овозможена и споредба на безбедноста и ефикасноста токму во однос на полимерот.

Методологијата на процената на следењето опфаќа изработен анкетен прашалник кој е разбирлив, јасно дефиниран за пополнување и од кој можат да се изведат квалитетни информации поврзани со целите и како адекватна методолошка алатка. Употребената алатка е потврден стандарден метод, соодветен на потребите на оваа студија. Јасно е дефинирана динамиката на одредувањето на композитните скорови во две точки, на почеток на студијата, по 3 месеци и по 9 месеци. Информативните анкетни листови и скорирањето се детално и јасно прикажани табеларно. Кандидатот ги евалуира разликите во МАСЕ-скоровите со споредбени аналитички методи, со примена на криви на преживување, како и предиктивна анализа.

Како предиктори на испитуваните исходи, кандидатот ги одбрал, од социодемографските карактеристики, полот, возраста, пушењето и стилот на живот. Од клиничките: дијабетесот, коморбидитетните состојби, хипертензијата и дијабетес. Со анализа на ангиографските податоци се заокружува сликата на ризик-факторите со цел анализата да биде адекватно коригирана и сведена на разликите поради присуството на полимер. Испитуваните фактори се клинички релевантни, мерливи и јасно дефинирани.

Во дефинирањето на параметрите и методологијата на следење, кандидатот применил соодветни мерни скали, поткрепени со литература. Постои осврт на генерално прифатени и со медицина на докази поткрепени и анализирани дефиниции во однос на скорирањето на ангина пекторис, како и NYHA-класификацијата на срцева слабост. Морталитетот е дефиниран како кардиоваскуларен и некардиоваскуларен. Д-р Трајчески се погрижил да бидат опфатени и егзитусите надвор од институцијата или дома и биле побарани дополнителни податоци за поточно дефинирање на исходот.

Во ова истражување е употребена статистичка анализа која е изведена со статистичкиот компјутерски пакет Standard statistical package (SPSS for Windows version 17). Резултатите се соодветно прикажани со дескриптивна статистика. Користени се стандардни тестови за споредба на групи и за релации. За одредување на влијателни фактори врз стент-тромбозата, смртта и инфарктот е користена предиктивна мултипла линеарна регресиона анализа. За статистичка обработка на исходот-кардиоваскуларен морталитет и стент-тромбоза, користена е најсоодветната метода за преживување по Kaplan-Meier. За процена на значењето на полимерот врз морталитетот и преживувањето на стентот е користена стандардна Cox-анализа. Овие анализи се исцрпни во однос на поставените цели и дефинираните испитувани исходи.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од истражувањето се систематизирани во поглавја и ги опфаќаат аспектите на прикажување на целата следена популација со изведена перкутана интервенција со стентирање, како

и засебно за двете групи според присуство на полимер. За следената популација која е фокус на истражувањето, даден е детален преглед на основните демографски карактеристики, социоекономските карактеристики, клиничките и ангиографските варијабли. Посебно се претставени скорираниите вредности за: ангина пекторис, срцева слабост, еректилна дисфункција и пушење.

Податоците што се прикажани за двете групи отсликуваат правилно усогласени групи по пол и возраст, коморбидитети и ангиографски карактеристики, земајќи предвид дека во воведот се јасно посочени ризиците од самиот полимер. Споредбената анализа на скоровите за МАСЕ и стент-тромбоза како одраз на ефикасноста, но и крварењата како одраз на безбедноста, е изведена со коректни статистички тестови и добиени се релевантни податоци.

Предиктивната анализа за ризик-факторите кандидатот ја поделил во две нивоа. Во униваријантните модели, табеларно се прикажани варијаблите од социодемографските, клиничките, коморбидитетните и ангиографските својства, понатаму вклучувајќи ги во мултиваријантен модел од статистички значајни фактори. Земени се предвид и неправилно дистрибуираните варијабли. Со тоа е постигната поголема прецизност во самите резултати, но и во нивното толкување понатаму во дискусијата. Клиничката релевантност и значењето на резултатите кои ги прикажува кандидатот се огледуваат во високата сензитивност на R square-скорот кој објаснува над 40 % од случаите.

Анализата на следењето на исходите на живот е прикажана во две точки, на триесеттиот ден од почетокот на студијата и по 9 месеци. Повеќето публикувани студии, осврнати во воведот, сугерираат потреба од следењето на безбедноста и ефикасноста со осврт на рани и доцни компликации, со цел да се види исходот од тие промени. Кандидатот одбрал период на следење од 9 месеци во одредувањето на скоровите, што е оправдано со оглед на бројот на испитаници и периодот од следење на исходот смртност. Табеларно ги прикажува податоците за целата стентирана популација, како и на двете групи по рандомизацијата. Со тоа се добива правилен приказ на промените на домените на безбедност и ефикасност на стентовите, исклучувајќи ги традиционалните ризик-фактори и воздигнувајќи го фокусот кон полимерот.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Тед Трајчески, со наслов „Компарација на безбедноста и ефикасноста на бесполимерни и полимерни стентови обложени со лек применети при перкутани коронарни интервенции“, претставува истражување во интервентната кардиологија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација ги обработува факторите кои влијаат врз исходите на стентираните пациенти со посебен осврт на присуството на полимерниот носач на лекот. Докторската дисертација на кандидатот д-р Тед Трајчески, со наслов „Компарација на безбедноста и ефикасноста на бесполимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при

перкутани коронарни интервенции“, 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, следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. Автор-и: “Ted Trajcheski, Lulzim Brovina, Valon Asani, Manojloski Goran. Are Polymer Free – Stents better option for Percutaneous Coronary Interventions.”, објавен во: Journal of Macedonian Association of Physiologists and Anthropologists, Vol 10 –No 2, 2016
- [2]. Автор-и: “Ted Trajcheski, Lulzim Brovina, Lada Trajceska. Polymer Free – Stents in regards to Polymer – Bearing Stents for Percutaneous Coronary Artery Lesions Treatment - 9 months comparison. “, објавен во: Journal of Macedonian Association of Physiologists and Anthropologists, Vol 11 –No 2, 2017

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси на кандидатот:

Компаративната студија за ефикасност и безбедност на различните дизајни на стентови укажа на успешно лекување на пациентите со потреба од стент без разлика на дизајнот. Минорните разлики во испитуваните рани и доцни исходи се објективизираат низ проценката на внатрешната средина и карактеристиките на стентот. Со оваа студија прикажана е мултифакториелната причинско-последична поврзаност на исходот односно на тромбогеност на стентот во зависност од: демографски и социоекономски ризик-фактори на популација, ангиографски карактеристики на лезијата, коморбитетни состојби и социо-културни навики. Докажана е улогата на придружните здравствени состојби, како што се нарушувањата на коагулабилноста. Оттаму, и индивидуалните разлики во титрирањето на антитромбоцитната и антикоагулантната терапија, како и потребата со стентот да се одговори најадекватно на индивидуалните карактеристики на крвниот сад, калциумските депозити, тортуозитетите кои треба да се совладаат.

Генералниот заклучок од оваа студија произнесува став дека не е целта да се исфрли еден стент, а да се одбере еден апсолутен стент, напротив, да се одбере стентот кој најадекватно одговара на автентичните околности, односно индивидуален пристап во лекувањето.

Подрачје на примена и ограничувања. Перкутаните коронарни интервенции со употреба на стент остануваат златен стандард во лекувањето на коронарната болест. Различните дизајни, односно карактеристики на стентови се применуваат целисходно на предикцијата на лекарот во однос на должината на периодот на двојната антиагрегациона терапија зависно од факторите на нарушена коагулабилност. Особено се издвојуваат состојбите неоплазми, нарушувањата на хепаталната функција, состојби на хронично воспаление кои произлегуваат од различни автоимуни заболувања или потреба од имуномодулација. Не смее да се занемари и предикцијата за атхерентноста на пациентот кон терапијата, хигиенодиететскиот режим и општата културно социјална определба

Можни понатамошни истражувања дизајнирање и евалуација на стентови без полимерен носач на кои ќе бидат нанесени медикаменти со различна концентрација, динамика на ослободување, како и афинитет кон локалното ткиво; Врз основа на овие истражувања и теоретските математички модели-изноаѓање на најдобар медикамент стент сооднос за поединечни клинички сценарија.

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 кандидатот д-р Тед Трајчески со наслов **Компарација на безбедноста и ефикасноста на бесполимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при перкутани коронарни интервенции.**

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Лазар Лазаров, претседател с.р.
2. Проф. д-р Драган Даниловски, ментор с.р.
3. Науч. сов. д-р Борјанка Танева, член с.р.
4. Проф. д-р Марија Вавлукис, член с.р.
5. Проф. д-р Сади Бецети, член с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „АДЕНОТОНЗИЛОТОМИЈА НАСПРОТИ КЛАСИЧНА ТОНЗИЛОАДЕНОИДЕКТОМИЈА ВО РЕШАВАЊЕ НА ГОРНООПСТРУКТИВНИОТ СИНДРОМ КАЈ ДЕЦА ЕВАЛУИРАНИ СО ПОЛИСОМНОГРАФ“ ОД

Д-Р ВЕСНА ПЕТРЕСКА-ДУКОВСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата VIII редовна седница одржана на 28.12.2017 година, со Одлука бр. 0905-6353/3 од 28.12.2017 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката д-р Весна Петреска –Дуковска со наслов „Аденотонзилотомија наспроти класична тонзилоаденоидектомија во решавање на горноопструктивниот синдром кај деца евалуирани со полисомнограф“, во состав: проф. д-р Марина Давчева -Чакар (претседател), проф. д-р Ацо Димов (ментор), проф. д-р Никола Николовски (член), проф. д-р Ѓорѓи Оровчанец (член) и проф. д-р Андреја Арсовски (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 д-р Весна Петреска–Дуковска, со наслов „Аденотонзилотомија наспроти класична тонзилоаденоидектомија во решавање на горно опструктивниот синдром кај деца евалуирани со полисомнограф“, содржи 94 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 61 библиографска единица, меѓу нив научни трудови и книги.

Трудот е структуриран и систематизиран со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Во воведот на трудот, кандидатката ја дефинира опструктивната ноќна апнеа кај децата како ентитет. Потоа се осврнува на нејзината класификација и инциденца, посочувајќи ги најчестите причини за појава на оваа болест. Во понатамошниот текст на воведот кандидатката детално ги наведува основните анатомски и морфолошки карактеристики на палатиналните тонзили и ждрелниот крајник чија хипертрофија е најзначаен фактор за настанување на опструктивната ноќна апнеа кај децата. Понатаму во текстот е прикажана нивната артериска васкуларизација, венска дренажа и инервација.

Детално е објаснет патофизиолошкиот механизам за настанување на овој синдром како и секвелите кои настануваат како последица, со посебен осврт врз метаболичките, кардиоваскуларните и невропсихолошките секвели.

Прикажани се современите дијагностички методи за дијагностицирање на овој синдром. Покрај класичниот ендоскопски преглед од педијатриски оториноларинголог, прикажана е полисомнографијата како златен стандард за дијагностицирање на синдромот на опструктивната ноќна

апнеа кај децата. Мерењата овозможуваат да се оцени адекватноста на вентилацијата, да се диференцира видот на апнеата, и тоа: опструктивна, централна или мешана апнеа и да се оценат сериозноста и физиолошките последици од абнормалното дишење. Овој современ апарат регистрира неколку параметри, и тоа: кислородна сатурација; волумен / фреквенција на ороназален проток; спирометрија; движење на респираторните мускули; мерење на парцијален притисок на CO₂; ЕКГ-електрокардиограм; ЕЕГ-електроенцефалограм (опционално).

Покрај дефинирање на видот, се дефинира и се класифицира степенот на опструктивната ноќна апнеа на лесна, средна и тешка во зависност од големината на АХИ индексот.

Во оваа целина даден е историјатот за ова заболување, односно пристапот и начинот на лекувањето на СОНА во периодот од почетокот на XX век до денес. Во понатамошниот текст, кандидатката опишува повеќе методи за хируршко решавање на горноопструктивниот синдром кај децата, констатирајќи дека ниту еден ОРЛ хирург не може да истапи со оригинална метода којашто не содржи делови од техниките користени во минатото. Во последно време, подобрите резултати се должат на помодерните технологии, меѓу кои се користење на ласери и модерната анестезиологија.

Во следната глава, кандидатката ги наведува материјалите и методите на докторската теза кадешто е обработен материјалот од извршените операции во Приватната општа болница „Ремедика“– Оддел за оториноларингологија и хирургија на глава и врат во периодот од 2012 до 2016 година. Примерокот се состои од 90 случајно избрани случаи и третирани со ласерска аденотонзилотомија и 90 случаи третирани со класична тонзилоаденоидектомија, односно вкупно 180 операции. Кај сите испитанци беше дијагностициран синдромот на опструктивна ноќна апнеа.

Во истражувањето на кандидатката се вклучени 180 пациенти со синдром на опструктивна ноќна апнеа, и тоа 90 оперирани со ласерска аденотонзилотомија (група I) и 90 оперирани со класична тонзилоаденоидектомија (група II). Возраста на пациентите се движи од 2 години до 6 години. Кај педијатриските пациенти од двете групи

(испитувана и контролна), клиничката дијагноза за горноопструктивен синдром беше поставувана според стандардна усвоена дефиниција за постоење на овој синдром. Кај сите пациенти беше спроведена дијагностичка процедура која се состоеше од задолжителна оториноларинголошка егзаминација и проценка на степенот на хипертрофија на аденотонзиларното ткиво, предоперативен полисомнографски тест, фиберендоскопски преглед, лабораториски наод, педијатриски и анестезиолошки преглед.

Во понатамошниот текст се опишани од страна на кандидатката оперативните техники кои се споредуваат во докторатот. Претставени се 2 графички обработени слики во кои сликовито се претставени оперативните техники. Во ова поглавје кандидатката поставила оригинални фотографии од двете оперативни техники.

Во следната глава кандидатката ги обработува добиените резултати. За оваа студија, кандидатката ги користела податоците од децата оперирани во ПЗУ „Ремедика“ Оддел за оториноларингологија во периодот од 2012 до 2016 година. Бидејќи во студијата кандидатката споредила две хируршки техники за решавање на горноопструктивниот синдром, оперираните деца ги поделила во две групи.

Податоците кандидатката ги прибирала од достапните анамнези, полисомнографски записи, ОРЛ-прегледи, анестезиолошки и педијатриски прегледи, отпусни листи. При собирањето на податоците се водело сметка да се добијат сите достапни податоци. Податоците се внесувани во програмата Excel, а потоа се префрлани во програмата SPSS (Statistical Package for Social Sciences) верзија 22, со којашто е правена анализата.

Анализата е правена преку вадење на проценти, вкрстување на податоци и Т-тест. За секоја од мерените појави најпрвин е вадена процентуална застапеност, а потоа и вкрстување со важните критериуми за секоја од мерените појави. Како важен критериум е потенциран АХИ-индексот (тонзилотомија наспроти тонзилектомија). За да се тестираат разликите помеѓу наведените важни критериуми е користен Т-тест како статистичка постапка. Со Т-тестот, просечните вредности се споредувани на

секоја од појавите за критериумот операција (тонзилотомија наспроти тонсилектомија).

Во наредната глава, кандидатката ја дава дискусијата за докторската теза. По објаснувањето на основните начела во третманот, кандидатката во дискусијата прави поткрепување на тоа дека бројни стручни трудови за третманот на опструктивната ноќна апнеа кај децата укажуваат на поврзаноста помеѓу зголемените палатинални тонзили со поволните резултати кои се постигнуваат со отстранувањето или намалувањето на палатиналните тонзили и фарингеалниот крајник.

Кандидатката укажува дека со тонзилоаденоидектомијата и адентонзилотомијата се куративни методи кога нарушувањето при дишењето во текот на спиењето е предизвикано од оваа патологија и со овие методи постои успех во 70-90%.

Кај правилно избрани случаи, симптомите на ронхопатија (р'чење) и апнеа може да бидат елиминирани дури во 95 %. Кандидатката истакнува дека постои корелација помеѓу големината на палатиналните тонзили и интензитетот на р'чење и честотата на појава на апнеични епизоди, односно колку е поголема хипертрофијата на тонзиларното ткиво, чујното дишење е поинтензивно, а епизодите на апнеа се почести.

Во оваа глава, кандидатката ја споредува промената на АХИ индексот постоперативно кај двете оперативни техники. Просечната вредност на АХИ по третманот на пациентите со тонзилектомија изнесува 4.2 ± 1.6 , а во групата на пациенти со тонзилотомија е понизок и изнесува 4.1 ± 1.5 .

АХИ-просечните вредности по третманот на пациентите во двете групи, индексот е < 5 .

Кандидатката наведува дека кај децата со прекумерна телесна тежина со овие интервенции не се постигнуваат задоволителни резултати. Кај пациентите со телесна тежина над нормала, независно дали е направена тонзилектомија или тонзилотомија, не доаѓа до опаѓање на АХИ, т.е. индексот не паѓа под 5.

Констатира дека намалувањето на болничките денови со парцијалната тонзилектомија се редуцира до 80% наспроти болничкото лекување кај пациентите третирани со класична тонзилектомија. Сите 90 пациенти кај кои е извршена тонзилектомија имале по два дена болнички престој меѓу пациентите со ласерска тонзилотомија, 85 (94,4%) од нив немале ниту еден ден болнички престој, само 5 (5,6%) имале само еден ден болнички престој.

Кај пациентите оперирани со ласерска тонзилотомија кандидатот воочува значајно намалување на постоперативната болка и времето на враќање во нормални животни активности. Времето на диететскиот начин на исхрана кај пациентите третирани со парцијална редукција е скратено скоро за половина од класично оперираните. Наведува дека децата оперирани со ласерска редукција имаат помала постоперативна болка и изискуваат помалку трошење на аналгетици постоперативно. Во рамките на истражувањето анализата покажа дека според ВАС-скалата пост оперативната болка првиот ден кај пациентите со тонзилектомија просечно изнесува 6.4 ± 0.5 , минимум оценета е со 5, а максимум оценета е со 7.

Според ВАС-скалата, постоперативната болка првата недела кај пациентите со тонзилектомија опаѓа просечно на 2.4 ± 0.5 , минимум оценета е со 2, а максимум оценета со 3.

Кај 50-55,6% од пациентите не се регистрира болка со ВАС 2 и кај 40-44,4% се регистрира болка со ВАС 3.

Според ВАС-скалата постоперативната болка првиот ден кај пациентите со тонзилотомија просечно изнесува 2.4 ± 0.5 , минимум оценета е со 2, а максимум оценета е со 3.

Според ВАС-скалата постоперативната болка првата недела кај пациентите со тонзилотомија опаѓа просечно на 0.6 ± 0.5 , минимум оценета со 0, а максимум оценета со 1.

Кај 31-34,4% од пациентите не се регистрира болка(со ВАС е 0) и кај 59-65,6% се регистрира болка со ВАС 1.

Согласно со анализата кандидатката истакнува дека просечното времетраење на хирушкиот зафат кај пациентите со тонзилектомија

изнесува 11.2 ± 2.4 мин. Минимум 6 и максимум 14 мин. Кај пациентите со тонзилотомија е пократко просечното времетраење на хирушкиот зафат и изнесува 7.5 ± 1.4 мин., минимум 5 и максимум 10 мин.

Кандидатката согласно со добиените резултати, истакнува дека значајна разлика постои помеѓу двете методи во однос на интраоперативната загуба на крв. Оперативна загуба на крв се регистрира само кај тонзилектомијата. Просечната интра оперативна загуба на крв кај тонзилектомија изнесува 28.7мл, минимум 25мл и максимум 35.0мл.

Кај тонзилотомијата не се регистрира интраоперативна загуба на крв.

Најзначајни разлики кои се добиени претставуваат степенот на постоперативните компликации, и тоа постоперативното, секундарно крварење кое се јави само во групата на тонзилектомирани пациенти, истакнува кандидатката.

Кај сите 90 пациенти кај кои е извршена ласерска тонзилотомија не се регистрира постоперативно крварење (секундарно).

Кај пациентите со класична тонзилектомија 85(94,4%) од нив немаат постоперативно крварење (секундарно), а кај 5 (5,6%) пациенти се регистрира постоперативно крварење (секундарно).

Во последната глава се дадени заклучоците на кандидатката врз основа на спроведената анализа и обработената серија на 180 деца со горноопструктивен синдром, кои биле третирани во ПЗУ „Ремедика“, во периодот од 2012 до 2016 год. поделени на соодветни две групи, кои се дадени во поглавјето „Клинички материјал“, а врз основа на поставените цели на овој дисертационен труд, презентирани се следниве заклучоци:

Со докторската студија се потврдува хипотезата дека адентонзилотомијата е посупериорна и поприфатлива од класичната тонзилектомија за решавање на синдромот на опструктивна ноќна апнеа. Добиените резултати од истражувањето ја потврдија хипотезата дека хируршката техника ласерска адентонзилотомија е метода на избор во третманот на синдромот на опструктивна ноќна апнеа кај децата.

Овој факт кандидатката го поткрепува со наредните заклучоци:

И со двете оперативни интервенции имаме еднаква успешност на намалување на АХИ-индексот постоперативно. Кај децата со прекумерна телесна тежина со овие интервенции не се постигнуваат задоволителни резултати.

Трендот на оперативното решавање на синдромот на опструктивна ноќна апнеа со аденотонзилотомија е во постојан раст во последните години. На тоа кажуваат јасните придобивки од ласерската тонзилотомија наспроти класичната тонзилектомија во однос на должината на болничкиот престој. Еднодневната хирургија е широко прифатена при различни интервенции, од кои голем број се ласерски. Идејата за воведување на ласерската тонзилотомија како еднодневна хирушка интервенција не е нова и ние не сме први кои почнаа да ја применуваат.

Значајно е намалена постоперативната болка и времето на враќање во нормални животни активности. Времето на диететскиот начин на исхрана кај пациентите третирани со парцијална редукција е скратено скоро за половина од класично оперираните. Согласно со резултатите добиени од нашето истражување значајна разлика постои помеѓу двете методи во однос на интраоперативната загуба на крв. Оперативна загуба на крв се регистрира само кај тонзилектомијата. Кај тонзилотомијата не се регистрира интраоперативна загуба на крв.

Една од најголемите предности претставува ризикот од постоперативните компликации, меѓу кои е доста значајно место зазема постоперативното крварење. Кај пациентите кај кои се реализира ласерска тонзилотомија парцијална редукција на хипертрофираните тонзили не постои можност од крварење. Тоа се должи на фактот дека интервенцијата се прави низ самото тонзиларно ткиво или во потесна смисла на зборот отстрануваме тонзиларно ткиво до непчените лаци. Постои и друг тип на

тонзилотомија, која се нарекува суптотална или интракапсуларна. Тоа значи отстранување на 90 % од тонзиларното ткиво, при што се остава само минимално ткиво на самата капсула. Кај овој тип на тонзилотомија може да се случи постоперативно крварење исклучително ретко бидејќи покрај самата капсула е можно присуство на крвни садови со мал дијаметар.

Во однос на постоперативните компликации како дехидратација, предност повторно и даваме на тонзилотомијата. Пациентите поради помалиот степен на болка поретко одбиваат да пијат течности и ептен ретко во исклучителни случаи може да дојде до дехидратација.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Весна Петреска - Дуковска, со наслов „Аденотонзилотомија наспроти аденотонзилектомија во решавањето на горноопструктивниот синдром кај деца евакуирани со полисомнограф“, претставува интердисциплинарно истражување во областа на педијатриската оториноларингологија. Изработката на темата на оваа докторска дисертација се очекува да ги постигне горенаведените цели и да даде значаен научен придонес во разбирањето на овој ентитет.

Докторската дисертација на кандидатката д-р Весна Петреска-Дуковска, со наслов „Аденотонзилотомија наспроти аденотонзилектомија во решавањето на горно опструктивниот синдром кај деца евакуирани со полисомнограф“, 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]. Автори: Петреска–Дуковска Весна, Димов Ацо, “Adenotonsillotomy versus adenotonsillectomy in management of upper airway obstructive syndrome in children evaluated by polysomnography, објавен во: Journal of Macedonian Association of Physiologist and Anthropologist - Physioacta, 11(3): 29-39, 2017.
- [2]. Автори: Петреска-Дуковска Весна, Димов Ацо, „Management of upper airway obstructive syndrome in children објавен, ММР, Journal of the Macedonian Medical Association: , 71(3): 153-159, 2017.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

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 Весна Петреска-Дуковска, со наслов „Аденотонзилотомија наспроти аденотонзилектомија во решавањето на горноопструктивниот синдром кај деца евалуирани со полисомнограф”.

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Марина Давчева-Чакар, претседател, с.р.
2. Проф. д-р Ацо Димов, ментор, с.р.
3. Проф. д-р Никола Николовски, член,с.р.
4. Проф. д-р Ѓорѓи Оровчанец, член,с.р.
5. Проф. д-р Андреја Арсовски, член,с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ПОЈАВА НА СРЦЕВО ОШТЕТУВАЊЕ КАЈ ТРУДНИЦИ СО ПРЕЕКЛАМПСИЈА/ГЕСТАЦИСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА“ ОД Д-Р ИВО КАЕВ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата IX редовна седница одржана на 20.02.2018 година, а по предлог на Советот на III циклус-докторски студии, студиска програма на медицина, во согласност со Законот за високото образование на Република Македонија, а врз основа на член 63 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија, број 35/08, 103/08, 26/09, 83/09, 99/09, 115/110, 17/11, 51/11, 123/12, 15/13, 24/13, 41/14, 116/14, 130/14, 10/15, 20/15, 98/15, 154/15) и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, во Скопје (Универзитетски гласник бр. 121/09, 188/11, 234/12 и 276/14), формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот д-р Иво Каев со наслов „Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија“, во состав: проф. д-р Марјан Стојовски (претседател), проф. д-р Силвана Јованова (ментор), проф. д-р Гордана Адамова (член), проф. д-р Елизабета Србиновска (член) и проф. д-р Ѓорѓи Бабушку (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 кандидатот д-р Иво Каев, со наслов „Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија“, содржи 122 страница компјутерски обработен текст во фонт Ariel, со 1,5 проред, големина на букви 12, 125 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, дизајн на студија- материјали и методи, статистичка анализа, резултати, дискусија, заклучок и литература. Текстот е збогатен со 18 табели, 12 графикони и 12 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.

Воведот е правилно структуриран и започнува со историјатот на прееклампсија/гестациска хипертензија, од времето на Хипократ (400 пд.н.е), преку испитувањата од страна на Demanet, Lever, Riva Rossi и многу други кои ја опишувале болеста која конечно во денешно време е дефинирана како прееклампсија. Даден е краток епидемиолошки осврт за појавата на заболувањето во светски рамки (5 – 8%) и е наведено дека кај 16 % од смртноста за време на породување во развиените земји се должи на хипертензивни нарушувања во бременоста, а постои и зголемен прематуритет како резултат на хипертензија во бременост. Наведена е поделбата на рана, односно доцна прееклампсија, како и параметрите кои ги карактеризираат двата ентитета. Во понатамошниот дел систематски се

класифицирани сите хипертензивни појави кои се сретнуваат во бременоста :гестациска хипертензија, прееклампсија и еклампсија, хронична хипертензија од било која етиологија , суперпонирана прееклампсија на хронична хипертензија и постпартлана хипертензија и дадено е кратко објаснување за секоја од нив. Во делот за етиологија на заболувањето спомнати се најчестите теории за тоа кој е причината за појавување на прееклампсија : абнормална трофобластна инвазија и плацентарна инвазија , имунолошка лоша адаптација ,мајчина лоша адаптација , генетски фактори , азотен оксид како и оксидативен и ендоплазматски ретикулум стрес. Сите теории се детално објаснети со ставен акцент дека точната етиологија на заболувањето сеуште не е откриена. Значаен осврт е направен и во делот на предикција на ова заболување каде јасно е одбележано дека е почесто кај трудници со возраст на 40 години, дијабет , обезитет , преегсистирачка хипертензија , нулипаратет , историја на тромбофилија , ИВФ бременост , системски лупус , близначка бременост и др. Објаснети се методите за предикција на прееклампсија како што се: доплер на а.утерина , специфични биомаркери и е потенцирано дека сеуште нема ефикасен начин за предвидување на прееклампсија. Во делот на превенција на прееклампсија како поле кое сеуште се истражува најдена е позитивна корелација на употреба на антигарагациона терапија до 16 г.н (ацетилсалицина киселина) како и слабо позитивни резултати со употреба на калциум, витамин Д и омега масни киселини. Во понатамошниот дел од воведот наведена е поделбата на хипертензијата во тек на бременост како лесна и тешка хипртензија, опишан и детално е образложен современиот третман на хипертензија во бременост со табеларен приказ на лекови и дозволените дози во бременост. Посебно се наведени и дел од антихипертензивните лекови кои се тератогени и кои треба да се избегнуваат во бременост, но и во период на доење. Посебен акцент во воведот е ставен на структурните и функционалните промени на срцето кои се сретнуваат во тек на бременост, како при нормална бременост така и во услови на бременост комплицирана со хипертензивни нарушувања. Опишани се основните хемодинамски промени, промените во срцевиот волумен, миокардната функција, како и промените на систолната и дијастолната функција на срцевите комори.

Во **втората глава** на докторската дисертација е опишан **дизајнот на студијата**. Станува збор за проспективна опсервациона студија. Истражувањето е спроведено на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и Универзитетската клиника за кардиологија при Медицинскиот факултет во Скопје и претставува проспективна, рандомизирана, лонгитудинална студија. Студијата е одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе при УКИМ – Медицински факултет во Скопје.

Во **втората глава** се **предметот, мотивот и целите на студијата**. Предмет на истражувањето е анализа на промените на коморната функција на срцето во текот на бременост кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија. Мотивот на студијата произлегува, пред се од потребата за подобра контрола и третман на трудниците со хипертензија, со оглед на фактот дека скоро 10 % од сите бремености се оптоварени со хипертензивни нарушувања во бременоста. Идејата за ова истражување потекнува од потребата за понатамошно следење на трудниците со хипертензија во бременост кои се занамарени по породувањето, а се јавуваат на лекар по 10 години со манифестни знаци за срцево страдање.

Примарна цел на истражувањето е ехокардиографска евалуација на срцевата функција, односно структурни и функционални срцеви промени во тек на бременост и нејзино следење веднаш по породувањето и 6 месеци по завршување на бременоста.

Секундарните цели на истражувањето се јасно дефинирани и вклучуваат: проценка на реверзибилноста на промените и дали тоа влијае на квалитетот на живот; одредување на поврзаноста на БМИ во трудната популација со хипертензивните нарушувања во бременост; дефинирање на поврзаноста на хипертензивните нарушувања во бременост со начинот на породување и појавата на предвремено породување; откривање на влијанието на вредностите на систолниот и дијастолниот

притисок врз израсеноста на срцевите структурни промени; терапевски можности за контрола и регулирање на притисокот, како и потреба од посебен алгоритам и план како овие жени да се следат по породување.

Во **третата глава** на докторската дисертација се опишани **дизајнот на студијата, материјалот и методите**. Станува збор за проспективна опсервациона студија која е одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе при УКИМ – Медицински факултет во Скопје. Истражувањето е спроведено на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и Универзитетската клиника за кардиологија при Медицинскиот факултет во Скопје, и претставува проспективна, рандомизирана, лонгитудинална студија. Според јасно дефинираните инклузиони и ексклузиони критериуми во студијата биле вклучени 81 пациентка- трудници, регрутирни помеѓу 28 и 34 г.н. по претходно потпишана информирана согласност. Пациентките се поделени во две групи: испитувана група, составена од 51 трудница кои ги исполнувале критериумите за прееклампија или за гестациска хипертензија, и контролна група, која ја сочинуваат 30 нормотензивни трудници. При влез во студијата трудниците биле комплетно евалуирани клинички, се извршени и ултразвучни прегледи. По примарната акушерска обработка во рок од 24 часа се упатувани на Клиниката за кардиологија за ехокардиографски преглед. Евалуирано е евентуално постоење на срцево страдање преку присуство на левокоморна хипертрофија, абнормална дијастолна релаксација однос дијастолна дисфункција. Втората контрола го вклучувала завршувањето на раѓањето и анализирани се: начин на породување, APGAR скор, перинатален исход кај мајката и детето, РТМ и присуство на хипертензија. Втората ехокардиографска контрола е изведена на Клиниката за кардиологија во рок од 2 недели по породувањето. Последната контрола, изведена по 6 месеци од породувањето, вклучувала само ехокардиографски преглед на Клиниката за кардиологија.

Во **четвртата глава** е претставена статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето. За статистичка обработка на податоците добиени во текот на истражувањето била направена база на податоци во статистичкиот програм SPSS 21,0. За тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците, користен Shapiro -Wilk's W test. Категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, а за опишување на квантитативните варијабли е користена дескриптивна статистика, (просек, стандардна девијација). За споредување на анализираниите варијабли меѓу испитуваната и контроланата група е користен Student-t-test. За споредба на (0, 1 и 2 контрола) е користен Paired sample test, а за испитување на категориски варијабли користен е χ^2 test. Како статистички сигнификантни се земени вредностите на $p < 0,05$.

Во **петтата глава** на докторската дисертација се прикажани **резултатите од истражувањето**. Во почетокот се претставени демографските податоци за двете групи. Во однос на возраста на пациентките не е најдена статистичка значајност, средна возраст во испитуваната популација изнесуваше 31.31 ± 5.74 , години додека кај контролната група изнесуваше 29.6 ± 4.57 . Од другите демографски податоци од значење е БМИ кој е значајно поголем кај испитуваната група ($31.82 \text{ kg/m}^2 \pm 6.23$) во однос на контролната група (24.66 ± 2.59). Вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок беа 151.75 ± 14.10 и 99.22 ± 11.46 во испитуваната популација од 51 трудница, додека вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок во контролната група од 30 трудници беа 116.33 ± 7.18 и 80.67 ± 5.83 со очекувана сигнификантна разлика ($p < 0.001$). Во однос на лабораториските параметри забележана е статистички значајна разлика во однос на вредностите на албумини, урична киселина (с) и присуство на протеинурина. Вредностите на протеините и албумините, но и на LDH и уричната киселина се директно пропорционални со тежината на заболувањето. Во испитуваната група вредностите на протеинурија изнесуваа од 1.23 ± 1.97 . Во рамки на базичните перинатолошки карактеристики кај пациентките од испитуваната и контролната

група, статистички значајна разлика е забележана во однос на преттерминско или терминско породување. Во испитуваната група, 25 (49%) од трудниците имале предвремено породување (<37 г.н.), додека во контролната група имало само 2 (6%) предвремени породување. ($p < 0.001$). Во однос на начинот на завршување на раѓањето статистички значајна разлика е добиена во двете испитувани групи ($p < 0.002$). Во испитуваната група имало 15 вагинални породувања или вкупно 29,4% од испитаничките, додека со царски рез се породиле 36 трудници или 70,6% од испитуваната популација. Во контролната група спонтано вагинално породување имало кај 20 трудници или 66,7% од трудниците, додека раѓањето оперативно било завршено кај 10 трудници или 33,3% од испитаничките. Статистички значајна разлика добиена е и во АПГАР скорот во двете испитувани групи. Во испитуваната група, во првата минута Апгар скорот бил 7 ± 0.94 , додека во контролната група изнесувал 8 ± 0 . ($p < 0.001$). Апгар скорот во 5. минута во испитуваната група бил 8 ± 0.94 , а во контролната група бил 9 ± 0 ($p < 0.001$). Забележана е значајна поврзаност на предвременото породување со родилната тежина кај новороденчињата. Во испитуваната група, просечната родилна тежина на новороденчињата изнесувала 2543 ± 647 гр споредено со контролната група каде вредноста била 3093 ± 325 гр ($p < 0.001$). Од ехокардиографските параметри анализирани се: ЛВЕДд–лево коморна димензија на крај на дијастола, ЛВЕДс–лево коморна димензија на крај на систола, ЕФ–ејекциона фракција, ФС–фракционо скратување, ДВДб–десна комора во дијастола на база, ЛП–лева преткомора, АОасц–аорта асценденс, МКП–меѓукоморна преграда, ЗСЛК–заден ѕид на лева комора, ЛКМ– левокоморна маса (по Devereux формула). ЛВЕДд во испитуваната група била 48.98 ± 3.73 додека во контролната група била 47.37 ± 2.74 . ($p < 0.04$). ЛВЕДс во испитуваната група била 31.16 ± 3.11 а во контролната група изнесувала 29.13 ± 2.71 . ($p < 0.004$). Ејекционата фракција (ЕФ) во испитуваната група била 64.86 ± 4.27 а во контролната група изнесувала 67.03 ± 4.45 . ($p < 0.03$). Фракционото скратување (ФС) во испитувана популација било 35.51 ± 3.57 споредено со 36.78 ± 7.49 во контролната група ($p < 0.3$). ДВДб вредноста кај испитуваната група била 26.94 ± 3.29 додека кај контролната група изнесувала 26.87 ± 1.83 ($p < 0.9$). Вредностите на ЛП во испитуваната група биле 34.59 ± 3.74 споредено со 31.10 ± 2.55 во контролната, со статистички значајна разлика ($p < 0.001$). Во студијата од интерес биле и вредностите на аорта асценденс (АОасц) кај испитуваната популација вредноста била 30.00 ± 2.65 , а во контролната група изнесувала 28.93 ± 1.57 . ($p < 0.05$). МКП во испитуваната популација изнесувал 11.67 ± 1.03 додека кај контролните нормотензивни трудници вредноста била 10.50 ± 0.68 . ($p < 0.001$). ЗСЛК кај испитуваната популација имал вредност од 9.37 ± 0.94 , додека кај контролната вредноста бил 8.50 ± 0.57 ($p < 0.001$). Вредностите на ЛКМ во испитуваната група биле 190.25 ± 34.63 , а во контролната група биле 156.03 ± 18.11 ($p < 0.001$). На крај во дескриптивниот дел на ехокардиографскиот наод опишано е присуство на лево коморна хипертрофија или ЛК дијастолна дисфункција. Левокоморна хипертрофија е детектирана кај 16 (31,4%) од испитуваната популација на гестациска хипертензија/прееклампсија додека во контролната група на нормотензивни трудници не е забележана ЛК хипертрофија кај ниедна трудница ($p < 0.001$). Дијастолна дисфункција врз основа на анализата на трансмитралниот проток со пулсен доплер и движењето на митрален прстен со ткивен доплер е идентификувана кај 22 (43,1%) трудници од испитуваната популација и само кај една пациентка од контролната група (3,3%), што е статистички значајна разлика ($p < 0.001$). Во однос на изразеноста, кај сите случаи со дијастолна дисфункција идентификуван е лесен степен на ЛК дијастолна дисфункција, односно тип на абнормална релаксација.

Во **шестата глава** на докторската дисертација, во обемната дискусија, кандидатот 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 започнува со епидемиолошки податоци дека трудници со прееклампсија во бременост се со ризик од 2 до 7 пати повеќе од појава на кардиоваскуларни заболувања, дека во Македонија годишно има помеѓу 500 и 800 трудници со хипертензивни нарушувања во бременоста и голем дел од нив не се докрај правилно иследени. По

завршуваето на бременоста, овие трудници исчезнуваат од системот се до моментот кога се јавува манифестно кардиоваскуларно заболување. Со навремен третман и следење можна е и рана превенција. Со помош на неинвазивни методи како што е ехокардиографијата би се овозможило навремена дијагноза кај поголем број од овие трудници, регуларно следење и спроведување на соодветен терапски третман што би превенирал прогресија кон манифестно кардиоваскуларно заболување. Во нашата студија срцевата функција беше систематски следена во текот на целата бременост и 6 месеци постпартално. Во најголем дел од студиите нормализирање на срцевата функција се сретнува 3 месеци постпартално. Како примарна цел на студијата била ехокардиографски следење на срцевата функција кај трудници со хипертензија но и кај нормотензивните трудници. Извршена е споредба на добиените резултати кај контролната група со групата со гестациска хипертензија/прееклампсија, како и споредба на добиените резултати кај испитувана група во временски дефинирани контроли со цел утврдување на влијанието на хипертензијата врз КВ ризик. Во однос на големината на ЛК, изразена преку ЛКдијастолна и систолна димензија, во актуелната студијата најдена е статистички мала разлика меѓу двете испитувани групи што е во согласност со резултатите од другите објавени студии во литературата. Констатирана е статистички значајна разлика на вредностите на ЕФ (ехокардиографскиот параметар на ЛК систолна функција) помеѓу групата трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија и нормотензивната група ($p < 0.005$). Во однос на големината на левата преткомора кандидатот забележал значајна сигнификантност ($p < 0.001$ при влез во студијата) при споредба на двете групи. Трудниците со хипертензивно нарушување имале поголеми димензии на лева преткомора што е во контекст на обсервирана ЛК хипертрофија и ЛК дијастолна дисфункција. Промените биле присутни и при прва и втора контрола ($p < 0.001$). Потврда на овој наод била најдена во неколку студии но бројни други студии не можат да најдат корелација односно значајност во споредбите а дел од студии истото го поврзуваат со краткотрајното страдање кое го има левата предкомора за време на прееклампсија. Меѓукоморната преграда е еден од главните знаци кои одат во прилог на срцеви промени и перзистентни срцеви промени. Во студија кандидатот добил висока сигнификантност од $p < 0.001$ во рамки на споредбата на контролната нормотензивна група и хипертензивната група. Задебелувањето оди во прилог на хроничноста на процесот и неговата висока вредност е сигурен показател за левокоморна хипертрофија и зголемена мускулана маса. Зголемени вредности на меѓукоморна преграда се забележани и во други студии и дебелината на МКП е директно пропорционална со тежината на прееклампсија и гестациската хипертензија како и времетраењето на состојбата. Во однос на ЛКМ во презентираната студија забележани се поголеми вредности во групата трудници со хипертензија, што е статистички значајно се разликувало во однос на нормотензивната популација. Добиените резултати се во согласност со резултатите од литературата и укажуваат на значајни структурни промени на ЛК и ги дефинираат трудниците со ризик за развој на манифестно кардиоваскуларно заболување во иднина. Левокоморната хипертрофија е значаен параметар кој се сретнува при срцево ремоделирање кај трудници со гестациска хипертензија/прееклампсија. Во повеќето студии, ЛКхипертрофија се сретнува почесто кај гестациска хипертензија во споредба со нормотензивни контроли кај трудници во 2 и 3 триместар од бременоста. Во дел од студиите потврда за присуство на ЛКхипертрофија како резултат на гестациска хипертензија не била најдена, покажувајќи дека станува збор за промена која е карактеристична за хронична хипертензија. Промена на ЛК и предкоморниот дијаметар била зголемена кај трудниците со гестациска хипертензија во споредба со контролната група на трудници. Во студија на кандидатот, ЛКхипертрофија е присутна кај 31% од испитаничките со хипертензија на влез во студијата, на првата контрола 18,4%, а на последната контрола беше 18,7%. ЛКремоделирање почесто се сретнува кај гестациска хипертензија/ прееклампсија во споредба со нормотензивни трудници во третиот триместар од бременост во бројни други студии кои како и во оваа студија кои ги сместила во иста група гестациската хипертензија со прееклампсија добиле слични резултати. Срцевата

хипертрофија е најчесто од концентричен тип и се сретнува во претермиски преекламписии и во термински преекламписии. Во текот на следењето на бременоста честопати гестациската хипертензија преминува во прееклампсија. Во такви случаи кај 27% од случаите е идентификувано ЛК абнормално ремоделирање при ехокардиографското следење. Од значаен интерес на студијата е идентификување на ЛКдијастолна дисфункциција. Левокоморна дијастолна дисфункција е дефинирана како неможност на срцето да се наполни со нормален волумен без притоа да дојде до зголемување на притисокот на полнење на комората. ЛК дијастолна функција и левокоморен притисок на полнење се пресметуваа и градираат со помош на стандардни дијагностички алгоритми со препорачани корекции во однос на систолна функција и возраст, како и дополнителни корекции во бременост. Во својата студија кандидатот констатирал дијастолната дисфункција кај 43,1% од испитуваната популација во тек на бременост. Веднаш по породувањето и по 6 месеци забележано е подобрување на ЛКдијастолната функција (на првата контрола дијастолна дисфункција е забележано кај 33,3%, а на последната контрола-по 6 месеци по породувањето кај 18,1% од трудниците со хипертензивни нарушувања. Во оваа студија кај една трудница во контролната група при влез во студијата се најде дијастолна дисфункција која не се сретна на наредните две контроли, и во другите студии кај дел од нормотензивните трудници се појавува дијастолна дисфункција која вообичаено се повлекува 3 месеци по породувањето. Промените кои перзистирааа подолго од една година имаат бројни кардиоваскуларни последици. Во други студии, ремоделирањето се сретнува кај предтермински преекламписии, но не и кај терминските. Дијастолната дисфункција вообичаено се јавува пред систолната дисфункција во еволуцијата на исхемичните/хипертензивни кардиоваскуларни заболувања и е од прогностичко значење во предвидување на долгорочен кардиоваскуларен морбидитет.

Во седмата глава на докторската дисертација, кандидатот ги претставува **заклучните согледувања**, кои се коректно формулирани и ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето. Резултатите од оваа студија наведуваат на заклучок дека хипертензивните заболувања во бременост (гестациска хипертензија и прееклампсија) се ризикфактор за абнормално срцево ремоделирање. Студијата потврдува присуство на ЛКхипертрофија кај 31,4% од трудниците во испитуваната група при влез во студијата, кај 17,6% при прва контрола и кај 18,7% на последната контрола (по 6 месеци). Кај ниедна трудница од контролите не е детектирана ЛКхипертрофија. Дијастолна дисфункција е идентификувана кај 43,1% од трудниците при влез во студијата, кај 33,3% на првата контрола, на последната контрола (6 месеци по породувањето) кај 18,7% од трудниците со прееклампсија/ гестациска хипертензија. Дебелината на меѓукоморната преграда е директно поврзан со појавата на хипертензија во бременост и е индикатор на абнормално срцево ремоделирање. Кај трудниците со гестациска хипертензија/прееклампсија постои зголемена ЛК маса што е тесно поврзана со ЛК хипертрофија која се сретнува кај овие трудници. Структурните и функционални промени на срцето перзистираат кај значаен број на трудници со хипертензивни нарушувања во бременост и можат да бидат индикатор за зголемен КВризик. Поради ова, кандидатот потенцира дека овие трудници се ризичната група кои треба подолготрајно да се мониторираат. БМИ е тесно поврзан со хипертензивните нарушувања во бременоста. Предвремено породување е значајно почесто кај бременостите комплицирани со хипертензија (кај 49%) за разлика од контролите каде има предвремено породување се сретнало само кај 6% од контролната група. Хипертензивни заболувања во бременост се причина за поголем број на царски резови. Во испитуваната хипертензивна група, степенот на царски резови бил 70,6%, додека во контролната група процентот на царски рез бил 33,3%. Воочена е разлика и во однос на АПГАРскорот кај новороденчката популација. Средна вредност на АПГАРскор кај хипертензивните породувања бил 7/8, додека во контролната група бил 8/9. Од лабораториските испитувања, значајни разлики постојат за вредностите на LDH, мочна киселина, албумините, како и појавата на протеинурија. Сите овие вредности се

директно пропорционални со тежината на гестациската хипертензија/пreeклампсија. Ехокардиографијата како неинвазиван метода наоѓа примена во следење на трудниците со гестациска хипертензија/пreeклампсија. Тежината на хипертензијата во бременоста го диктира временскиот распоред кај контролите.

Позитивните наоди на контролите во голема мера влијаеле на терминот на завршување на бременоста со цел превенција на долгорочни секвели. Кај сите трудници кај кои се потврди ЛК хипертрофија/дијастолна дисфункција по потврда на зрелоста на плод се терминирала бременоста. Тоа е една од причините поради која немало компликации од типот на зголемен мајчин и фетален морбидет/морталитет.

Осмата глава од дисертацијата ја прикажува клиничката перспектива и квалитетот на животот на жени со историја за хипертензивни заболувања во бременост. Акушерската историја, т.е. хипертензивните заболувања во бременоста во досегашните студии не се вклучени како варијабла во моделите за предикција на кардиоваскуларни заболувања. Акушерската историја може да помогне во идентификација на жените со висок ризик за кардиоваскуларни заболување во текот на животот и несомнен е бенефит од ран скрининг и раната превенција. Бројни студии покажале дека жените кои знаат дека имаат зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања се повеќе мотивирани да практикуваат здрави навики на живеење. Лекарите честопати забораваат на ментално здравје на пациентите по одреден настан или заболување. Кај трудниците со хипертензивни нарушувања во бременоста проблемот не е во тежината на хипертензијата, туку во последиците на заболувањето, (прием за лекување во интензивна нега или перинатална смрт) за појава на постпартална депресија. Акушерите би требало да бидат свесни за високиот ризик од постпартална депресија по тешка гестациска хипертензија/пreeклампсија посебно за жени со лош перинатален исход. Позитивна историја на хипертензивни заболувања во бременост може да дозволи рана идентификација на жени со ризик од кардиоваскуларни заболувања и да понуди можности за превенција и интервенција. Во сегашни услови, трудници со хипертензивни заболувања во бременоста се испишуваат од болниците без јасна стратегија за кардиоваскуларно следење иако јасен е ризикот за кардиоваскуларни заболувања. Сегашните протоколи не се јасни во советите кога и каков скрининг да се прави кај жени со хипертензија во бременоста.

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 на алгоритам, односно план на следење на бремености со хипертензивни нарушувања во бременоста. Со помош на ехокардиографско следење на срцевата функција кај клинички асимптоматски трудници во редовни интервали може да се овозможи детекција на почетни морфолошки и функционални промени на срцето, што би иницирало преземање на соодветни превентивни мерки за намалување на кардиоваскуларниот ризик, односно појава на манифестно кардиоваскуларно заболување кај женската популација. Во Македонија досега за првпат е направено вакво испитување. Лесната апликабилност на ехокардиографијата може да ја направи достапна и употреблива во секоја болница во државата.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата.

Ехокардиографија во бременост се изведува поретко во тек на бременоста и се прави во клинички центри каде има присутни искусни акушери и кардиолози. За првпат кај нас систематски се

следени повеќе трудници пред породувањето, по породувањето и 6 месеци по завршување на раѓањето. Причините се различни, но најголемата причина е недостаток на соработка помеѓу повеќе специјалности кои би ја третирале хипертензијата сеопфатно, наместо секоја специјалност поединечно.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Гестациска хипертензија и прееклампија се асоцираат со мајчин и фетален морбидитет и се водечка причина за мајчина смртност. Обете хипертензивни нарушувања во бременоста влијаат на структурата и функцијата на срцето. Оваа студија покажа дека за време на бременост, но и постпартално постојат промени на срцевата функција како резултат на хипертензија во бременост. Зголемена ЛКмаса (хипертрофија), дијастолна дисфункција како и абнормална релаксација на срцевиот мускул беа главни промени на срцето. Кај трудници со прееклампија, дијастолна дисфункција, зголемена периферна васкуларна резистенција и ремоделирање на левата комора корелираат со тежината на прееклампијата и се корисен клинички индикатор за лош перинатален исход и долгорочно, за нарушено кардиоваскуларното здравје. Ехокардиографијата како метода за визуелизација има потенцијал да ги идентификува и селектира трудниците преку техника која е неинвазивна и безбедна за мајката и плодот. Потребни се понатамошни студии за долгорочно следење на пациентките со гестациска хипертензија/прееклампија во постпарталниот период со цел превенција на кардиоваскуларни заболувања.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот д-р Иво Каев, со наслов „Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампија/гестациска хипертензија“, претставува истражување во областа на акушерството и кардиологијата, поконкретно во областа на хипертензија која се јавува во бременоста. Хипертензијата во бременоста е многу честа појава. Мотивот на докторскиот труд е овие жени да не бидат заборавени во системот со оглед на фактот што станува збор за млада популација со значајно зголемен ризик за појава на кардиоваскуларни заболувања. Кај оваа ризична група на трудници неопходен е мултидисциплинарен пристап и редовно ехокардиографско следење за рано идентификување на структурните и функционалните срцеви нарушувања што би се овозможило навремено преземање на соодветни превентивни мерки и интервенции за спречување на појава на кардиоваскуларни манифестации. Во светот веќе има алгоритми за следење на жени кои во бременост имале рана прееклампија (најризичната група). Во Република Македонија, овие испитувања се новост и добар начин за соработка. Манифестација на кардиоваскуларни заболувања се сретнува порано кај жени со хипертензивни заболувања во бременоста: околу 6-8 години порано во споредба со контролите. Бременоста предизвикува екстензивна адаптација на циркулаторниот систем, вклучувајќи големи промени во срцевата и гломеруларната функција. Позитивна историја на хипертензивни заболувања во бременост може да дозволи рана идентификација на жени со ризик од кардиоваскуларни заболувања и да понуди можности за превенција и интервенција. Во сегашни услови, трудници со хипертензивни заболувања во бременоста се испишуваат од болниците без јасна стратегија за кардиоваскуларно следење иако е јасен ризикот за појава на кардиоваскуларни заболувања во иднина. Со помош на оваа дисертација би можело да се изнајде начин како овие жени би се следеле понатаму во животот.

Докторската дисертација на кандидатот д-р Иво Каев, со наслов „Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампија/гестациска хипертензија“, според мислењето на Комисијата за оценка, ги исполнува основните услови и стандарди за изработен 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, следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. Kjaev I , Jovanova S, Miceva I, Karadjova D, Spasova R „Usefulness of echocardiography in detecting heart abnormalities in pregnancies with preeclampsia/gestational hypertension “, Physioacta 2017; Vol.11-No2: 79-87.
- [2]. Kjaev I, Jovanova S , Karadjova D, Daneva A , Spasova R, Tanturovski M, . „Maternal obesity as a predictor of unfavorable pregnancy outcome“, Мак Мед Преглед 2017; 71(3): 174-179.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Научниот придонес на оваа докторска дисертација е во етаблирање на протокол за евалуација на срцевата функција кај жени со хипертензивни нарушувања на бременост со ехокардиографско следење и навремено откривање на срцеви промени, пред да станат манифестни. Левокоморната хипертрофија и/или левокоморната дијастолна дисфункција се добар индикатор за зголемен ризик од кардиоваскуларани заболувања во блиската иднина затоа е важно нивното рано препознавање. Редовно следење на овие индивидуи, како и спроведување на соодветен хигиено-диетски режим, би го намалил морбидитетот/морталитетот во оваа ризична група.

Докторската дисертација отвора можности за развивање на соработка во следењето на трудници со хипертензивни нарушувања во бременоста помеѓу гинеколозите и кардиолозите.

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 Иво Ќаев** со наслов: **Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампија/гестациска хипертензија.**

КОМИСИЈА

- 1. Проф. д-р Марјан Стојовски, претседател, с.р.**
- 2. Проф. д-р Силвана Јованова, ментор, с.р.**
- 3. Проф. д-р Гордана Адамова, член, с.р.**
- 4. Проф. д-р Елизабета Србиновска, член с.р.**
- 5. Проф. д-р Јорго Бабушку, член, с.р.**

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ПРОГНОСТИЧКА ВАЖНОСТ НА 6-МИНУТЕН ТЕСТ НА ОДЕЊЕ КАЈ ПЕДИЈАТРИСКИ ПАЦИЕНТИ СО ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЈА DUCHENNE И ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА“ ОД АС. Д-Р НАТАЛИЈА АНГЕЛКОВА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата IX редовна седница одржана на 20.2.2018 година, а по предлог на Советот на III циклус - докторски студии, студиска програма на медицина, во согласност со Законот за високото образование на Република Македонија, а врз основа на член 63 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија, број 35/08, 103/08, 26/09, 83/09, 99/09, 115/110, 17/11, 51/11, 123/12, 15/13, 24/13, 41/14, 116/14, 130/14, 10/15, 20/15, 98/15, 154/15) и член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, во Скопје (Универзитетски гласник бр. 121/09, 188/11, 234/12 и 276/14), формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наталија Ангелкова под наслов: „Прогностичка важност на 6 минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза“, во состав: проф. д-р Филип Дума, проф. д-р Мирјана Кочова, проф. д-р Стојка Нацева-Фуштиќ, проф. д-р Гордана Китева-Тренчевска и проф. д-р Милка Здравковска.

Комисијата во наведениот состав детално ја разгледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наталија Ангелкова, со наслов „Прогностичка важност на 6-минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза“, содржи 165 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 97 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, известувања, консензуси и водичи од експертски групи и научни и стручни интернет ресурси.

Трудот е структуриран во 9 поглавја, вклучувајќи вовед, мотив и цели на докторскиот труд, материјал и методи на работа, статистичка анализа, резултати, дискусија, заклучок и литература. Деловите се систематизирани со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на обработката на материјата.

Анализа на трудот

Докторантката одбрала за тема разработка на една функционална дијагностичка метода која е важна за следењето, клиничкиот тек и терапискиот приод, како и прогнозата кај две тешки вродени хронични прогресивни болести кај децата мускулната дистрофија Duchenne (ДМД) и цистичната фиброза (ЦФ).

Вовед

Во воведот, кандидатката дава осврт на хроничните болести во педијатријата кои претставуваат околу 15-18 % од сите болести во детството. Дел од нив имаат извесен степен на попреченост и се генетски условени (мускулна дистрофија, цистична фиброза, метаболички болести). Новите трендови во областа на клиничката генетика, анализата на податоци од генотип-фенотип студиите бараат соодветна и прецизна алатка за проценка на степеност на инвалидитет кај секоја од овие генетски условени болести. Врз база на заклучоците на овие генотип фенотип студии, сè повеќе се надоврзуваат студии за примена на новата генска терапија (во тек се клинички студии кај двете болести - мускулна дистрофија и цистична фиброза).

Во дијагнозата, следењето и лекувањето на овие болести прикажани се и објаснети функционалните тестови кои се во рутинска клиничка употреба како: стрес-тест за одредување на функцијата на кардиоваскуларниот систем, функционални респираторни тестови за квантифицирање на белодробната функција. За пореметувањата во моторната активност опфаќајќи положба во просторот, можност за самостојно одење, но и движења за извршување секојдневни активности, постојат низа тестови од кои 5 тестови се предмет на оваа компаративна студија.

Во воведот е претставен **6 minute walking test (6MWT)** т.е. 6-минутниот тест на одење, кој е воведен и посебно анализиран во оваа студија, бидејќи тој е основа за предвидување на исходот на моторната и/или респираторната функција кај деца со хронични посебно невромускулни и хронични белодробни заболувања. Наведени се досегашните искуства и резултати од спроведениот тест кај здрави индивидуи кои се користат понатаму како референтни за споредба со резултатите добиени од испитуваните пациенти. Опфатени се податоци за популација до 18 години во групи според пол и возраст. Динамичното следење на тестот при дијагнозата, а потоа во текот на еволуцијата на болестите дава можност и за проценка на успехот на применета терапија било стандардна или иновативна. Вака спроведениот тест претставува дел од стандардите за лекување на невромускулни болести на интернационално ниво. Добиените резултати служат како влезни параметри за делегирање на пациенти за новите студии за ген-специфична терапија кај одредени мутации кај ДМД и ЦФ. Одредени параметри од 6 минутниот тест на одење се предуслов за кандидирање на пациентите со ЦФ за белодробна трансплантација.

Во продолжение на воведниот дел обработени се посебно двете болести – прогресивна мускулна дистрофија на Duchenne и цистична фиброза. Прикажана е клиничката слика на ДМД, дијагностичката процедура која се применува во наши услови – лабораториска и неврофизиолошка. Генетската МЛПА – дијагностика, користена и во овој труд, како и понатамошна пролабочена генетска анализа е од особен интерес на нови клинички студии во последниве години во правец на специфични генетски насочени терапии. Проследен е природниот тек на болеста со акцент на примена на мерки за следење исход (outcome measures). Овие мерки се

актуелни во последната декада кога постои значаен напредок во интервенција и лекување на невромускулните болести. Наведени се стандардите за лекување на невромускулни болести според европските експертски здруженија за невромускулни болести кои ги содржат и постапките и тестовите кои се предмет и на ова испитување.

1. Квантифицирање на мускулната сила за идентификација на отстапување од постигањата и предвидување на клиничка прогресија на болеста, проценка на одговор на терапијата посебно на горни и долни екстремитети.
2. Степен на подвижност на одредени зглобови, временски тестови кои овозможуваат проценка на функционалност која е менлива и мерлива во текот на следењето (намален опсег на движења и појава на контрактури кои ги ограничуваат движењата).
3. Лесно мерлива функционалност со временски тестови, се смета дека е најподложна на промени во зависност од прогресијата на болеста – 10 мин. одење и трчање, време да се изведе Gowers-ов тест, 6- минутен тест на одење – тестови релевантни за доцната амбулаторна фаза кај мускулни дистрофии.
4. Проценка на дневни активности дома, на училиште, со или без потреба од адаптација на околината, помош од друго лице, честота на паѓање, можност за самостојност - пишување, служење со компјутер.
5. Специфично изразени моторни функции преку скали за моторна активност Vignos, North Star Ambulatory Assessment, EGEN classification, Hammersmith scale и други.

Следува објаснување на петте функционални тестови кои се предмет на студијата:

Временски тестови: тест на 10 метри одење, тест на 10 метри трчање и 6- минутен тест на одење се информативни за основна моторна функционалност во тек на одредено време.

Временски и функционални тестови: временски Gowers-ов тест и временски функционален Nord Star Ambulatory Assessment се мерки за состојба и активност на одредени групи мускули. Наведени се резултатите од изведени функционални тестови кај здрави машки индивидуи во педијатриска возраст како референтни за споредба со постигањата кај ДМД-пациентите.

Следен е приказот на клиничката слика, лабораториската и потоа молекуларната дијагностика кај цистична фиброза. Наведени се резултатите од изведени функционални тестови кај здрави индивидуи од обата пола кои се понатаму користени како референтни во однос на постигањата на пациентите со ЦФ.

Мотив

Како мотив за изработка на оваа студија кандидатката ја наведува потребата од воведување на функционалните тестови, пред се 6-минутниот тест на одење како контрола на состојбата при лекување кај децата со хронични болести кои до сега не се применувани во Република Македонија. Бројот на интернационални студии со анализа на ваквите функционални тестови е ограничен. Слабењето на самостојното одење и намалувањето на респираторниот капацитет се основните белези на природниот тек на ДМД и ЦФ. Со поставување на дијагнозата и започнување на

хроничниот третман, континуирано следење на прогресијата на симптомите, намалување на моторната активност, намалување на респираторната адаптивност при оптоварување треба да се регистрираат со помош на овие стандардизирани проценки. Ваквото следење би имало влијание врз терапевскиот пристап. Дефинирање на стадиумот на болеста е дел од алгоритмот за вовед на нови третмани и би овозможил делегирање на пациентите за вклучување во новите клинички студии за генска терапија која е ветувачка во зачувување на моторните функции и одложување на дисабилитетот. Бројот на вакви студии е ограничен, а во нашиов регион не постои.

Цели

Кандидатката си ги поставила следниве цели:

1. Да се воведат временските тестови 10 метри одење /трчање, временскиот Gowers тест, 6-минутниот тест на одење и Nord Star Ambulatory Assessment како дел од функционалната проценка и следење кај пациенти со ДМД.
2. Да се направи алгоритам на постапки за стандардизирана функционална проценка и следење на децата со ДМД (биохемиски, временски, функционални, респираторни, кардиолошки).
3. Да се проследи степенот на влошување на перформансите, а со тоа и стадиумот на болеста кај испитаниците со ДМД со помош на временските тестови 10 метри одење /трчање, временскиот Gowers-тест, 6-минутниот тест на одење и Nord Star Ambulatory Assessment лонгитудинално во тек на временски период 1, 2 и 3 години во тек стероидната терапија.
4. Да се направи генотип-фенотип корелација меѓу моторните перформанси на испитаниците во споредба со најдениот молекуларен дефект (делеции, дупликации, точкести мутации).
5. Да се процени степенот на промена на респираторната функција кај пациентите со цистична фиброза при оптеретување со 6 минутниот тест на одење следејќи ја кислородната сатурација, поминатата дистанца и пореметувањето на виталните параметри.
6. Да се направи генотип-фенотип корелација меѓу моторните перформанси и стадиумот на белодробната болест на испитаниците во споредба со најдениот молекуларен дефект кај пациентите со ЦФ
7. Да се воведат 6-минутниот тест на одење во секојдневната практика на следење и лекување на деца со ДМД и ЦФ, со цел да можат да се воведат и кај други пациенти со хронични болести кај кои досега во Република Македонија не се изведувани.

Материјал и методи

Студијата е осмислена како ретроспективно-проспективна, case-control студија, која се одвивала во два посебни дела опфаќајќи 2 посебни групи испитаници според дијагнозата. Обработката на пациентите, прегледите и тестовите се изведувани на Одделот за неврологија и Одделот за цистична фиброза при Универзитетската клиника за детски болести. Биохемиските лабораториски анализи се работени во биохемиската лабораторија при Универзитетската клиника за детски болести, а

генетското детерминирање кај обете групи пациенти е работено во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија при Македонската академија на науките и уметностите.

Група А: пациенти со генетски или биохемиски докажана болест -

A1: 30 пациенти со Duchenne мускулна дистрофија (ДМД) на 5 до 12 години возраст

A2: 30 пациенти со цистична фиброза (ЦФ) на 5 до 18 години возраст

Група Б : Испитаниците од групата Б се регрутирани од здравата популација :

B1: 30 испитаници од машки пол на возраст 5-12 години

B2: 30 испитаници од обата пола на возраст 5-18 години

Испитуваната група А1 пациенти со ДМД е следена во годишни интервали на почетокот на студијата, а потоа последователно 1, 2 и 3 години по првото испитување, со изведување на тест 10 метри одење и трчање, временски Gowers-тест, 6-минутен тест на одење и Nord Star Ambulatory Assessment. Испитаниците од групата А2 со ЦФ се иследувани на почетокот на студијата и 1 година потоа. Кај испитаниците од групата Б, тестот на одење е изведен на почетокот на студијата и една година потоа. Опфатени се испитаници од сите етнички групи кои живеат на територијата на Република Македонија.

Критериумите за вклучување и исклучување на испитаниците во студијата по групи се јасно дефинирани и овозможиле формирање на хомоген примерок според јасната биохемиска и молекуларна потврда на дијагнозата (ДМД и ЦФ); според основните моторни перформанси или респираторната стабилност задоволителни за изведување на тестот (150 метри самостојно одење) и според социјалната зрелост за соработка и изведување на тестот. Сите пациенти со ДМД биле поставени или започнале со терапија со глукокортикоиди од почетокот на студијата. Не биле вклучени во студијата пациенти со веќе тежок стадиум на основната болест (неможност за пешачење самостојно над 150 метри или тежок степен на белодробна болест). Контролните групи здрави испитаници се одбрани според возраст и пол соодветни на испитуваните групи со исклучување на болести или состојби кои би имале влијание на исходот од тестирањата. Дадени се детали за изведување на функционалните тестови, како и оригинални прашалници за регистрирање на резултатите и нивна евалуација.

А) 10-метарскиот тест го одредува времето изразено во секунди за кое пациентот поминува 10 метри со самостојно брзо одење и трчање.

Б) Временскиот Gowers-тест покажува време изразено во секунди на изведување на тестот со подигање од лежечка позиција на под до конечна вертикализација со можна потпора единствено на подлогата или сопственото тело.

В) 6MWT (6 minute walk test) (6-минутен тест на одење) се изведува со мерење на дистанцата во метри која пациентот ќе ја помине за време од 6 минути, одејќи со вообичаена брзина и спретност по обележан коридор долг 25 метри. Пред секој тест извршувани се:

- основни антропометриски мерења (ТТ, ТВ, БМИ);

- витални параметри (пулс, број на респирации и артериска тензија) пред тестот, 1 минута по изведениот тест и 5 минути по изведување на тестот;
- кај пациентите со ЦФ се изврши мерење на пулс, број на респирации и пулс оксиметрија пред тестот, 1 минута по изведениот тест и 5 минути по изведување на тестот;
- North Star Ambulatory Assessment претставува прашалник (<http://www.researchrom.com/masterlist/view/18>) кој содржи 17 елементи за проценка на моторна способност при изведување на одредени движења во лежечка, седечка и стоечка положба. Секој од овие предвидени елементи во тестот се оценува со:

0-неможност за изведување, 1 изведување со модификација или со помош; 2 успешно самостојно изведување. Максимална оцена за сите елементи од овој тест е 34.

Статистичка обработка

Статистичката обработка на податоците од студијата е направена со користење на соодветни статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17.0). Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии е правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии се анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, стандардна грешка). Pearson Chi square test, Yates corrected и Fischer exact тест се користени за утврдување на разликата меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези во двете групи на испитаници. Pearson коефициентот на корелација и Spearman коефициентот на ранг корелација се употребувани за утврдување на асоцијацијата помеѓу консеквентно нумеричките симетрични и нехомогените нумерички статистички серии. За тестирање на значајноста на разликата меѓу одредени анализирани параметри користени се, во зависност од видот и дистрибуцијата на податоците, параметарски Student-ов t-тест (за два независни примероци) и ANOVA (за повеќе независни примероци) како и непараметарски тестови за независни примероци и тоа консеквентно Mann Whitney U тест и Kruskal Wallis test. При анализата на повеќе од две нумерички серии користен е Post hoc – Tukey significant difference (HSD) тест. За анализа на два и повеќе зависни примероци користени се консеквентно Wilcoxon test и Friedman ANOVA тест, а кај симетрични серии t-test за зависни примероци. За утврдување на статистичка значајност користено е ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

Резултати

Во првата испитувана група 30 ДМД пациенти, генотипската класификација на најчести мутации укажа дека најмногубројни со 17 (56,7%) се испитаниците со делеции, следени со 7 (23,3%) кои имаат дупликации и 6 (20%) со точкести мутации. И во двете групи, ДМД и контролната група, 75% од испитаниците биле на возраст од 5-8

години при почетното (нулта) мерење и 6-9 години по една година од почетното мерење.

Антропометриските податоци ТТ, ТВ и БМИ на нулта мерење и потоа при првото мерење по 1 година укажале дека и кај испитуваната и кај контролната група испитаниците бележат нормален раст. Раната возраст имала влијание врз добрите перформанси во тек на тестовите кај обете групи; вклучувајќи ги нормалните варијации кај виталните параметри: пулс, респираторна фреквенција и артериска тензија.

Највисоко ниво на ЦПК (креатин фосфокиназа) имале пациентите со делеции, потоа оние со дупликации и најниско, иако статистички незначајно оние со точкести мутации.

Во групата со ДМД, просечната помината дистанца при 6MWT при нулта мерење изнесув $352,8 \pm 56,9$ потоа таа слабо расте до просечна вредност од $359,1 \pm 72,4$. По 2 години поминатата дистанца, во оваа група опаѓа и изнесува консеквентно $354,3 \pm 92,6$ потоа по 3 години $325,7 \pm 101,5$ метри. Во групата на здрави, просечната помината дистанца при 6MWT при нулта мерење изнесува $457,7 \pm 64,9$ а по една година расте до просечна вредност од $488,2 \pm 69,7$ метри. Пресметани се апсолутни вредности 6MWD (6 minute walking distance) како и процент предвидливи вредности според Geiger.

Во рамките на анализата на промените на вредностите кај 6MWT тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД на две возрасни групи, и тоа: а) < 7 години и б) ≥ 7 години. Поделбата е направена поради блиските потенцијали и перформанси на пациентите според возраста во време на нулта тестирањето и потоа во рана возраст. Споредбата е правена во четири времиња на мерење. При анализата на 6MWT тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД, според иницијално поминатата должина (м), на две групи и тоа: а) $< 350\text{м}$ и б) $\geq 350\text{м}$. Споредбата е правена во четири времиња на мерење.

Добиените вредности на 6MWD кај групата < 7 години, укажуваат на зголемување на просечните вредности на 6MWT по 1 година и 2 години, па нејзино намалување во третата година. Во групата ≥ 7 години, анализата укажа на континуирано намалување на вредностите на базичниот 6MWT во оваа возрасна група во сите четири времиња на мерење.

Согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете групи 6MWT $< 350\text{м}$ и 6MWT $\geq 350\text{м}$ во однос на разликата на просечните вредности на поминатата должина во сите четири мерења ($p < 0,05$). Во групата 6MWT $< 350\text{м}$, анализата укажува на континуирано намалување на поминатата должина при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното намалување на поминатата должина, од нулта до 3 години изнесува $-61,94 \pm 38,1$. Кај испитаниците од групата 6MWT $\geq 350\text{м}$, анализата укажува на континуирано зголемување на поминатата должина при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното зголемување на поминатата должина, од нулта до 3 години изнесува $25,2 \pm 32,1$.

При анализата на временските тестови 10 метри одење и 10 метри трчање во сите анализирани комбинации сигнификантната разлика е во прилог на зголемување на просечното време на одење/трчање со текот на времето (при секое наредно мерење времето е сигнификантно подолго од претходното).

При изведување Nord Star Ambulatory Assessment за $p < 0,05$, согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрасни групи (< 7 години и ≥ 7 години) во однос на разликата на просечните вредности на NSAA во сите четири мерења. Во сите анализирани комбинации, сигнификантната разлика е во прилог на опаѓање на просечната моторна функција со текот на времето (при секое наредно мерење таа е сигнификантно пониска од претходното). За групите < 7 години, анализата укажува на континуирано незначително намалување на моторната функција (NSAA) при секое наредно мерење, при што просечното намалување од нулта до 3 години изнесува $-1,6 \pm 1,7$. Во групата ≥ 7 години, анализата укажа на просечно намалување на вредностите на NSAA од нулта на 1 година за $-0,5 \pm 1,1$, и просечно намалување од втората кон третата година од $-1,7 \pm 1,2$. Во групата 6MWT < 350 м, анализата укажува на континуирано намалување на NSAA (моторните функции) при секое наредно мерење со исклучок во 1 година каде што е забележано мало зголемување споредено со нулта. Во оваа група, просечното намалување на моторните функции, од нулта до 3 години изнесува $-3,89 \pm 1,91$. Кај испитаниците од групата 6MWT ≥ 350 м, анализата исто така укажува на континуирано намалување на NSAA (моторните функции) при секое наредно мерење.

За групите < 7 години, анализата укажува на континуирано растење на просечните вредности на Gowers-тестот при секое наредно мерење, при што просечното зголемување од нулта до 3 години изнесува $3,55 \pm 1,74$. Во групата ≥ 7 години, анализата укажа на континуирано просечно зголемување на вредностите на Gowers тестот од нулта до 3 година за $-5,91 \pm 3,45$.

Во испитуваната група, од вкупно 30 пациенти со ЦФ, 17 (56,7%) се од машки и 13 (43,3%) се од женски пол, во контролната група од 30 здрави испитаници, 13 (43,3%) се од машки и 17 (56,7%) се од женски пол. Според генотип класификацијата на најчести мутации, најмногубројни или застапени со 16 (53,3%) се испитаниците кои се хомозиготи за F508del, следени со 9 (30%) кои се хетерозиготи за F508del и 5 (16,7%) со други мутации. Во групата со ЦФ, просечната помината дистанца при 6MWT во нулта време изнесува $506,6 \pm 79,1$ а по една година таа опаѓа до просечна вредност од $492,9 \pm 71,9$. Во групата на здрави, просечната помината дистанца при 6MWT во нулта време изнесува $516,6 \pm 80,7$ а по една година расте до просечна вредност од $528,8 \pm 71,9$. И во двете времиња на мерење несигнификантно највисок просек на 6MWT, т.е. најдобри перформанси имат другите мутации следено со хомозиготи за F508del и хетерозиготи за F508del. Дескриптивната анализа на двете групи според стадиумот на болеста базиран на висината на FEV% укажа дека и во при првото испитување и по 1 година, испитаниците го задржуваат истиот стадиум и тоа тежок стадиум на болеста 2 (6,67%); 7 (23,3%) умерен стадиум и 21 (70%) благ стадиум на болеста. Во групата со ЦФ просечната вредност на кислородната сатурација во проценти изнесува консеквентно $97,2 \pm 2,2$ v.s $97,8 \pm 1,9$ v.s $97,6 \pm 2$, во трите мерења при 6MWT. Анализата покажува дека кај 50% од пациентите во ЦФ, просечниот број на проценти на кислородна сатурација бил; а) над 98 пред тест б) над 99 по 1 минута и в) над 99 по 5 минути. Во групата со ЦФ по 1 година просечната вредност на кислородната сатурација во проценти пред тест, 1 минута, и 5 минути по тест изнесува консеквентно $97,2 \pm 2,2$ v.s $97,8 \pm 2,0$ v.s $97,6 \pm 2,2$.

Дискусија

Дискусијата претставува критичка споредба на добиените резултати и сознанија од ова испитување со досега објавените слични студии. Толкувајќи ги сличностите и разликите во резултатите се дава приказ на клиничкиот стадиум на болеста кај обете групи испитаници користејќи ги функционалните тестови. Тие, според целите на испитувањето, се воведени и користени по прв пат во ова испитување во наши услови. Во областа на ДМД, најмногу објавени студии за мерки за проценка на исход имаат истражувачките групи за невромускулни заболувања. Резултатите добиени во текот на ова испитување се во согласност со известувањата од литературата каде што се потврдуваат моторните перформанси во рана возраст на ДМД-популацијата како еднакви со оние на здравите испитаници. Вакви се наодите во првите 2 години на следење. Потоа следува периодот на стагнација од една година по што следи опаѓање на моторната активност за разлика од здравите испитаници. Анализата на виталните параметри и антропометриските карактеристики се земаат предвид при толкувањата на резултатите од овие тестови освен поминатата дистанца. Во групата на ДМД со пациенти <7 години утврдена е умерена и слаба корелација помеѓу 6MWT и висината, пулсот и систолниот притисок. Во групата ≥ 7 години согледана е јака корелација помеѓу 6MWT и висината, тежината, БМИ и систолниот притисок; и умерена корелација со дијастолен притисок. Сигнификантна разлика ($p < 0,05$) меѓу вредноста на корелациите помеѓу двете возрасни групи, е утврдена меѓу 6MWT и возраста во прилог на ≥ 7 години, висината ($p = 0,001$) во прилог на ≥ 7 години; тежината ($p = 0,004$) во прилог на ≥ 7 години, и пулсот ($p = 0,009$) во прилог на < 7 години. Дистанцата е изразувана и преку % од предвидената користејќи модели на пресметување кои се општо прифатени и ги земаат и антропометриските податоци во пресметување и предвидување на моторните перформанси. На тој начин добиен е тренд на подобрување, тренд на стагнација, тренд на бавна и тренд на брза детериорација. Во споредба со генотип-феноип студиите кај ДМД-пациентите, најдобри перформанси при функционалните тестови постигнуваат пациентите со точкести мутации, потоа следат дупликациите и делециите, што е случај и со оваа испитувана група.

Во оваа студија, во тек на три години последователно следење се добиени средни вредности на NSAA 27,07...26,73..25,37..23,37, што би значело пад на перформансите за помалку од 1 единица годишно согласно со возраста на пациентите и согласно известувањата за ДМД-испитаници од рана возраст. Сигнификантно просечно продолжено траење на Gowers-тестот: за 0,917 секунди во 1 година, за 1,333 секунди во 2 година, за 2,167 секунди во 3 година е во согласност со известувањата од литературата според возрасни групи.

Перформансите кај пациентите со ЦФ при функционалните тестови се согласни со резултатите од респираторните функционални тестови и во компарација даваат можност за дефинирање на стадиумот на болеста и насоки во правец на третманот. Во ова испитување не е добиена статистички значајна разлика во перформансите според генотипот. Послаби постигања покажуваат пациентите со пониски вредности на FEV1 од почетокот на следењето и една година потоа. Значајни се резултатите кои укажуваат на стабилен тек без прогресија на белодробната болест при примена на стандардните тераписки и физикални мерки.

Заклучоци

Со спроведеното испитување воведени се во секојдневната клиничка практика објективни мерки за проценка и следење на прогресијата на болеста кај ДМД и ЦФ популацијата. Сите 5 временски и функционални тестови се значајни во следењето на невромускулните болести а посебно 6MWT како кај ЦФ така и кај други хронични респираторни, кардиоваскуларни и ревматолошки болести.

ДМД пациентите во рана возраст под 7 години и оние со базична вредност на 6MWT над 350 метри имаат иницијално подобра прогноза за сочувување на моторните перформанси во следните 4 години.

ЦФ пациентите со иницијално FEV₁ над 90% и O₂ сатурација над 96% при оптоварување имат стабилна белодробна болест.

Дефиниран е стадиумот на болеста кај 30 пациенти со ДМД и 30 пациенти со ЦФ кој служи за понатамошно планирање на медикаментозната и на физикалната терапија.

Утврдени се значајните карактеристики на функционалноста кај различните групи генетски мутации кај обете групи испитаници ДМД и ЦФ.

Литература

Цитирани се 97 референци, од понов и најнов датум (главно 2008 до 2018 година), што зборува за актуелноста на обработената тема.

Предмет на истражување

Предмет на истражување во оваа докторска дисертација е квантифицирање на моторните и респираторните перформанси на пациентите со хронични прогресивни заболувања и потребата од интервенција во третманот кај нив според регистрираните перформанси.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Мерките за проценка на исход се дел од меѓународните стандарди за терапија кај пациентите со хронични невромускулни и респираторни заболувања, кои започнуваат со клиничка примена во наши услови при изработката на овој докторски труд.

Краток опис на применетите методи

Во оваа докторска дисертација биле вклучени две испитувани групи: 30 пациенти со ДМД и 30 пациенти со ЦФ, како и две контролни групи здрави испитаници соодветни според пол и возраст. Компарирани се податоците за овие две групи испитаници по однос на антропометриски карактеристики, витални параметри, клинички, лабораториски и генетски аспекти. Пет функционални тестови се лонгитудинално следени кај пациентите со ДМД во тек на примарна проценка - една, две и три години последователен период. Примарна проценка е направена со 6MWT кај ЦФ пациенти, како и една година потоа. Во првата година следење компарирани се постигањата на испитуваните пациенти со здравите индивидуи во две времиња – почетна проценка и една година потоа. Особена вредност на овој труд е што најголемиот број

на воведени и постојни тестови докторантката самостојно ги спровела и ги анализира, што дава гаранција дека тие можат многу бргу да влезат во редовна употреба во клиничката практика.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од ова истражување нумерички изразени ја квантифицираат моторната и респираторната функција на испитаниците во моментот на изведувањето на тестовите. На тој начин се проценува стадиумот на болеста.

При лонгитудиналното следење кај пациентите со ДМД според анализата на добиените резултати од сите 5 функционални тестови постои можност да се предвиди понатамошниот тек на болеста. Врз основа на овие наоди се планира понатамошниот медикаментозен и физикален третман, како и потребата од ортопедски помагала.

Кај пациентите со ЦФ промените на виталните параметри и кислородната сатурација при изведување на 6MWT служат за проценување на актуелната белодробна болест. Споредени овие вредности со измерените вредности на FEV₁ се основа за планирање на понатамошниот третман и се проценува потребата од кислородна поддршка.

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:

Ангелкова Н, Дума Ф, Саболиќ В и др. Компарација на шест минутниот тест на одење кај деца со различни невромускулни болести и здрави деца на возраст од 5 до 14 години. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1):5-10

Ангелкова Н, Шукарова-Ангеловска Е, Кочова М, Дума Ф, Саболиќ В, Манџуковска Х. Важност на 6-минутниот тест на одење во дијагностика на ретка метаболичка миопатија – приказ на случај на карнитин палмитоил трансфераза 2 дефицит. Арх Ј Здравје 2017; 9 (2):xxxx

Оцена на трудот

Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наталија Ангелкова со наслов „Прогностичка важност на 6-минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза“, претставува интердисциплинарно истражување во областа на педијатрија, со примена на стандардизирани физијатриски методи. Преку оваа студија, кандидатката прави обид за стандардизирање на следењето и лекувањето на педијатриските пациенти со хронични прогресивни болести, со примена на мерки за проценка на исход.

Докторската дисертација има клиничка апликативност преку примената на функционалните тестови да се дефинира стадиумот на болеста според што би се планирал терапискиот пристап и динамиката на следење кај овие пациенти.

Докторската дисертација на кандидатката ас. д-р Наталија Ангелкова со наслов „Прогностичка важност на 6-минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза“ е самостоен труд на кандидатката и според мислењето на Комисијата за оценка, ги исполнува условите и стандардите за изработен докторски труд.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси на оваа докторска теза се: лонгитудинално проследени пациенти со хронични болести со примена на актуелни стандардизирани мерки за проценка на исход според интернационални водичи за лекување на хронични прогресивни болести. Овој труд дава опис на природниот тек на болестите, прикажува успех и влијание од применетата терапија и дава прогноза за прогресијата на болеста.

Подрачјето на примена и ограничувањата се: резултатите од оваа теза имаат значајна клиничка вредност во оценката на физичката попреченост и во одлуките за терапискиот пристап кон децата со прогресивна мускулна дистрофија и цистична фиброза, а воведувањето на функционалните тестови ќе доведе до нивна примена и кај други хронични болести.

Можните понатамошни истражувања се: индивидуални истражувања на перформансите кај пациентите со примена на генетски специфични третмани и проценка на исходот од терапијата.

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 ас. д-р Наталија Ангелкова со наслов „Прогностичка важност на 6- минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза“.

20.3.2018

Комисија

1. Проф. д-р Филип Дума с.р.
2. Проф. д-р Мирјана Кочова с.р.
3. Проф. д-р Стојка Нацева-Фуштиќ с.р.
4. Проф. д-р Гордана Китева-Тренчевска с.р.
5. Проф. д-р Милка Здравковска с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „МАРКЕРИ НА ИНФЛАМАЦИЈА, НИВНАТА УЛОГА И ЗНАЧЕЊЕ ВО ЕВАЛУАЦИЈАТА ВО ДИЈАГНОЗАТА, ТЕРАПИЈАТА, ЕВОЛУЦИЈАТА И ПРОГНОЗАТА КАЈ БОЛНИТЕ ОД АСТМА" ОД М-Р ЕЛЕНА ЈОВАНОВСКА ЈАНЕВА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје, на IX редовна седницата, одржана на 20.02.2018 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката м-р д-р Елена Јовановска Јанева со наслов: „Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма“, во состав: проф д-р Горица Брешковска, проф. д-р Магдалена Генадиева Димитрова, проф д-р Дејан Докиќ, проф д-р Бисерка Каева Јовковска и проф. д-р Милка Здравковска.

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

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Доставената докторска дисертација „Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма“ на д-р Елена Јовановска Јанева содржи 204 страници, компјутерски обработен текст со фонт Times New Roman со 1.15 проред и големина на букви 12, со фусноти 0, библиографски единици 237, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 10 глави. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Во **воведот** на трудот, изложени се предметот и целите на истражувањето, хипотезата, истражувачките прашања, теоретската рамка и методите на истражувањето.

Во **првата и втората глава** од докторската дисертација, кандидатката дава детален опис за астмата како актуелен проблем, систематизиран во потпоглавја, анализирајќи ја хронологијата на развојот на клиничко-научните сознанија, епидемиологијата и етиологијата на астмата, детален опис на патофизиологијата и механизмите на имунолошката каскада, клиничката слика на астмата, употребата на различни методи на поставување на прецизна дијагноза, како и актуелните тераписки модалитети кои се во согласност со најновите светски и европски препораки за лекување на астмата.

Кандидатката истакнува дека астмата е светски проблем и едно од најчестите хронични заболувања од кое боледуваат повеќе од 334 милиони луѓе во светот, додека во Македонија таа бројка се движи околу 100000 болни. Нагласува притоа, дека астмата е хетерогена и мултифакториелна болест и дека за нејзина експресија најчесто е потребна интеракцијата помеѓу животната средина, генетскиот фактор како и специфичните фактори на домаќинот. Со детален опис се истакнува и се објаснува секој поединечен фактор од животната средина, генетиката со најразличните гени кои се поврзани со: атопија (продукција на алерген специфични IgE антители), експресија на хиперреактивноста на дишните патишта, фиксираната опструкција, создавањето и излучувањето на специфични медијатори и маркери на инфламација (citoкени, хемокини, фактори на раст и др.), одредување на соодносот помеѓу Т-помагачките лимфоцити: Th1 и Th2 во имуните реакции, причината за забрзаното ремоделирање на дишните патишта и појавата на фиксираната опструкција кај болните од астма. Со посебен акцент се истакнуваат најразличните фенотипови на астмата, како и неопходноста за нивно прецизно дефинирање, поврзување со различните генотипови, кои се одговорни за правилно дијагностицирање, понатамошен третман и прогноза на болеста.

Во понатамошната содржина се истакнува дека астмата е хронично инфламаторно заболување на дишните патишта во кое учествуваат многубројни клетки и клеточни елементи, кои излучуваат повеќе од 100 медијатори, одговорни за промените во дишните патишта и постепено нивно ремоделирање. Како позначајни citoкени се издвојуваат IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF, како и релативно најновите и недоволно истражени IL-25, IL-31, IL-33, произведени од Th2 клетките, кои се одговорни за хроничната еозинофилна инфламација кај астмата и инфламацијата кај другите алергиските заболувања. Додека, пак, Th17 клетките продуцираат IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-22, и IL-26 кои особено се зголемени кај неутрофилната хронична инфламација кај астмата.

Докторантката дава детален опис на различните методите за поставување на дијагнозата, како и современата терапија која се користи во лекувањето на астмата, и сите можни терапевски модалитети кои се употребуваат согласно со најновите препораки на Глобалната иницијатива за астма (Global Initiative for Asthma – GINA, 2018).

Во **третата глава**, докторантката ги образложува **мотивите** за изработка на докторска дисертација кои произлегле од фактот дека астмата е сериозен глобален здравствен проблем и претставува голем предизвик за истражување, особено во полето на патофизиологијата, каде што со употребата на различните терапевски модалитети може ефективно да се третира и супримира хроничната инфламација и многубројните медијатори, **се** со цел спречување на појава на компликациите и ремоделирање на дишните патишта. Кандидатката истакнува дека во Глобалната иницијатива за астма (Global Initiative for Asthma–GINA) од 2015 година за прв пат се воведуваат антихолинергиците како алтернативна или додатна терапија на редовната превентивна терапија кај пациенти со историја на неконтролирана астма со чести егзацербации на болеста и овозможуваат подобра, оптимална или тотална контрола на болеста.

Во **четвртата глава**, **целите** се наброени и поделени на примарни и секундарни. Примарни или главни цели на студијата се:

1. дефинирање на улогата и значењето на медијаторите на инфламацијата IL-17 и IL-33 како нови и недоволно истражени медијатори во дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата на неконтролираната средна презистентна астма;
2. дефинирање на улогата и значењето на комбинираната терапија, инхалирачкиот кортикостероид со долго делувачки бета 2 агонист ICS/LABA во лекувањето на неконтролираната средна презистентна астма по 6 месеци третман;
3. дефинирање на улогата и значењето на анти - холинергиците како алтернативна или додатна терапија на ICS/LABA во лекувањето на неконтролираната средна презистентна астма по 6 месеци третман;
4. дефинирање на улогата и значењето на анти-леукотриените како алтернативна или додатна терапија на ICS/LABA како дополнителна терапија во лекувањето на неконтролираната средна презистентна астма по 6 месеци третман.

СПЕЦИФИЧНИ ЦЕЛИ:

1. одредување на меѓусебната корелација на нивото на IL-17 и IL-33 како и корелацијата со другите маркери на инфламација (еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin и алерголошките кутани тестови) пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма;
2. одредување на меѓусебната корелација на маркерите на инфламација (IL-17 и IL-33, еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin, алерголошките тестови) со параметрите на белодробната функција измерена преку FEV1 пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма;
3. одредување на меѓусебната корелација на маркерите на инфламација: IL-17 и IL-33, еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin, алерголошките тестови и вредностите за Asthma control test (ACT) пред и по терапија кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма;
4. одредување на влијанието на пушењето цигари врз нивото на IL-17 и IL-33 и останатите маркери на инфламација (еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin) и параметрите на белодробната функција измерена преку FEV1 пред и по терапија кај пациентите со неконтролирана средна презистентна астма;

5. одредување на терапискиот ефект на комбинираната терапија (ICS/LABA), антихолинергиците и антилеукотриените додадени кон редовната превентивна комбинирана терапија (ICS/LABA) кај пациенти со неконтролирана средна презистентна астма;
6. одредување на подносливоста на различните тераписки модалитети, проценета врз основа на фреквенцијата на реферираните несакани симптоми кои би можеле да бидат поврзани со нивната примена, според записите во дневникот кој ќе го водат пациентите и преку резултатот од лабораториските анализи;
7. да се утврди врз основа на резултатите од студијата значењето на маркерите на инфламацијата, IL-17 и IL-33 врз евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата на астмата.

Во поглавјето **Материјал и методи (петтата глава)**, докторантката го дефинира дизајнот на своето истражување како проспективна рандомизирана контролирана клиничка студија и ги наведува институтците кои учествуваат во истражувањето. Во овој сегмент од трудот се дефинирани групираноста и бројноста на испитаниците, како и критериумите за нивно вклучување и исклучување во истражувањето. Вкупно биле испитани 106 испитаници, на возраст од 20 до 70 години, амбулатски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија во Скопје. Пациентите биле поделени во четири групи. Трите групи во кои биле вклучени пациентите со астма биле поделени, односно рандомизирани по случаен пат со помош на компјутерски систем QuickCalcs, и биле поставени на различна терапија која ја примале во времетраење од 6 месеци. Во првата група биле вклучени 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на комбинирана терапија ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно. Во втората група биле вклучени 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на комбинирана терапија ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно и вклучен антихолинергик Tiotropium bromide 2,5mcg две инхалации еднаш дневно. Во третата група биле вклучени 28 пациенти со неконтролирана средна презистентна астма поставени на комбинирана терапија ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) два пати по две инхалации дневно и вклучен анти - леукотриен Montelukast 10mg еднаш дневно. Четвртата група се состоела од 22 здрави испитаници и претставувала контролна група. Во ова поглавје, докторантката детално ги образложува критериумите за вклучување и исклучување на испитаниците во истражувањето. Во делот **Методи** ги дефинира сите постапки (анамнезата, физикалниот статус, одредување на вредностите на функционалните белодробни тестови од спирометрија, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, одредување на серумското ниво на IL17, IL33 и вкупните IgE, била земена комплетна лабораторија со CRP, еозинофили и неурофили во периферна размаска, евалуиран е симптом скорот со помош на Asthma control test, АСТ, гасни анализи и ЕКГ на почетокот на студијата и по 6 месеци од лекувањето. Додека само на почетокот од студијата биле анализирани РТГ на бели дробови и синуси, кутани алерголошки тестови, соодветно на тежината на болеста бил направен бронходилататорен и/или бронхопровокационен тест и сите пациенти болни од астма, поставени на терапија, воделе дневник за пројавени симптоми на астма во тек на 6 месеци).

Во **шестата глава**, докторантката ги дефинира **статистичките методи** во обработката и презентацијата на резултатите со употреба на статистичките програми Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17,0. За тестирање на нормалноста на податоците биле користени Shapiro -Wilk'W тестот, како мерките на Skewness и Kurtosis. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативни варијабли со симетрична дистрибуција се прикажани со просек, минимални и максимални вредности, квантитативни варијабли со асиметрична дистрибуција со медијана и интерквартилен ранг. За компарирање на анализираниите варијабли се користени непараметарски (Pearson Chi square test, Fisher exact test, Mann-Whitney test, Wilcoxon Pairs Matched test) и параметарски тестови (Student t-test for independent and dependent samples). Поврзаноста меѓу одредени варијабли беше анализирана со Pearson-овиот коефициент на корелација и Spearman-овиот коефициент на ранк - корелација. Статистичката сигнификантност била дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

Резултатите од докторската дисертација се прикажани во **седмата глава**. Докторантката ги изнесува своите резултати соодветно, следејќи го редоследот на зададените цели постапно, детално и во наративен стил, табеларно и графички прикажани, при што текстот секогаш одлично корелира со резултатите претставени во табелите и графиконите.

Во **првата група** на испитаници, кои биле поставени на терапија со ICS/LABA, резултатите покажале дека вредноста на серумскиот IL-17 и IL-33 биле значајно покачени во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила нивната вредност. Анализирајќи како влијае полот и возраста на пациентот, биле утврдени несигнификатно повисоки вредности на IL-17 и IL-33 кај женскиот пол, додека повозрасните пациенти имале зголемени серумски IL-17, а помладите зголемени серумски IL-33. Во оваа група несигнификатно повисоки вредности на серумскиот IL-17 имале пациенти што пушат, и на почетокот и 6 месеци потоа, додека пациентите кои не пушат цигари имале повисоки вредности на серумски IL-33. Повисоки вредности на серумскиот IL-17 корелирале со пониски вредности на FEV₁, FVC и FEV₁/FVC, додека повисоките вредности на серумски IL-33 корелирале со повисоки вредности на FEV₁, FVC и FEV₁/FVC, додека по 6 месеци третман, намалените вредности на серумскиот IL-17 и IL-33 корелирале со повисоки вредности на FEV₁, FVC и FEV₁/FVC. Во оваа група, на почетокот на студијата пациентите кои имале зголемени вредностите на IL-17 имале зголемени вредности на еозинофили во периферната крв, но корелацијата се покажала како статистички незначајна, додека по 6 месеци терапија со ICS/LABA, корелацијата на IL-17 со Eo била сигнификатно значајна, намалените вредностите на серумскиот IL-17 позитивно корелирале со намалените вредности на еозинофили во периферната крв. Во првата група, сигнификатно беа зголемени вредностите на серумскиот IL-33 кај пациенти со зголемена вредност на вкупниот IgE во серум на почетокот на терапија

Несигнификатна била разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и IL-33 со бројот на неутрофили и вредноста на Ц - реактивниот протеин кај пациентите од првата испитувана група на почетокот и 6 месеци потоа. Разликата на вредностите на серумскиот IL-17 и вредноста на вкупниот IgE во серум се покажала како несигнификатна, на почетокот кај 12 пациенти биле регистрирани зголемени вредности на вкупен IgE и со терапија се намалиле кај 7 од нив. Во првата група било анализирано нивото на витамин Д и било докажано дека пациентите со намалени вредности на витамин Д имаат повисоки вредности на серумскиот IL-17 и IL-33 на почетокот на

студијата, но без статистичка докажана сигнификатност. Алерголошките кутани тестови биле позитивни кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33, но без статистичка докажана сигнификатност, додека несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 имале пациентите со негативен метахолински тест, а повисоки вредности за IL-33 кај пациентите со позитивен метахолински тест. Кај сите пациенти од оваа група, вентолинскиот тест или бронходилататорниот тест бил позитивен. Пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза. Кај 27 пациенти се докажал синуситис и тие пациенти имале повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33. Кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33 се покажало дека имаат помал скор на АСТ-от, сепак со статистички незначајна корелација, а по 6 месеци третман истите пациенти имале поголем скор на АСТ-от. Пациентите кои имале акутна егзацербација во тек на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33, споредено со пациентите без егзацербација, додека пациентите кои имале симптоми на неделно ниво скор 2 на почетокот и по 6 месеци третман имале несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33, споредено со пациентите кои имаа скор 1. Анализирајќи ги вредностите на Ц - реактивниот протеин и неурофилите кај пациентите со акутна егзацербација, не се покажала нивна поврзаност. Во првата група на почетокот на студијата била регистрирана негативна корелација помеѓу серумскиот IL-33 и серумскиот IL-17, додека по 6 - месечен третман корелацијата била незначајна, но позитивна. Терапискиот ефект на комбинираната терапија со ICS/LABA, во период од 6 месеци сигнификатно ја намали вредноста на скорот на АСТ-от, односно сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма. Исто така, терапијата со ICS/LABA, во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила вредноста на вкупниот IgE, еозинофилите и неутрофилите во периферната размаска од почетните вредности. Терапијата со ICS/LABA, во период од 6 месеци, несигнификатно влијаела на вредноста на Ц - реактивниот протеин. Во првата група, терапијата со ICS/LABA, во период од 6 месеци, покажала сигнификатно подобрување на белодробната функција, анализирана преку FEV₁ и FVC - параметрите.

Во **втората група** на испитаници, кои биле поставени на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide, резултатите покажале дека вредноста на серумскиот IL-17 и IL-33 биле значајно покачени во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила само вредноста на серумскиот IL-17. Анализирајќи како влијаат полот и возраста на пациентот, била утврдена несигнификатно повисоки вредности на IL-17 и IL-33 кај женскиот пол на почетокот на студијата, додека по 6 месеци повисоки вредности за двата интерлеукини имале машките испитаници. Во оваа група, повозрасните пациенти имале зголемен серумски IL-17, а помладите зголемен серумски IL-33. Пушењето не се покажало како значаен фактор, кој влијае на вредностите на IL-17 и IL-33 и на почетокот и по 6 месеци од терапија. Повисоки вредности на серумскиот IL-17 и IL-33 корелирале со пониски вредности на FEV₁, FVC и FEV₁/FVC на почетокот на студијата, додека по 6 месеци третман ICS/LABA и Tiotropium bromide, имаше сигнификатно зголемување на FEV₁ и FVC. Во оваа група, вредностите на IL-17 и IL-33 не покажале значајна статистичка корелација со вредностите на еозинофилите, неутрофилите, вредноста на Ц реактивен протеин во периферната крв и вкупниот IgE во серум и нивото на витамин Д, на почетокот и по терапија. Алерголошките кутани тестови биле позитивни кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33, но без статистичка докажана

сигнификатност, додека несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 имале пациентите со негативен метахолински тест, а повисоки вредности за IL-33 кај пациентите со позитивен метахолински тест. Кај сите пациенти од оваа група, вентолинскиот тест или бронходилататорниот тест бил позитивен. Пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33 споредено со пациентите со негативна фамилијарна анамнеза. Во оваа втора група сите 28 пациенти биле со докажан синуситис и тие пациенти имале повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33. Кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33 се покажало дека имаат помал скор на АСТ-от, сепак со статистички незначајна корелација, а по 6 месеци третман истите пациенти имале поголем скор на АСТ-от. Пациентите кои имале две акутни егзацербации во тек на студијата имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33, споредено со пациентите без или со една егзацербација, додека пациентите кои имале симптоми на неделно ниво скор 2 на почетокот и по 6 месеци третман имале несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33, споредено со пациентите кои имаа скор 1. Анализирајќи ги вредностите на Ц - реактивниот протеин и неурофилите кај пациентите со акутна егзацербација, не се покажала нивна поврзаност и во оваа група. На почетокот на студијата била регистрирана позитивна корелација помеѓу серумскиот IL-33 и серумскиот IL-17, додека по 6 месечен третман корелацијата била незначајна но негативна. Терапискиот ефект на комбинираната терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила вредноста на скорот на АСТ-от, односно сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма. Исто така, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила вредноста на вкупниот IgE, еозинофилите и неутрофилите во периферната размаска од почетните вредности. Терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide во период од 6 месеци, несигнификатно влијаело на вредноста на Ц реактивниот протеин. Во втората група, терапијата со ICS/LABA и Tiotropium bromide во период од 6 месеци, покажала сигнификантно подобрување на белодробната функција, анализирана преку FEV₁ и FVC - параметрите.

Во **третата група** на испитаници, кои биле поставени на терапија со ICS/LABA и Montelukast, резултатите покажале дека вредноста на серумскиот IL-17 и IL-33 биле значајно покачени во однос на здравите испитаници и терапијата со ICS/LABA и Montelukast, во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила вредноста на серумскиот IL-17 и IL-33. Анализирајќи како влијае полот и возраста на пациентот, била утврдена несигнификатно повисоки вредности на IL-17 и IL-33 кај женскиот пол на почетокот на студијата, додека по 6 месеци повисоки вредности за IL-33 имале машките испитаници. Во оваа група, повозрасните пациенти имале зголемени серумски вредности за IL-17 и IL-33. Пушењето не се покажало како значаен фактор, но повисоки вредности за IL-17 имале пациентите што пушат, додека повисоки вредности за IL-33 имале пациентите што непушат, на почетокот и по 6 месеци од терапија. Повисоки вредности на серумскиот IL-17 повеќе корелирале со пониски вредности на FEV₁, FVC на почетокот на студијата, отколку со IL-33. По 6 месеци третман ICS/LABA и Montelukast, имало сигнификатно зголемување на FEV₁ и FVC. Во третата група, вредностите на IL-17 и IL-33 не покажале значајна статистичка корелација со вредностите на еозинофилите, неутрофилите, вредноста на Ц реактивен протеин во периферната крв и вкупниот IgE во серум и нивото на витамин Д, на почетокот и по терапија. Алерголошките кутани тестови биле позитивни кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17, но без статистичка докажана сигнификатност, додека статистичка сигнификатност имала кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 и пациентите со позитивен метахолински тест, а повисоки вредности за IL-33 имале пациентите со негативни

кутани и негативен метахолински тест. Кај сите пациенти од оваа група, вентолинскиот тест или бронходилататорниот тест бил позитивен. Пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за астма, имаа несигнификатно повисоки вредности на серумски IL-17 а пониски за IL-33. Во оваа втора група 25 пациенти биле со докажал синуситис и тие пациенти имале повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33. Кај пациентите со повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33 се покажало дека имаат помал скор на АСТ-от, сепак со статистички незначајна корелација, а по 6 месеци третман истите пациенти имале поголем скор на АСТ-от. Вредностите на серумски IL-17 и IL-33, не сигнификатно влијаеле на акутанат егзацербација кај пациентите од оваа група. Пациентите со повисок скор од АСТ имале повисоки вредности на серумски IL-17 и IL-33 од пациентите кои имаа скор 1. Анализирајќи ги вредностите на Ц - реактивниот протеин и неурофилите кај пациентите со акутна егзацербација, не се покажала нивна поврзаност и во оваа група. На почетокот и по 6 месеци третман во оваа група била регистрирана позитивна корелација помеѓу серумскиот IL-33 и серумскиот IL-17, Терапискиот ефект на комбинираната терапија со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, сигнификатно ја намали вредноста на скорот на АСТ-от, односно сите пациенти од оваа група при влез во студијата имале неконтролирана астма, а по 6 месеци добро контролирана астма. Исто така, терапијата со ICS/LABA и Montelukast, во период од 6 месеци, сигнификатно ја намалила вредноста на вкупниот IgE, и еозинофилите во периферната размаска од почетните вредности. Терапијата со ICS/LABA и Montelukast во период од 6 месеци, несигнификатно влијаела на неутрофилите. Во третата група, терапијата со ICS/LABA и Montelukast, во период од 6 месеци, покажала сигнификантно подобрување на белодробната функција, анализирана преку FEV₁ и FVC - параметрите.

На крајот од ова поглавје, исто така детално и јасно се обработени компаративните анализи меѓу групите од кои произлегуваат заклучоците.

Осмата глава е посветена на дискусијата на добиените резултати. Дискусијата ја опфаќа анализата на добиените резултати од научноистражувачката работа презентирани во докторската теза на д-р Елена Јовановска Јанева и критичка споредба со досега објавените слични студии, со аргументирани толкувања за причините за утврдените сличности и разлики.

Во **деветтата глава**, кандидатката ги наведува **заклучоците**, согласно со добиените резултати од спроведеното истражување, и тоа:

1. вредностите на IL-17 беа сигнификатно зголемени во сите три групи на испитаници во однос на контролната група, а третата група се издвои со највисоки вредности на почетокот на студијата и најголемо намалување после 6 месечен третман со ICS/LABA и Tiotropium bromide;
2. вредностите на IL-33 беа сигнификатно зголемени во сите три групи на испитаници, болни од астма, во однос на контролната група, а првата група се издвои со највисоки вредности на почетокот на студијата, и по 6 - месечен третман со ICS/LABA се постигна најголемо намалување;

3. на почетокот на истражувањето пациентите од сите три испитувани групи имаа сигнификатно пониски вредности на FEV₁ во однос на здравите испитаници од контролната група, третата група имаше пониски вредности од сите три групи. По 6 месеци третман, првата група постигна најголемо подобрување на вредноста на FEV₁ за 29% во однос на другите две групи;
4. вредностите на вкупните IgE во серум биле сигнификатно повисоки во сите три групи на испитаници, компарирано со контролната група, првата група се издвои со највисоки вредности. По 6 месеци третман со ICS/LABA и Tiotropium bromide, во втората група се постигнаа најниски вредности во однос на другите две групи;
5. вредностите на АСТ-от кај сите пациенти на почетокот на студијата беа со пониска вредност, во третата група пациентите имале најнизок скор од сите три испитувани групи. По 6 месеци се постигна најдобар скор во втората испитувана група која била на терапија со ICS/LABA и Tiotropium bromide;
6. испитаниците во третата група покажаа дека имаат поголем број на акутни егзацербации и симптомите на неделно ниво со скор 2 во однос на другите две испитувани групи. По 6 месеци терапија со ICS/LABA и Montelukast, се постигна подобра контрола во однос на другите две терапевски опции;
7. вредноста на витамин Д на почетокот на студијата во сите три испитувани групи беше под 20ng/ml, третата група се издвои со најниски вредности.
8. вредноста на еозинофилите во периферната крв во сите три испитувани групи биле сигнификатно зголемени во однос на вредноста од здравите испитаници, а првата група имаше поголеми вредности во однос на другите две групи.
9. вредноста на неутрофилите во периферната крв, како и Ц - реактивниот протеин во сите три испитувани групи, беше сигнификатно зголемена во однос на вредноста од здравите испитаници, а третата група имала поголеми вредности во однос на другите две групи;
10. вредноста на калиум несигнификатно беше променета по 6 месеци третман во ниту една од трите испитувани групи;
11. одредувањето на маркерите на инфламација кај пациентите со астма може да ни ја олеснат дијагнозата, нивното следење особено кај посебните фенотипови на астма може да ни помогне во изборот на терапискиот

модалитет, водејќи се од основната цел - постигнување на добра контрола на болеста со најмала ефикасна терапевска доза и минимализирање на несаканите ефекти од терапијата.

Во десеттата глава, **Литература**, кандидатката цитира 237 релевантни библиографски единици од областа што ја истражува, од странски и од домашни автори.

Предмет на истражување

Предмет на истражување се пациенти болни од астма на возраст од 20 до 70 години, амбулантски и болнички лекувани на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот Центар “Мајка Тереза“ во Скопје кај кои е анализирана улогата и значењето на медијаторите на инфламацијата IL-17 и IL-33 како нови и недоволно истражени медијатори, но и корелациите на останатите маркери на маркери на инфламација (еозинофили, неутрофили, вкупен IgE во серум, CRP, бронходилататорниот тест или неспецифичната хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin и алерголошките кутани тестови), со влијанието на пушењето, корелацијата со белодробната функција, АСТ, кај пациентите со неконтролираната средна презистентна астма. Пациентите биле поделени во три групи, рандомизирани по случаен пат за избор на терапијата која ја примале во тек на 6 месеци. Како терапевски модалитет се користеле: комбиниран препарат ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg); ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) и вклучен анти - холинергик Tiotropium bromide 5mcg и ICS/LABA (beclometasone dipropionate/ formoterol 100/6mcg) и вклучен анти - леукотриен Montelukast 10mg. Четвртата група се состоеше од 22 здрави испитаници и претставува контролна група.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Денес, во светот, се повеќе постои интерес за проучување на серумските цитокини како биомаркери на инфламацијата, одредување на нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнзата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма, што беше и цел на оваа студија.

За жал, студиите кои ги анализираат IL-17 и IL-33, а особено ефектот на анти-астматичната терапија, ICS/LABA, Montelukast и Tiotropium bromid врз IL-17 и IL-33 се лимитирани. Оваа докторска дисертација, иако е со лимитиран број на пациенти, претставува скроман придонес со податоци кои ќе можат да поттикнат нови пообсежни анализи од оваа област.

Краток опис на применетите методи

Кај секој пациент е земена комплетна анамнеза, потоа бил извршен физикален преглед и потоа се пристапило кон изведување на следните постапки и одредување на следниве параметри (на почетокот на студијата и по 6 месеци од третманот):

- одредување на вредностите на функционалните белодробни параметри од спирометријата, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC;
- одредување на IL-17 и IL-33 во серум;
- одредување на вкупни IgE во серум;
- комплетна лабораторија, CRP, еозинофили и неутрофили во периферна размаска;
- витамин Д во серум;
- калиум во серум;
- ЕКГ;
- РТГ на бели дробови и синуси по Hertz, само на почетокот на студијата;
- гасни анализи;
- symptom score евалуиран со Asthma Control Test;
- бронходилататорен тест или одредување на неспецифична хиперреактивност на дишните патишта со Metacholin, само на почетокот на студијата;
- кутани алерголошки тестови, само на почетокот на студијата;
- одредување на влијанието на пушењето врз маркерите на инфламација, врз вредностите на функционалните белодробни параметри;
- водење на дневник за пројавените симптоми на астма (бележење на дневни и ноќни симптоми, употреба на бета 2 агонисти, итна посета кај доктор поради влошување на астмата, примена на системски кортикостероиди, број на хоспитализации) во текот на 6 месеци од терапијата;
- број на акутни егзацербации во тек на 6 месеци од терапијата.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од ова истражување покажале дека пациентите болни од астма имаат зголемени вредности на серумски маркери на инфламација: IL-17 и IL-33, споредено со здравите испитаници. Се претпоставува дека IL-33 е еден од првите медијатори кои се излучуваат на самиот почетокот и ја оркестрира целата имунолошка каскада на болест и истакнувајќи се како атрактивен кандидат за таргетирана терапија и супримирање на хроничната инфламација кај астмата. Исто така, кај пациентите со астма се покажале зголемени вредности на еозинофилите, неутрофилите, вкупниот IgE, и вклучената анти-астматичната терапија со трите различни терапевски опции: ICS/LABA, ICS/LABA и Montelukast и ICS/LABA и Tiotropium bromid сигнификатно ги намалиле вредности на овие медијатори. Пациентите со неконтролирана средна перзистентна астма на почетокот на студијата имале намалени вредности за FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, намален скор на АСТ-от, додека по 6 - месечен третман нивните вредности се статистички

зголемени. Овие резултати само ја потврдуваат потребата од секојдневна употреба на анти - астматичната терапија, ќе се цел супримирање на хроничната инфламација, која може да доведе до ирреверзибилни промени во дишните патишта. Основната цел во лекувањето на овие е болни е постигнување на добра или тотална контрола на болеста и живот без симптоми.

Оценка на трудот

Докторската дисертација на кандидатката м-р д-р Елена Јовановска Јанева, со наслов **МАРКЕРИ НА ИНФЛАМАЦИЈА, НИВНАТА УЛОГА И ЗНАЧЕЊЕ ВО ЕВАЛУАЦИЈАТА ВО ДИЈАГНОЗАТА, ТЕРАПИЈАТА, ЕВОЛУЦИЈАТА И ПРОГНОЗАТА КАЈ БОЛНИТЕ ОД АСТМА**, претставува истражување во пулмологијата за едно од најчестите хронични респираторни заболувања од која во светот боледуваат повеќе од 334 милиони. Изработката на темата на оваа докторска дисертација имаше за цел да се утврди значењето на новите маркери на инфламацијата, IL-17 и IL-33, но и на веќе познатите медијатори (еозинофилите, неутрофилите, вкупниот IgE во серум, CRP), какви меѓусебните корелации постојат помеѓу медијаторите на инфламација и параметрите на белодробната функција, Астма контрол тестот, пушењето цигари бронходилататорниот тест или бронхопровокациониот тест со Metacholin, алерголошките кутани тестови, и како целокупниот процес влијае на евалуацијата, дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата на астмата. Анализирајќи го терапевскиот ефект на комбинираната терапија (ICS/LABA), и антихолинергиците и антилеукотриените додадени кон редовната превентивна комбинирана терапија кај пациентите со неконтролирана средна презистентна астма, докторската дисертација има за цел да утврди кој терапевски модалитет има најголем ефект кај различните фенотипови на астма.

Според Комисијата за оцена, дисертацијата ги исполнува основните услови и стандарди за докторски труд. Докторската дисертација на кандидатката м-р д-р Елена Јовановска Јанева, со наслов **МАРКЕРИ НА ИНФЛАМАЦИЈА, НИВНАТА УЛОГА И ЗНАЧЕЊЕ ВО ЕВАЛУАЦИЈАТА ВО ДИЈАГНОЗАТА, ТЕРАПИЈАТА, ЕВОЛУЦИЈАТА И ПРОГНОЗАТА КАЈ БОЛНИТЕ ОД АСТМА**, 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. Elena Jovanovska Janeva, Angelko Gjorchev, Biserka Kaeva, Gorica Breskovska, Zlatica Goseva, Marija Zdraveska, Deska Dimitrievska, Zoran Arsovski, Sava Pejkovska, Jordan Minov, Dejan Trajkov, Magdalena Genadieva Dimitrova, Beti Zafirova. **ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF IL-33 IN PATIENTS WITH ASTHMA**. *Mak Med Pregled* 2017; 71(1): 50-55.

2. Elena Janeva-Jovanovska, Dejan Dokic, Biserka Jovkovska-Kaeva, Gorica Breskovska, Zlatica Goseva, Jordan Minov, Dejan Trajkov, Magdalena Dimitrova-Genadieva, Beti Zafirovska-Ivanovska. Relationship between Vitamin D, Inflammation and Lung Function In Patients with Severe Uncontrolled Asthma. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2017 Dec 15; 5(7):899-903. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.190>.

Заклучок и преглог

Темата на докторската дисертација: „Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма“ е актуелна, со значајна научна и практична важност, особено во насока на менаџирањето и пристапот кон болните од астма во Р. Македонија.

За среќа, астмата може ефективно да се третира и хроничната инфламација и многубројните медијатори да се супримираат со различните терапевски модалитети. Добиените резултати во оваа докторска дисертација само ја потврдија потребата од секојдневна употреба на анти - астматичната терапија, со цел да се спречат ирверзибилните промени во дишните патишта и да се постигне добра или тотална контрола на болеста, а тоа значи живот без симптоми.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага 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 кандидатката м-р д-р Елена Јовановска Јанева, со наслов **МАРКЕРИ НА ИНФЛАМАЦИЈА, НИВНАТА УЛОГА И ЗНАЧЕЊЕ ВО ЕВАЛУАЦИЈАТА ВО ДИЈАГНОЗАТА, ТЕРАПИЈАТА, ЕВОЛУЦИЈАТА И ПРОГНОЗАТА КАЈ БОЛНИТЕ ОД АСТМА.**

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Горица Брешковска, _____ с.р.
претседател
2. Проф. д-р Магдалена Генадиева Димитрова, _____ с.р.
ментор
3. Проф. д-р Дејан Докиќ, _____ с.р.
член
4. Проф. д-р. Бисерка Ј. Каева, _____ с.р.
член
5. Проф. д-р Милка Здравковска, _____ с.р.
член

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ВОЗРАСТА И КОМОРБИДИТЕТОТ КАКО РИЗИК -ФАКТОРИ ЗА ИСХОДОТ КАЈ ВОЗРАСНАТА ПОПУЛАЦИЈА СО АКУТНО БУБРЕЖНО ОШТЕТУВАЊЕ“

ОД Д-Р ЗВЕЗДАНА ПЕТРОНИЈЕВИЌ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 20.02.2018 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката д-р Звездана Петронијевиќ со наслов „Возраста и коморбидитетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување“, во состав: проф. д-р Гоце Спасовски (претседател), н. сов. д-р Лилјана Тозија (ментор), проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил (член), проф. д-р Ѓулшен Селим (член), проф. д-р Милка Здравковска (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 д-р Звездана Петронијевиќ, со наслов „Возраста коморбидитетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување“, содржи 112 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1 проред и големина на букви 11, со 170 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, книги и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 8 глави, во кои се содржани воведот, целите, материјалот и методите, резултатите на истражувањето и дискусијата на добиените резултати, по што следат заклучни согледувања и листа на библиографски единици. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето и заклучни согледувања.

Во **воведот** на трудот, изложена е теоретската рамка на истражувањето. Кандидатката укажува дека акутното бубрежно оштетување (АБО) е комплексен синдром **дефиниран** како нагло губење на бубрежната функција, кое настанува во тек на часови или денови и води до ретенција на крајните продукти на азотниот метаболизам, дисрегулација на екстрацелуларниот волумен и дисрегулација на електролитната хомеостаза. АБО често се среќава кај возрасната популација, инциденцата на АБО е дури 3-8 пати поголема во популацијата постара од 60 години. Граничната возрасна старост од ≥ 65 години е прифатена како дефиниција за „возрасна популација“ според Светската здравствена организација. Укажано е на демографските проекции со кои се предвидува пораст на населението со возраст ≥ 60 години во периодот до 2030 година за 56%, односно од 901 милион на 1,4 милијарди, а до 2050 година се очекува дуплирање на светската возрасна популација, достигнувајќи речиси 2,1 милијарда. Се потенцира дека со продолжување на животниот век и трендот

на пораст на инциденцата на АБО, овој проблем станува сè порелевантен и растечки, имајќи предвид дека возрасните се најбрзорастечка возрасна група во општата популација.

Од **епидемиолошки аспект**, кандидатката укажува на високиот ризик за развој на АБО кај постарата популација и дека возраста на пациентите кои страдаат од АБО е во пораст. Покрај сознанијата за прогресивен пораст на инцидената на АБО кај возрасната популација споредена со помладата популација на пациенти, укажано е и на бројните сознанија од литературата за значајно повисока рата на интрахоспиталната смртност кај пациенти со АБО компарирано со пациенти без АБО. Нотиран е пораст на стапката на инциденца и на недијализно третираната (НД-АБО) и на дијализно третираната АБО (Д-АБО).

Во делот за механизмите вклучени во процесот на **старењето на бубрегот**, кандидатката укажува на анатомските и физиолошките промени кои го означуваат процесот на стареењето. Структурните промени се однесуваат на губење на реналната маса, на гломеруларната загуба и гломерулосклерозата, намалување на гломеруларната површина и тубуларната големина, зголемена туболуинтерстицијална фиброза и задебелувањето на гломеруларната и тубуларната базална мембрана. Од структурните промени уследни се функционалните нарушувања со намалување на реналниот крвен проток, намалена гломеруларната филтрациона рата (ГФР), намалување на концентрациониот и дилуциониот капацитет, како и намалување на капацитетот за одржување на натриумот. Укажано е на намалувањето на клиренсот на креатинин од 0,75 мл / мин / годишно кај субјекти на возраст од 30-тата година. Даден е осврт и на медијаторите на стареењето, улогата на ренин-ангиотензин системот (РАС), улогата на азотниот оксид (АО) чија синтеза со напредната возраст се намалува, за зголемувањето на оксидативниот стрес (ОС) и взаемното дејство на овие два фактора за ендотелната дисфункција. Претставени се и теориите за механизмите на стареењето, тргнувајќи од теоријата на Harman кај која акумулацијата на слободните радикали на оксидативниот стрес (ОС) е предложена како причина на стареењето. Со митохондријалната теорија на стареење, се истакнува улогата на митохондријалниот оксидативен стрес. Наведена е и улогата на соматското клеточно стареење, кое е објаснето како состојба на застој во растот во кое клетките остануваат метаболно активни, но рефракторни за митогени стимули, како и улогата на скратувањето на теломерите („биолошки часовник“) како главна причина за репликативното стареење.

Во делот за **ризик-факторите за развој на АБО**, кандидатката ги наведува намалениот креатинин клиренс (КрКл) и ГФР како и намалената способност кон регенерација на нефронот како фактори кои заедно придонесуваат за зголемена склоност на возрасните за развој на АБО како одговор на минорни инсулти кои инаку се незначајни кај помладата популација. Укажано е на улогата на коегзистирачките, коморбидни заболувања кои го зголемуваат ризикот од развој на АБО. Објаснета е употребата на скалите на коморбидните болести како корисни во идентификација на субгрупите пациенти со напредната возраст, при што се наведува значајноста на прогностичката корисност на индексот и едноставноста на неговото користење како критериуми при изборот на индексот за процена на коморбидната состојба кај мешаните пациенти. Чарлсоновиот коморбиден индекс (ЧКИ), како метод за предвидување на смртноста базиран на класификација и одредување на тежината на коморбидните состојби, е широко користен за мерење на оптовареноста со коегзистирачки болести. ЧКИ-индексот, кој е користен во студијата, е прикажан табеларно, со објаснување на бодирањето и тежината според релативниот ризик од годишна смртност за секоја содржана коморбидна состојба која е проценувана од 1 до 6. Збирот на резултатите на оценетите состојби го дава вкупниот коморбиден скор. Бидејќи е најдено дека возраста е независен ризик-фактор на смртноста од коморбидните состојби, за пресметка на ефектот на возраста, 1 единица се додава на ЧКИ- скорот за секоја декада од животот над 40-тата година.

Втората глава ги содржи мотивот и целите на испитувањето. Кандидатката наведува дека релативната оскудност на податоците за карактеристиките и факторите на ризик кои придонесуваат за лош исход кај возрасната популација (≥ 65) со акутно бубрежно оштетување, беа мотив за изработка на студијата. Како **цели на студијата** се наведени: 1. утврдување на влијанието на третманот (конзервативен или дијализен) врз крајниот исход кај возрасните пациенти со акутно бубрежно оштетување; 2. процена на прогностичка вредност на Чарлсоновиот коморбиден индекс (ЧКИ) во однос на интрахоспиталната смртност; 3. процена на прогностичката вредност на Чарлсоновиот коморбиден индекс (ЧКИ) во однос на краткорочната смртност, односно смртноста во период на следење до 90 дена од настанот на АБО; 4. идентификација на факторите на ризик кои се асоцирани со АБО и лошиот исход кај возрасната популација; 5. Следење на бубрежната функција и нејзиното опоравување во периодот на 90-дена по настанот на АБО кај преживеаната група возрасни пациенти со АБО.

Во **третата глава** се изнесени Дизајнот, Материјалот и Методот на студијата, во која кандидатот наведува дека студијата е проспективна клиничка, моноцентрична студија во која се вклучени 101 пациент лекувани на Клиниката за нефрологија а кои ги исполнуваа вклучувачките критериуми: да бидат на возраст над 65 и да ги исполнуваат критериумите за АБО пропишани според дефиницијата за акутно бубрежно оштетување на групата за Бубрежна болест-Подобрување на глобалниот исход (KDIGO-Kidney Disease Improving Global Outcomes). Како втор критериум е наведена хоспитализација подолга од 24-часа. Јасно се дефинирани и исклучувачките критериуми кои се однесуваат на трансплантираните пациенти, пациентите со терминален стадиум на хроничната бубрежна болест, како и пациентите со терминален стадиум на малигно заболување.

Во **заклучните** согледувања, кандидатот истакнува дека најпрво испитуваната популација ги исполнила сите барани критериуми според дефиницијата за АБО и дефиницијата за возрасна популација (≥ 65).

Кандидатката натаму наведува дека испитуваната група се состоела од 101 пациент, во која не е нотирана предоминантност на еден од половите, а предоминантна полова застапеност не е регистрирана и при групирање на пациентите во двете возрасни групи, што е делумно во согласност со податоците од литературата. Во однос на болничкиот исход, (10-дневен хоспитален исход) е наведено дека половата и застапеноста по возраст не покажале значајна разлика помеѓу преживеаните и починатите пациенти во тој период. Оптовареноста со истовремено присуство на коморбидни состојби проценувана преку Чарлсоновиот коморбиден индекс (ЧКИ), како и процената само на влијанието на коморбидитетите која е означена како ЧКИ-без возраст (ЧКИ-1), не покажала разлика меѓу преживеаните и починати пациенти со АБО и при тоа најниско пресметаниот ЧКИ-скор изнесувал 3 и бил застапен кај 6 пациенти, а највисокиот ЧКИ, кој изнесувал 13, бил присутен само кај 1 пациент.

Проценетиот ЧКИ-1 скор, во кој е одбиено влијанието на возраста, со најниска вредност од 0, бил застапен кај 4 пациенти, а највисокиот имал вредност 9 и бил застапен само кај еден пациент. Анализата во однос на просечните вредности на ЧКИ скорот и во двете групи пациенти, и кај преживеаните и кај починатите, покажала висока оптовареност со коморбидни состојби. Починатите пациенти почесто имале истовремено присуство на три, и на четири коегзистирачки, коморбидни состојби. Од коморбидните состојби најчесто биле застапени срцевите заболувања, атријалната фибрилација, дијабетес мелитус, пулмолошките заболувања, цереброваскуларни инсулти, деменцијата, а била забележана и повисока преваленца на кардиореналниот синдром.

Кандидатката наведува дека најзастапена причина за АБО била пререналната, и дека анализата на причините за АБО не се покажале како ризик-фактор врз болничкиот исход кај возрасната група пациенти со АБО. Во однос на применетиот третман се покажало дека дијализниот третман имал значајно влијание на болничкиот морталитет и дека со смртен исход завршиле поголемиот број пациенти кои биле дијализно третирани. Од анализираните лабораториски

параметри само хипокалцемијата и приемната хипоалбуминемија се издвоиле како значајни фактори во групата на хоспитално починати пациенти. Се покажало дека и олигуријата/ ануријата е значајно поприсутна во групата хоспитално починати пациенти. Во испитуваната група пациенти, најзастапен бил најтешкиот стадиум (АКИН 3) на акутното бубрежно оштетување.

При испитувањето во однос на краткорочниот исход на возрасните пациенти со АБО, во тек на 90-дневното следење по настанот на АБО, полот и возраста не се издвоиле како значајни фактори врз 90-дневниот исход, но нешто почесто, а сепак несигнификантно е застапена женската популација. Се наведува дека починатите пациенти во тек на 90 дена по поставената дијагноза за АБО имала поголема коморбидна оптовареност проценета преку ЧКИ-скорот од преживеаните пациенти и дека таа застапеност се презентирала со присуство на три и четири коегзистирачки состојби истовремено. Натамошната анализа на присутните придружни болести и нивната поврзаност со 90-дневниот морталитет, потврдило повисока преваленца на срцеви заболувања кај починатите пациенти, а како значајна етиолошка причина за АБО се издвоила сепсата. Починатите и преживеаните пациентите со АБО и истовремено срцеви заболувања не се разликувале во однос на половата структура и возраста, но забележана била побројна застапеност на истовремено присуство на додатни придружни болести, покрај срцевите заболувања, кај починатите пациенти. Како најчесто застапена се издвоила хроничната бубрежна болест. Начинот на третманот не се издвоил како значаен фактор врз 90-дневниот исход кај АБО пациентите со истовремени срцево заболување. Сепак типот на АБО не се покажал како значаен фактор во однос на исходот. Гломеруларната филтрациона рата по исписот била сигнификантно пониска во групата пациенти со срцеви заболувања кои егзитуваа во период од 3 месеци по поставена дијагноза на АБО, компарирано со преживеаните, пресметано по МДРД-формулата.

Но, во однос на севкупниот 90-дневен морталитет, исто како и кај хоспиталниот, хемодијализниот третман е тој кој имал влијание на лошиот исход. Хипокалцемијата, хипоалбуминемијата и олигуријата и овде се покажале како значајни во групата починати пациенти во тек на 90-дневното следење. Во однос на следењето на бубрежната функција во 90-дневниот период е покажано дека полоша бубрежна функција проценета преку пГФР/МДРД била во групата починати пациенти.

Кандидатката при споредба на анализираните параметри помеѓу двете возрасни групи, првата група од 65 до 75 години и втората над 75-годишна возраст, укажува дека и во двете возрасни групи ЧКИ скорот бил висок, присутноста на коморбидитетите била значајна, скоро подеднакво застапена во двете групи, така што разликата во ЧКИ-скорот не влијаела на исходот. Анализата на податоците во однос на застапеноста на поедините коморбидни состојби го издвоила мозочниот удар и деменцијата кај постарата популација, над 75 годишна возраст, како ризик фактор врз исходот на болничкиот морталитет. Пациентите со АБО и мозочен удар кои егзитуваа во тек на хоспитализација, и оние кои биле живи, најчесто имале уште три други придружни болести. Кај оваа група пациенти била нотирани повисоки приемни вредности на уреата и значајна хипоантремија. Кога е анализирана диурезата, добиените резултати покажале дека починатите пациенти со АБО и мозочен удар, имале значајно почесто од преживеаните олигурија на прием. Сите починатите пациенти со возраст над 75 години имале преренална АБО како тип на акутно бубрежно оштетување. Начинот на третманот и кај оваа повозрасна група пациенти, над 75-годишна возраст, се покажал како фактор кој влијаел на болничкиот морталитет.

Приемните вредности на деградационите продукти (ДП) и хематолошките параметри не се издвоиле со значајност како ризик-фактори врз исходот кај двете возрасни групи. Сепак групата на починати пациенти на возраст од 65 до 75 значајно се разликувала во однос на хипернатремијата, хипокалцемијата и високата вредност на ЦРП споредено со групата пациенти над 75 годишна возраст. И кај двете возрасни групи, починатите пациенти во текот на хоспитализацијата имале пониска

диуреза во однос на преживеаните, а исто така и хипоалбуминемијата се издвоила како фактор кој се разликувал помеѓу починатите и преживеаните пациенти.

во анализираниот 3-месечен период по настанот на АБО, разликите во половата структура во однос на 90-дневно преживување не била значајна помеѓу почината и преживеаната група пациенти. Застапеноста по број на коморбидните состојби немало влијание врз 90-дневниот исход, но според тежината на коморбидитетите проценувани преку ЧКИ-скорот, значајно потежок коморбиден скор имале починатите пациенти во возрастната група од 65 до 75 години, додека кај возрастната група над 75-години оптовареноста со коморбидитети не се разликувала помеѓу починатите и преживеаните пациенти.

Починатите пациенти со АБО на возраст од 65 до 75 години имале повисока преваленца на атријална фибрилација, дијабетес мелитус, срцеви заболувања, сепса, пулмолошки заболувања, малигна болест, цереброваскуларни инсулти и кардиоренален синдром. Меѓу преживеаните и починатите пациенти со АБО над 75 години, срцевите заболувања значајно биле позастапени кај повозрасните починати пациенти.

Наведено е дека и во двете возрастни групи најчеста причина за АБО била препреналната причина, но во однос на 90-дневниот исход, типот на АБО немал влијание. Натаму се нагласува дека начинот на третманот при 90-дневното следење на преживеаните пациенти влијаел на 90-дневниот исход, односно кај дијализно третираните пациенти почесто настапил смртен исход. Од анализираните лабораториски параметри се потврдило дека приемната вредност на уреата и ЦРП значајно биле повисоки во помладата група на починати пациенти кај која исто така, е нотирана и значајна хипокалцемија споредена со преживеаната група пациенти во текот на 3-месечното следење. Хипоалбуминемијата била значајно различна помеѓу починатите и преживеаните пациенти во помладата возрастна група, при нивното следење по настанот на АБО. Диурезата пак при 3-месечното следење на пациентите со АБО не се покажала како значаен фактор врз исходот кај двете возрастни групи пациенти. Од вкупно 101 пациент со АБО и возраст над 65 години, кај 44 (43,56%) била регистрирана хронична бубрежна болест (ХББ), а хемодијализен третман кај оваа група пациенти бил применет кај 24 (54,54%) пациенти. Пациентите без преегзистирачка хронична бубрежна болест имале сигнификантно повисока ГФР проценета преку MDRD од пациентите со хронична бубрежна болест, во текот на следењето на преживеаните пациенти за период од 90 дена од настанот на АБО.

Кандидатот натаму во изложувањето на резултатите укажува дека е најдено дека средното вкупно преживување изнесувало 29.61 дена, со средно преживување во групата со срцеви заболувања од 50.73 дена кое е значајно пониско споредено со групата пациенти со АБО без срцеви заболувања каде преживувањето изнесувало 65.21 дена. Резултатите сугерираат дека срцевите заболувања како коморбидитет кај пациенти со акутно бубрежно оштетување се сигнификантен прогностички фактор за преживување. Ризикот за летален исход кај пациентите со срцеви заболувања е за околу 2 пати повисок од пациентите без овој коморбидитет. Ризикот за летален исход се зголемувал за 16,3% со секое зголемување на ЧКИ-скорот за единица.

Наодите укажале дека конзервативното третирање на пациентите со АБО резултирало со подолго време на преживување, дека пациентите на хемодијализа имале за околу 2 пати поголем ризик за летален исход споредено со пациентите конзервативно лекувани, односно видот на третирање на АБО се потврдил како сигнификантен предиктор за преживување. Пациентите со олигурија сигнификантно пократко преживувале во однос на пациентите со нормална диуреза и дека диурезата е независен предиктор за преживување кај пациентите со АБО. Ризикот за летален исход е за околу 2,2 пати повисок во групата пациенти со диуреза пониска од 500 мл споредено со оние со диуреза повисока од 500 мл.

Предмет на истражување

Предметот на истражувањето била возрасната популација која според важечките критериуми има акутно бубрежно оштетување дефинирано со вредноста на сКр, односно диурезата, како што е наведено во дефиницијата за АБО според KDIGO-критериумите. Во истражувањето биле вклучени 101 пациент на возраст од ≥ 65 години од обата пола, кои имале хоспитализација на Клиниката за нефрологија подолга од 24 часа.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Ова е прва студија изведена врз возрасна популација (≥ 65 години), хоспитално лекувана на Клиниката за нефрологија, која според важечките критериуми има акутно бубрежно оштетување (АБО).

Краток опис на применетите методи

Во испитувањето биле употребени повеќе методи:

анамнеза за утврдување на симптоми, ризик-фактори и тип на употребени медикаменти;

физикален преглед по системи бил изведен кај сите пациенти вклучени во студијата, одредување на присатната диуреза при приемот и следење на истата во текот на хоспитализацијата; одредување на причината на акутното бубрежно оштетување според анамнетсички/хетероанамнетсички податоци или од отпуските писма кај пациентите трансферирани од други здравствени установи; одредување на степенот и тежината на АБО според важечките критериуми за дефиниција и категоризација според KDIGO;

на 12-канален електрокардиограм (ЕКГ) биле определувани: срцев ритам, срцева фреквенција, присуство на ST-сегмент и T-бран промени, широчина на QRS комплекс, постоење на нарушувања во ритамот и/или во спроведувањето;

кај пациентите биле земани основните хематолошки испитувања со посебен осврт кон деградационите продукти, инфалматорните маркери и електролити;

податоците за коморбидните состојби биле преземени од медицинската документација на пациентот или со дијагностицирање во текот на хоспитализацијата. За процена на коморбидната состојба на пациентот се користел скорот проценет преку Чарлсоновиот коморбиден индекс (ЧКИ). ЧКИ бил пресметуван со користење на стандарден алгоритам предложен од Quan et al. во кој со имплементација на Меѓународна статистичка класификација на болести-10 (МКБ-10) развиен е МКБ-10 кодирачки алгоритам за дефинирање на Charlson-ов и Elixhauser-ов коморбидитет. Кодирањето на болеста морало да одговара на приложената документација;

присуството на преегзистирачка ХББ се сметала кај оние пациенти за кои имало податоци во медицинската документација за покачени вредности на сКр за 3 месеци пред хоспитализацијата, според KDIGO-дефиницијата. Или доколку нема податок за претходната бубрежна функција била користена: *back-calculation* со Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) формулата и претпоставка дека сите пациенти имаат нормален ГФР од 75мл/мин. или се користела најниската вредност на сКр во текот на хоспитализацијата, односно при исписот;

сите пациенти биле подложени на ехотомографски преглед на урогенитален систем за утврдување евентуално постоење на опструкција и причина за неа, како и знаци за АБО;

податоците биле анализирани со користење на SPSS компјутерскиот програм (верзија 17.0), а биле употребени споредбени, корелациони и регресиони анализи, анализата на преживување со Kaplan-Meier метод. За компарирање на времето на преживување меѓу одделните групи се користеше log-rank тестот. Cox proportional hazard regression модел со одредување на hazard ratio и 95% CI е користен за детерминирање на независните предиктори за летален исход кај пациентите со АБО. За статистички значајна вредност ќе биде земена вредноста на $p < 0,05$.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите на истражувањето покажале дека испитуваната возрасна популација од 101 пациент со АБО се состоела од возрасна популација со просечна возраст од 73,86 години, без значајна разлика во застапеноста на мажите и жените (47,5 % vs 52,5%) и без асоцираност меѓу полот и исходот кај интрахоспиталното, односно 90-дневното следење на овие пациенти што е во согласност со податоци од претходна студија од 2011 г., изведена на наша општа популација, каде што полот исто така не се издвојувал како ризик-фактор за исходот. Просечната возраст на не- преживеаните пациенти била $74,04 \pm 6,8$ години наспроти просечната возраст од $73,81 \pm 6,4$ на преживеаните пациенти. Статистичката обработка покажала дека во возрасната група од 65 до 74 години смртноста

од 20,69% наспроти 25,58% во возрасната група над 75 години е со несигнификантна разлика и со тоа, возраста не се потврдила како ризик-фактор за болничкиот исходот при 10 дневното болничко следење. И во однос на 90-дневното следење, статистичката обработка не ја издвоила возраста како сигнификантен ризик фактор на морталитетот помеѓу пациентите со АБО кои починале во период од 3 месеци меѓу креираните возрасите групи, починатите пациенти биле несигнификантно постари од преживеаните. Просечната возраст на починатите била $74,04 \pm 6,4$ години наспроти просечната возраст од $73,71 \pm 6,8$ на преживеаните пациенти, односно починале 44,83% пациенти во возрасната група од 65 до 74 години наспроти 46,51% во возрасната група над 75 години.

Коморбидните, коегзистирачки состојби, го зголемуваат ризикот од развој на АБО. Според бројот на коморбидните состојби, пациентите во студијата биле категоризирани во 5 групи, од 0 до 5, при што почесто присуство на три и четири придружни хронични болести биле регистрирани кај непреживеаните пациенти во текот на хоспитализацијата, споредени со преживеаните кои почесто имале една и две коморбидни состојби. Статистичката обработка не потврдила сигнификантна разлика во бројот на коморбидитети меѓу починати и преживеани пациенти при анализа на 10-дневниот болнички морталитет ($p=0.17$).

Сигнификантна разлика не се покажала ниту во бројот на коморбидитети меѓу починати и преживеани пациенти при анализа на 90-дневниот морталитет ($p=0.6$). Починатите пациенти почесто имале два, три и четири коморбидитети (34,78% vs 32,73%, 34,78% vs 27,27, 15,22% vs 12,73% консеквентно). Чарлсоновиот коморбиден индекс и ЧКИ-1 (Чарлсонов коморбиден индекс без влијание на возраста), кој бил применет со цел да се издвои само влијанието на коморбидните состојби, несигнификантно се разликувал меѓу преживеаните и починати пациенти со АБО ($p=0.39$,

$p=0.28$ консеквентно) што укажува на скоро подеднаква оптовареност со коморбидни состојби меѓу преживената и непреживеаната група, а просечниот ЧКИ скор бил несигнификантно повисок во групата пациенти кои егзистирале во тек на хоспитализацијата. Интрахоспиталиниот морталитет кај оваа група пациенти е објаснета со тежината на АБО како независен фактор асоциран со зголемен ризик од смртен исход.

Пациентите кои починале во тек на 90-дневното следење по настан на АБО, имале сигнификантно повисок ЧКИ кој ја презентирал тежината на скорираниите пре-егзистирачките

состојби, од преживеаните пациенти ($7,09 \pm 1,8$ vs вредност на $p=0.032$, односно $p=0.05$ за ЧКИ -1(без возраст), со што коморбидетната оптовареност се покажала како независен предиктор на исходот при долгорочното следење во студија. Во однос на бројот на коморбидните состојби починатите пациенти почесто имале два, три и четири коморбидитети ($34,78\%$ vs $32,73\%$, $34,78\%$ vs $27,27\%$, $15,22\%$ vs $12,73\%$ консеквентно), но бројот на коморбидитетите не потврдил сигнификантна разлика помеѓу починати

преживеани пациенти при анализа на 90-дневниот болнички морталитет ($p=0.6$) Меѓу присутните коморбидни состојби со сигнификантност меѓу преживеаните и починатите пациенти се потврдил само мозочниот удар ($p=0.035$) кој значајно почесто бил регистриран во групата интрахоспитално починати пациенти. ($34,78\%$ vs $14,1\%$). Кај групата пациенти со АБО и мозочен удар смртен исход во тек на хоспитализацијата настапил кај $42,10\%$ кај кои возраста не бил ризик фактор кој имал влијание на исходот.

При **90-дневното следење** на преживеаните пациенти по настан на АБО, со сигнификантно висока преваленца се покажале срцевите заболувања ($p=0.039$) кај пациентите кои починале во тој период. Од вкупниот број пациенти вклучени во студијата, 48 ($47,52\%$) пациенти имале кардиоваскуларно заболување како коморбидитет, а смртноста во текот на 3-месечното следење на преживеаните пациенти со АБО и СЗ настапила кај $56,25\%$. Починатите пациенти незначајно почесто од преживеаните имале хронична бубрежна болест ($59,26\%$ vs $42,86\%$), сепса ($25,93\%$ vs $9,52\%$), мозочен удар ($29,63\%$ vs $9,52\%$), и незначајно почесто биле дементни ($37,04\%$ vs $33,33\%$). Возраста и полот не се издвоиле како ризик фактори врз 90-дневниот исход, но починатите пациенти биле незначајно постари од преживеаните ($74,74 \pm 6,7$ vs $73,74 \pm 6,7$; $p=0.61$.)

Дистрибуцијата според типот на АБО покажала дека пререналната АБО била најзастапена ($77,3\%$), потоа постреналната АБО со $21,78\%$, а најмалку присутен бил реналниот тип на АБО ($0,99\%$). Кај починатите почесто од преживеаните била регистрирана пререналната причина ($91,3\%$ vs $73,08\%$), а поретко постренална причина за АБО ($8,7\%$ vs $25,64\%$), но, овие разлики не се потврдиле статистички како значајни.

Акутно бубрежно оштетување категоризирано според KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) критериумите, бил презентираан во својот најтежок стадиум, АКИН 3, кај $78,22\%$, стадиум 2 бил со застапеност од $19,8\%$ и само со $1,98\%$ била застапеноста на најлесниот стадиум 1. Анализата на тежината на АБО во однос на исходот не покажала сигнификантна разлика при компарирањето на интрахоспиталниот и 3-месечниот морталитет, а разлика не се нотирала ни во однос на поделбата направена по двете возрастни групи.

Во однос на третманот, конзервативен или дијализен, хемодијализата била применета кај 50% од преживеаните пациенти и дури кај $78,26\%$ од починатите, со што дијализниот третман се издвоил со сигнификантно влијание врз хоспиталниот морталитет ($p=0.016$). Високиот процент на применетиот дијализен третман во двете групи се должел токму на тежината на АБО која била презентираана кај возрастната популација со АБО. Преживувањето на пациентите со АБО и во текот на 90-дневното следење сигнификантно зависело од начинот на третирање на основната болест ($p=0.042$). Во групата на преживени $52,73\%$ биле конзервативно третирани и $32,61\%$ од починатите пациенти, а интермитентен дијализен третман бил применет кај $42,27\%$ преживеани пациенти и дури кај $67,39\%$ од починатите пациенти.

Во однос на лабораториските параметри кај пациентите починати во тек на хоспитализација биле забележани незначајно пониски серумски вредности на креатинин ($632,15 \pm 315,1$ vs $655,81 \pm 287,9$) а просечните вредности на калциум од $1,97 \pm 0,2$ кај починатите пациенти и $2,08 \pm 0,2$ кај непреживеаните покажале статистичка сигнификантност од $p=0.043$. Албумините презентирале сигнификантно пониски серумски вредности на прием во групата починати пациенти во тек на хоспитализацијата ($28,35 \pm 5,5$ vs $33,13 \pm 5,8$; $p=0.0015$). Починатите пациенти имале на прием сигнификантно помала диуреза ($p=0.0012$). Диуреза помала од 500 мл била измерена кај околу два пати поголем број на починати пациенти ($73,91\%$ vs $35,53\%$). Кај пациентите следени во текот на 90-

дена по настанот на АБО, не биле забележани сигнификантни разлики во приемните и исписните вредности на сКр, но била нотирана значајна разлика во однос на контролните вредности на сКр ($p=0.00006$).

Пациентите кои починале во тек на 90 дена по поставената дијагноза за АБО имале сигнификантно повисок ЧКИ-скор од преживеаните пациенти ($7,09\pm,8$ vs $6,27\pm1,9$; $3,48\pm1,7$ vs $2,84\pm1,6$). Сигнификантноста била потврдена за вредност на $p=0.032$, односно $p=0.05$. Во однос на третманот пациентите на хемодијализа значајно почесто умирале во однос на конзервативно третираните пациенти. Конзервативно биле третираны 52,73% преживеани и 32,61% починати пациенти, на хемодијализа биле 42,27% преживеани и 67,39% починати пациенти. Преживувањето на пациентите со АБО во тек на 90 дена сигнификантно зависело од начинот на третирање на основната болест ($p=0.042$). Пациентите кои починале во тек на 90 дена од поставена дијагноза на АБО, споредено со преживеаните, имале сигнификантно понизок серумски албумини ($p=0.0027$). Просечните вредности на албумини изнесувале $30,09\pm6,1$ во групата починати, а $33,87\pm5,5$ во групата преживеани. 90-дневното преживување на пациентите со АБО сигнификантно зависело од нивната диуреза ($p=0.014$). Кај починатите пациенти била измерена сигнификантно помала диуреза, со медијални вредности од 400 (ранк 200-900) наспроти медијални вредности од 900 (ранк 400-1600) во групата преживеани.

ХББ како преегзистирачка состојба претставува сама по себе ризик-фактор за рзвој на АБО во студија таа била регистрирана кај 44 (43,56%) пациенти, а дијализен третман бил применет кај 24 пациенти од нив (54,54%), со регистрирана стапка на смртност од 58,53%. Во групата пациенти без хронична бубрежна болест, вредноста на MDRD на контрола била несигнификантно повисока од вредноста регистрирана при испис $57,46 \pm 22,84$ vs $51,80 \pm 31,02$; $p=0.41$. Во групата пациенти без хронична бубрежна болест, на контрола била регистрирана повисока вредност на MDRD во просек, споредено со вредноста на испис, со сигнификантност од $p=0.05$ ($34,31 \pm 19,9$ vs $26,72 \pm 16,3$).

Во анализата за преживување биле вклучени 101 испитаници, и од нив 46 (45,5%) егзитирале по 3 месеци од поставена дијагноза на акутно бубрежно оштетување. Статистика на времето на преживување покажало дека средното вкупно преживување било 29,61 денови. Кумулативното вкупно преживување било 54,5% (Std. err 0.05). Кумулативното преживување било повисоко во групата пациенти без срцеви заболувања- 64,2% (0.07) компарирано со групата пациенти со срцеви заболувања-43,8% (0.07) Се потврдила сигнификантна разлика во преживувањето во зависност од присутноста на срцевите заболувања како коморбидитет ($p=0.037$) Спроведената Cox regression-она анализа покажала дека hazard ratio - Exp (B) за срцевите заболувања како коморбидитет била 1,837 95% CI (1,020 – 3,306) и $p=0.043$. Ризикот за летален исход кај пациентите со срцеви заболувања е за околу 2 пати повисок од пациентите без КРМ.

Во однос на присутниот коморбидитет, ЧКИ-скорот се потврдил како сигнификантен фактор врз преживувањето кај пациенти со АБО. ($p=0.036$) Ризикот за летален исход се зголемувал за 16,3% со секое зголемување на овој скор за единица.

Во однос на третманот, кумулативното преживување во групата пациенти лекувани конзервативно било 65,9% ($p=0.07$), а во групата на хемодијализа било 45,6% (0.06) Средното преживување во групата конзервативно лекувани било 67 дена, пократко било во групата на хемодијализа, и изнесувало околу 51 ден. Тестираната разлика во должината на времето на преживување статистички се потврдила како сигнификантна ($p=0.026$). Конзервативното третирање на пациентите со АБО резултирало со подолго време на преживување. Резултатот од Cox-овата анализа покажа дека пациентите на хемодијализа имале за околу 2 пати поголем ризик за летален исход споредено со пациентите конзервативно лекувани, односно видот на третирање на АБО се потврдил како сигнификантен предиктор за преживување.

Кумулативното преживување во групата со нормална диуреза изнесувало 63,6% (0.065), наспроти кумулативното преживување од 40,9% (0.07) во групата со намалена диуреза. Средното

преживување во групата пациенти со олигурија било пократко споредено со групата со нормална диуреза (45,4 vs 67,5 денови). Статистичкиот Log Rank-тест ја потврдил разликата во должината на времето на преживување како сигнификантна ($p=0.005$), односно пациентите со олигурија сигнификантно пократко преживувале во однос на пациентите со нормална диуреза. Диурезата е потврдена како сигнификантен предиктор за преживување кај пациентите со АБО ($p=0.007$). Вредности на HR од 2,245 95% CI (1.251 – 4.029) индицирале дека ризикот за летален исход е за околу 2,2 пати повисок во групата пациенти со диуреза пониска од 500 мл споредено со оние со диуреза повисока од 500 мл.

Потврдено е и дека со зголемувањето на серумските албумини за 1 (г/л) ризикот за летален исход се намалува за 7% - 0,93 95% CI (0.884 – 0.979).

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Звездана Петронијевиќ, со наслов „Возраста коморбидетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување“, претставува истражување во клиничката медицина, во областа на нефрологијата. Изработката на темата на оваа докторска дисертација имала за цел да го утврди влијанието на третманот (конзервативен или дијализен) врз крајниот исход кај возрасната популација на пациенти со акутно бубрежно оштетување, да ја процени прогностичката вредност Чарлсонов коморбиден индекс (ЧКИ) во однос на болничката смртност, како и да ја процени прогностичката вредност на Чарлсоновиот коморбиден индекс (ЧКИ) во однос на краткорочната смртност, односно смртноста во период на следење до 90 дена од настанот на АБО и да ги идентификува факторите на ризик кои се асоцирани со АБО и лошиот исход кај возрасната популација, и да го процени опоравувањето на бубрежната функција во периодот на 90 дена по настанот на АБО кај преживеаната група возрасни пациенти со АБО и што е најважно да придонесе со добиените научни докази во одговорите на сè уште присатните отворени прашања и дилеми за изборот на третманот, тајминигот на започнувањето со бубрежна заместителна терапија како и нејзиното времетраење кај возрасната популација со значајно присутни истоверемени придружни заболувања. Со изнесените анализи и заклучоци останува препораката за индивидуален клинички пристап, проценка и избор за примена на третманот имајќи ја во предвид севкупната состојба и предвидениот исход кај возрасните пациенти со акутно бубрежно оштетување.

Докторската дисертација на кандидатката д-р Звездана Петронијевиќ, со наслов „Возраста коморбидетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување“, според мислењето на Комисијата за проценка, 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 објавил (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор) следниве рецензирани истражувачки трудови:

Petronijevic Z, Selim Gj, Petkovska L, Georgievska-Ismail Lj, Spasovski G, Tozija L. The effect of treatment on Short-Term Outcomes in elderly patients with Acute Kidney Injury. Open Access Maced J Med Sci. 2017 Aug15;5(5),635-640.

Petronijevic Z, Georgievska-Ismail Lj, Spasovski G, Selim Gj, Tozija L. Predictive value of age and comorbidities on outcomes of Acute Kidney Injury in the elderly. Physioacta 2017; 11(1):13-24.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси на кандидатката се: поттикнување на вниманието на здравствената јавност кон постоењето на оваа болест кај возрасната популација, која е најбрзорастечка група во општата популација, откривање на фактори на ризик за исходот кои ќе придонесат во процената за избор на применетиот третман имајќи ја предвид севкупната состојба и присутноста на коморбидните состојби кај возрасните пациенти со акутно бубрежно оштетување.

Подрачјето на примена и ограничувањата се: медицина, нефрологија, геронтологија.

Можните понатамошни истражувања се: оценка на влијанието на третманот на АБО врз долгорочниот исход кај возрасната популација.

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 Звездана Петронијевиќ**, со наслов **„Возраста и коморбидитетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување“**.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Гоце Спасовски, претседател с.р.

Науч.сов. д-р Лилјана Тозија, ментор с.р.

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

Проф. д-р Ѓулшен Селим, член с.р.

Проф. д-р Милка Здравковска, чл

**РЕЦЕНЗИИ ЗА ОЦЕНА НА МАГИСТЕРСКИ ТРУД ПО ЈАВНО
ЗДРАВСТВО**

До
Наставно - научен совет на
Медицински факултет - Скопје
Универзитет “Св. Кирил и Методиј”
Скопје

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј”-Скопје, на својата IX редовна седница одржана на 20.02.2018 година, а по предлог на Одборот за Јавно Здравство во согласност со Законите за високо образование и Правилникот за последипломски студии на Медицинскиот факултет определи рецензентска комисија за оценка на магистерскиот труд од **дипл. економист Снежана Велјаноска** под наслов: *„Оценка на квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај детската и средношколската популација на територија на град Охрид”* во следниот состав:

1. Проф. д-р Бети Зафирова- Ивановска
2. Проф. д-р Јордан Минов
3. Проф. д-р Розалинда Исјановска

Рецензентската комисија го разгледа поднесениот магистерски труд и врз основа на направените согледувања и консултации го поднесува следниов:

Извештај

1. Композиција на магистерскиот труд

Магистерскиот труд е изнесен на вкупно 101 страница и 32 во прилог, поделен е на 11 последователни поглавја (вовед, мотив на истражувањето, главна цел и специфични цели на истражувањето, хипотези на истражувањето, дизајн на студијата, материјал и методи на истражувањето, статистичка обработка на податоците, резултати и дискусија, заклучоци, препораки, литература и прилози). Содржината на текстот е надополнета и документирана со 60 табели, 29 графикони. Во цитираната литература наведени се 52 референци.

2. Преглед на содржината

Вовед

Во воведниот дел е даден краток опис на основните проблеми кои се јавуваат на забите и околотото ткиво во усната шуплина и поврзаноста со општото здравје кај популацијата. Светската Здравствена Организација (WHO, World Health Organization) од своето основање на 4 април 1948

година важи за врвна институција во областа на здравството и како таква го управува и координира здравството на глобално ниво.

Големiot технолошки напредок доведе до раслојување на општото човеково здравје, поточно да се фокусира на истражувања на поедини системи кои привлекуваат посебно внимание како што е оралното здравје на човекот. Во тој контекст можеме со право да ја цитираме дефиницијата на Светската Здравствена Организација (СЗО) за здравјето дека тоа е: „Состојба на потполна физичка, психичка и социјална благосостојба, а не само отсуство на болест и изнемоштеност“.

Дефиницијата на СЗО за оралното здравје гласи: „Оралното здравје претставува стандард за состојбата на оралните и другите сродни ткива кои му овозможуваат на поединецот да јаде, да зборува и да се социјализира, без активна болест, непријатност или срам и кој придонесува кон општа благосостојба.“

Во суштина оралното здравје е состојба без хронични болки во устата и пределот на лицето, карцином на грлото или усниците, вродени аномалии како расцепи на непцето, периодонтални болести, кариес, губиток на заби и други болести и пореметувања кои влијаат на усната шуплина.

2. Мотив

Кандидатката е вработена во ЈЗУ Здравствен Дом Охрид, како шеф на сметководство (одговорно лице за работа со Е-Трезор), всушност одговорна е за финансијските трансакции во Здравствениот Дом - Охрид, кој ѝ покрива следниве дејности: Служба за хитна медицинска помош, Одделение за имунизација и вакцинација, Одделение за трудова медицина, Лабораторија, Детска превентивна стоматологија и Хитна стоматологија, и имала можност да се запознае со проблемите кои ја мачат најмладата популација во однос на оралното здравје и неговото влијание врз квалитетот на животот кај највулнерабилниот дел од популацијата, а тоа се децата.

Од друга страна, од согледувањата на колегите стоматолози за реалната состојба на забите, устата, протезите кај средношколската популација и децата од деветтолетките, анализирајќи го КЕП индексот, констатирана е многу лоша состојба во поглед на оралното здравје.

Значи предизвик за изработка на ова истражување било, да се согледаат ризик факторите, како на пример социо-економскиот статус на семејствата од каде потекнуваат децата, ставовите, навиките, исхраната, оденесувањето на средношколските и школските деца, во однос на квалитетот на нивниот живот поврзан со оралното здравје и да се изнајдат решенија во правец на превенција на нивното делување.

3. Цели и хипотези

Поврзаноста помеѓу негрижата за оралното здравје (нередовна посета на стоматолог, страв од стоматолошки преглед, одлагање на посетата на стоматолог, иако постои реална причина стоматологот да се консултира, неадекватна нега на забите, устата или протезите) кај децата од средните училишта (возраст од 15 до 18 години) и основните училишта (возраст од 11 до 14 години) и последиците во однос на квалитетот на животот, како што се (спиенјето, јадењето, пиењето, социјалниот живот, напнатоста, депресијата, попуштање со успехот во училиштето и др).

Општи цели

Утврдување на предиктивните варијабли кои се поврзани со субјективната оценка за квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај популацијата која е цел на испитувањето.

Специфични цели

Специфични цели опфаќаат утврдување на статистичка значајност (сигнификантност) на разликите помеѓу поедините варијабли, како што се:

- полот,
- времето поминато од последната посета на стоматолог
- страв од одење на стоматолог
- одлагање на посета на стоматолог, иако се присутни проблемите со забите, устата или протезите
- не одржување на соодветна хигиена на забите, устата, протезите
- загриженост поради проблеми со забите, устата, протезите

кај децата кои припаѓаат на групата А- среношколци (возраст од 15 до 18 години) од една страна и групата Б- децата во деветолетките (од 11 до 14 години).

Хипотези

- I.) Постои поврзаност помеѓу негрижата за оралното здравје и припадноста кон групата средношколци, односно деца во основните училишта.
- II.) Постои предикција кај поедини варијабли кои директно се поврзани со субјективната оценка за квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај популацијата која е цел на испитувањето.
- III.) Постои статистичка значајност (сигнификантност) на разликите помеѓу варијаблата, состојба на забите констатирана од страна на стоматолог, во однос на присуството на кариозни заби кај децата кои припаѓаат на групата среношколци (возраст од 15 до 18 години) од една страна и децата во деветтолетка (возраст од 11 до 14 години) од друга страна.
- IV.) Постои статистичка значајност (сигнификантност) на разликите помеѓу варијаблата, состојба на забите констатирана од страна на стоматолог, во однос на присуството на пломбирани заби кај децата кои припаѓаат на групата среношколци (возраст од 15 до 18 години) од една страна и децата во деветтолетка (возраст од 11 до 14 години) од друга страна.
- V.) Постои статистичка значајност (сигнификантност) на разликите помеѓу варијаблата, состојба на забите констатирана од страна на стоматолог, во однос на присуството на извадени заби кај децата кои припаѓаат на групата среношколци (возраст од 15 до 18 години) од една страна и децата во деветтолетка (возраст од 11 до 14 години) од друга страна.

4. Материјал и методи:

4. а) Тип на истражување

Во однос на типот на истражувањето, изработена е студија на пресек (трансверзална cross-sectional студија) за субјективната оценка за

квалитетот на живот поврзан со оралното здравје кај популацијата на среношколски деца и деца во деветтолетките на територија на град Охрид.

б) Дизајн на студијата, територија и време

Целна популација се децата од средните училишта и децата од деветтолетките на кои е извршен систематски преглед на забите, устата и протезите од страна на стоматолози, така што се избрани деца од неколку репрезентативни средни училишта и деца од репрезентативни основни училишта, кои се влезени во примерокот составен од 240 единици на испитување.

Истражувањето е реализирано во временски период од 01.03 до 10.06. 2017 година на територија на град Охрид.

5. Резултати и дискусија

Резултатите покажаа дека некои хипотези кои беа поставени во поднесокот, се потврдија, а некои се отфрлија, како што може да се види:

1. Во делот кој се однесува на социо-демографските карактеристики на испитаниците (припадниците на групата А-деца во средните училишта и припадниците на групата Б-деца од основните школи), се утврди статистички значајна (сигнификантна) разлика помеѓу групите во однос на варијаблите:

а.) просечна возраст на испитаниците, ($p < 0,05$)

б.) образование на родителите на испитаниците, ($p < 0,05$)

в.) вработеност на родителите на испитаниците, ($p < 0,05$)

г.) просечни месечни примања на родителите на испитаниците, ($p < 0,05$)

2. Во делот за посетата на стоматолог кај испитаниците (припадниците на групата А-деца во средните училишта и припадниците на групата Б-деца од основните школи), се утврди статистички значајна (сигнификантна) разлика помеѓу групите во однос на варијаблите:

а.) последната посета на стоматолог била поради забоболка, ($p < 0,05$)

б.) одлагање на посета на стоматолог, иако се има потреба од стоматолошка интервенција. ($p < 0,05$)

3. Во однос на функционални ограничувања поврзани со оралното здравје кај испитаниците, за среќа, бидејќи се работи за млада популација, мала е застапеноста на децата од двете групи (припадниците на групата А-деца во средните училишта и припадниците на групата Б-деца од основните училишта), кои се пожалиле на функционални ограничувања поврзани со забите, иако тие се присутни во мал процент кај децата, во делот на:

- а.) проблеми со јадењето,
- б.) промена на здивот,
- в.) осетливи заби при консумација на ладно/топла храна
- г.) во моментот присутна забоболка
- д.) крварење од гингивите.

Со оглед на фактот дека се работи за млади возрастни групи (од 11 до 18 години), кои се предмет на испитување во студијава, забележано е дека кај нив оваа проблематика постои, но за среќа застапена е кај мал процент на испитаници, повеќе кај групата Б (деца од основните училишта), отколку кај групата А (деца од средните училишта), каде што со тестирањето не е утврдена статистичка значајност на разликите помеѓу групите во однос на горе наведените варијабли. ($p > 0,05$)

Само во однос на варијаблата избегнување на благо/кисела храна поради проблеми со забите, која е дел од физичката пореченост поврзана со оралното здравје, добиена е статистички сигнификантна разлика помеѓу групите А и Б. ($p < 0,05$)

5. Во делот на социјално-психолошка попреченост поради проблеми со забите, докажано е дека:

- а.) прекинатото спиење при што индивидуата има проблеми со сонот (позастапена е оваа појава кај испитаниците од (групата Б -деца од основните училишта), во однос на испитаниците од (групата А-деца од средните училишта). ($p < 0,05$)
- б.) чувство на загриженост поради проблеми со забите, (позачестено е ова чувство кај испитаниците од (групата Б -деца од основните училишта), во однос на испитаниците од (групата А-деца од средните училишта). ($p < 0,05$)
- в.) влошување на здравјето поради проблеми со забите (субјективно чувство кое повеќе се појавува кај (групата Б -деца од основните училишта), во однос на испитаниците од (групата А-деца од средните училишта). ($p < 0,05$)
- г.) санирањето на забите е екстра трошок за домашниот буџет (позастапена е оваа констатација кај припадниците на (групата Б -деца од основните училишта), во однос на испитаниците од (групата А-деца од средните училишта). ($p < 0,05$)
- д.) животот е понеквалитетен поради проблеми со забите (позастапена е оваа констатација кај припадниците на (групата Б -деца од основните училишта), во однос на испитаниците од (групата А-деца од средните училишта). ($p < 0,05$)

6. Сите варијабли кои покажале статистички сигнификантна разлика во однос на групите А (деца од средните училишта) и Б (деца од основните училишта), во следната етапа од испитувањето биле селектирани како независни фактори кои влегле во моделот на **Multinomial Logistic Regression** во кој варијаблата „животот е понеквалитетен поради проблеми со забите“, била внесена како зависна варијабла и се утврдило дека факторите:

1. избегнување на благо/кисело заради проблеми со забите, ($p < 0,05$)
2. влошено општо здравје заради проблеми со забите, ($p < 0,05$)
3. санирање на забите е екстра трошок, ($p < 0,05$)

се предиктивни вредности кои независно, статистички значајно (сигнификантно) се асоцирани со констатацијата од страна на испитаниците дека **„животот е понеквалитетен поради проблеми со забите“**.

7. Во последниот дел од испитувањето, во кој стоматологот дава оценка за квалитетот на забите кај детската популација, (деца од средните училишта-група А и деца од основните училишта –група Б), заклучено е следново:

Просечната вредност на кариозни заби на испитаниците припадници на групата А (деца од средните училишта) е 1,43 заби, со стандардна девијација 2,592 и стандардна грешка 0,233.

Просечната вредност на кариозни заби на испитаниците од групата Б (деца од основните училишта) е 1,98 заби, со стандардна девијација 2,196 и стандардна грешка 0,197.

(Тест статистиката (F) има вредност = 0,046 и p- вредност (сигнификантност)= 0,830, а t-test = -1,789 при p- вредност= 0,073), ($p > 0,05$).

Просечната вредност на пломбирани заби кај испитаниците припадници на групата А (деца од средните училишта) е 4,05 заби, со стандардна девијација 3,480 и стандардна грешка 0,313.

Просечната вредност на пломбирани заби кај испитаниците од групата Б (деца од основните училишта) е 3,36 заби, со стандардна девијација 2,849 и стандардна грешка 0,256.

(Тест статистиката (F) има вредност = 3,113 и p- вредност (сигнификантност)= 0,079, односно t-test = 1,697 при p- вредност = 0,091), ($p > 0,05$).

Просечната вредност на извадени заби на испитаниците припадници на групата А (деца од средните училишта) е 0,23 заби, со стандардна девијација 0,596 и стандардна грешка 0,054.

Просечната вредност на извадени заби кај испитаниците од групата Б (деца од основните училишта) е 0,03 заби, со стандардна девијација 0,177 и стандардна грешка 0,016.

(Тест статистиката (F) има вредност = 53,976 и p- вредност (сигнификантност)= 0,000, исто така t-test =3,466 при p- вредност = 0,001), (p<0,05).

Студијава овозможи да се потенцираат некои согледувања, правила, забелешки кои се однесуваат на детската популација, а се во врска со нивната субјективна оценка за квалитетот на споствениот живот поврзан со оралното здравје.

Пресекот на реалната состојба со забите, устата, околотото меко ткиво констатирана од страна на стоматолозите, водат до заклучокот дека потребно е воведување на уште посеопфатни мерки за заштита на оралното здравје, посебно кај детската популација и адолесцентите.

Ова се однесува на поголема контрола како во однос на редовните стоматолошки прегледи, така и во однос на едукацијата на детската популација во училиштата за потребата од водење на здрав живот и избегнување на излагање на ризик факторите кои се поврзани со оралното здравје.

Превентивни програми кои би се реализирале на територија на град Охрид, но и пошироко на територија на Р. Македонија, треба да содржат едукација на популацијата за заштита на сопственото орално здравје, како дел од примарната превенција и унапредувањето на здравјето, односно преку средствата за масовно информирање, а најјакото и најпозитивно влијание од кое најмногу се очекува е она кое децата треба да го добијат во сопствениот дом од страна на нивните родители.

Заклучок и предлог

Врз основа на увидот во структурата и реализацијата на предвидените цели поставени во магистерскиот труд, рецензионата комисија оценува дека трудот изработен од страна на кандидатката Снежана Велјаноска, дипломиран економист, со наслов *„Оценка на квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај детската и средношколската популација на територија на град Охрид“*, според својата актуелност и практична важност, поставените цели, изборот на материјалот и користените методи на истражувањето, како и добиените резултати, заклучоците и дадените препораки, во целост ги исполнува критериумите за магистерски труд по Јавно здравство. Имајќи го тоа предвид, рецензионата комисија позитивно го оценува магистерскиот труд и има чест да му предложи на Наставо-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, да ја прифати рецензијата и да овозможи понатамошна постапка за јавна одбрана.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

1. Проф. д-р Бети Зафирова-Ивановска _____
2. Проф. д-р Јордан Минов _____
3. Проф. д-р. Розалинда Исјановска _____

**РЕЦЕНЗИИ ЗА ОЦЕНА НА ПОДОБНОСТ НА ТЕМА ЗА
ИЗРАБОТКА НА МАГИСТЕРСКИ ТРУД ПО ЈАВНО
ЗДРАВСТВО**

До
Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Врз основа на член 63 од Законот за високо образование член 53 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот Факултет во состав на УКИМ во Скопје, Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата IX редовна седница одржана на ден 20.02.2018 година, определи Комисија за оцена на подобноста на темата за изработка на магистерски труд по Јавно здравство од Дипл. Санитар. инспектор **Тања Божинова Ристова**, со наслов: **”Анализа на состојбата на здравствениот систем во поглед на задоволството на здравствените работници”** во состав:

1. Проф. д-р **Весна Велиќ Стефановска**
2. Проф. д-р **Јованка Караџинска Бислимовска**
3. Проф. д-р **Билјана Таушанова**

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

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за предложената тема:

Предлог-поднесокот за изработка на магистерски труд со наслов: **”Анализа на состојбата на здравствениот систем во поглед на задоволството на здравствените работници”** е доставен од 21 страница, два прашалници од вкупно 6 страници. Воведот ги содржи сите поглавја потребни за еден самостоен научно-истражувачки труд.

Вовед - кандидатката низ актуелен литературен приказ и со анализа на податоците од повеќе студии изведени во светот ја истакнува важноста за информираноста и потребата за анализа на состојбата на здравствениот систем во поглед на задоволството на здравствените работници,

Во структурата на трудот, кандидатката го потенцира и анализира фактот да во модерниот свет се забележува постојана тенденција на зголемување на незадоволството кај здравствениот персонал во клиниките и стресот предизвикан на работното место. Анализа на состојбата на здравствениот систем во поглед на задоволството на здравствените работници ќе ни биде еден показател во кој правец се движат воведените реформи во здравствениот систем и во кој степен се задоволни здравствените работници. Задоволството на здравствените работници игра значајна улога во

давањето на здравствените услуги “Медицински персонал/ пациенти “. Потенцира дека пристапот до високо- квалитетен обучен медицински кадар ги намалува негативните и импулсивни емоции предизвикани од работното место. Исто така ни посочува дека е многу блиска врската од квалитетен живот на работното место со приватниот живот. Ни укажува на тоа дека главен ресурс во здравството ни е медицинскиот персонал и затоа треба често да се мотивира. Увидуваме дека задоволството на здравствените работници во здравствените установи се дели на материјално и морално. Познавањето на факторите на задоволство или незадоволството од работното место уочуваме дека многу од студиите укажуваат на тоа дека многу фактори влијаат на задоволството од работата, конкурентност на плата, соодветно екипирање, пријатно работно опкружување, можност за личен и професионален развој, разумен обем на работа, позитивен однос со соработниците, автономија на работното место, безбедност на работното место, напредување на работа и конгнитивните награди. По голем дел од светските истражувања се спроведени со помош на стандардизиран прашалник - StrokeAwarenessQuestionnaire (SAQ) на Светската Асоцијација.

Во воведот кандидатката дава дефиниција за задоволство од работата и дава насочување за подобра и поквалитетна работна средина. Ги наведува причините кои водат до незадоволство на здравствените работници. Една од причината за незадоволството на здравствените работници е видот на стрес предизвикан од работното место. Стресот кој е поврзан со работното место е одговорот што произлегува од извршување на некоја работна задача под притисок или кога задачата не одговара на нивните знаења и способности. Фактори кои ја одредуваат врската меѓу вработените и организацијата претставуваат уште еден начин преку кој може да се одреди задоволството на работата. Организационите карактеристики се однесуваат на факторите за кои што се верува дека ги помагаат или попречуваат работниците во извршувањето на своите должности. Од особено значење е и тоа што, во воведот, кандидатката дава приказ на автентични македонски студии посветени на анализата на психосоцијалните фактори од работното место и синдромот на согорување кај здравствените работници. При тоа, таа се осврнува и на истражувањата реализирани во Р. Македонија коишто го демонстрираат значењето на барањата на работното место за појава на намалено задоволство од работата кај здравствените работници.

Мотив за истражувањето – како мотив за ова истражување, кандидатката укажува дека, иако во Р. Македонија се документирани истражувања посветени на задоволството од работата кај здравствените работници, сепак евидентна е потребата за реализација и на други студии посветени на задоволството од работата кај здравствените работници, со оглед на монументалното значење кое тоа го има за здравствениот систем, а ефикасноста, ефикасноста и соодветноста на понудените здравствени услуги зависат и се тесно поврзани со него. Кандидатот се надева дека токму оваа оваа студија ќе даде увид, на моменталната ситуација на здравствените работници вработени на клиниките на Мајка Тереза и ќе допринесе за подигнување на свеста кај носителите на здравствените политики со што ќе се постигне подобрување во комуникација, консултација, и ќе се зголеми едукацијата со што ќе се даде допринос за подобрување на сегашната ситуација во здравството. Намерата е да се добијат податоци кои ќе допринесат за развој на стратегија за поуспешно справување на здравствените политики во корист на пациентите и секако на вработениот медицински персонал. Добиените податоци би се искористиле како основа за одредување на приоритетите и насоките на националните и локални политики за здравствена заштита на популацијата и вработениот медицински персонал.

Цел на истражувањето е евалуација на степенот на задоволство од работното место кај здравствените работници во јавното здравство во Република Македонија, која ќе биде направена според различни аспекти на работата (компонентите на задоволство и степенот на изложеност на стрес). Специфични цели на истражувањето се: (1) да се

одреди вкупното задоволство на здравствените работници од работното место, и да се изврши рангирање на степенот на задоволство во поглед на компонентите на задоволство, од аспект на адекватност на опрема, услови на работата, можност за унапредување, однос со соработници, претпоставени и пациенти, адекватност на опремата, и идни планови; (2) да се одреди степенот на стрес кај здравствените работници од аспект на организација и финансии, изложеноста на јавна критика и судски тужби, изложеност на опасност при работа, судири и комуникации, сменска работа, професионални барања, како и вкупното доживување на стрес; (3) да се одреди задоволството на здравствените работници и степенот на стрес во однос на нивниот пол, возраст, професија (медицинска сестра, техничар, доктор, здравствен работник со друга висока стручна подготовка), работно место (оперативен дел, интернистички дел, лабораторија, и должината на работен стаж во здравствената установа). Врз основа на целите авторот поставил и три хипотези.

Материјал и методи - кандидатката предлага дизајни методологија на студијата кои одговараат на поставените цели на истражувањето. Студија ќе претставува опсервациона пресечна студија, и истата ќе се спроведе во Универзитетскиот Клинички центар “ Мајка Тереза “ во Скопје. Анкетното истражување ќе се спроведе на 150 испитаници, на возраст од 18 до 65 години, кои работат на работно место здравствени работници (медицински сестри и техничари со средно, вишо и високо образование, доктори и останати здравствени работници со високо образование). Пред самото спроведување на истражувањето ќе бидат обезбедени согласности од стручниот колегиум на секоја Клиника вклучена во истражувањето. Партиципирањето во истражувањето ќе биде доброволно и анонимно, анкетните прашалници на секоја клиника ќе бидат доставени во неозначено и непрозирно плико. Истражувањето ќе се спроведе со помош на Анкетени прашалници кои се изработени од кандидатот и прилагодени според постоечки прашалник искористен за научни истражувачки цели - стандардизирани европски прашалник -StrokeAwarenessQuestionnaire(SAQ).

Првиот прашалник претставува модифицирана верзија на прашалникот користен во истражувањето спроведено на Институтот за јавно здравје на Србија „Д-р Милан Јовановиќ Батут“. *Првиот дел* од прашалникот се состои од општи информации кои се фокусираат на демографските карактеристики се утврдуваат преку прашања кои се однесуваат за полот, работниот стаж, професијата, работното искуство и сектор од здравството и вториот дел од задоволството од работа кои ќе биде испитани преку 23 фактори, како што се задоволство со работните услови, финансиски надомест, врски со соработници, работни должности, однос со супервизори, работно време, однос со пациенти, можност за унапредување и професионален развој и планови за иднина. Вториот *прашалник* претставува модифицирана верзија на веќе имплементиран прашалник во докторско истражување од Милан Милошевич (др.мед, специјалист по медицина на трудот и спорт) “**Izrada mjernog instrumenta stresa na radnom mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika i procjena njegove uporabne vrijednosti** . Прашањата од првиот дел на анкетниот прашалник се однесуваат на социодемографските карактеристики (пол, возраст, степен на образование, професија, професионално ниво, работно место, должина на работен стаж, должина на стаж на сегашното работно место, работно време). Вториот дел на анкетниот прашалник се однесува на стресаторите на работното место, каде што се понудени 37 стресатори на работно место и се однесуваат на организациската работа, дежурства, напредување во структурата, едукација, професионални барања, меѓучовечки односи, комуникација на здравствените работници со пациентите и став од опасност и штетност во здравството. Истражувањето ќе се спроведува “face to face”, а истото ќе го спроведува истражувачот, при што ќе може да ги рedefинира, појаснува евентуалните нејаснотии од анкетниот прашалник. Кандидатката јасно ги наведува можните ограничувања и слабостите на истражувањето во поднесокот.

Очекувани резултати - од овој труд се детерминирање на изворите на незадоволство на здравствените работници вработени во јавните болнички установи во Република Македонија. Добиените резултати би можеле да поттикнат и други истражувања од оваа област, и да најдат своја апликабилност во смисла на нивно вградување во одредени програми и стратегии кои се однесуваат на здравствената политика.

Статистичка анализа – Собраните податоци ќе биат ставина во посебно за таа цел конструирана база на податоци. Истите ќе бидат обработени со соодветни статистички програми.

Очекувани резултати - се очекува истражувањето да може да дадат допринос во подобрување на квалитетот на работата на здравствените работници а со тоа и подобрување на квалитетот на здравствената услуга која им се дава на пациентите. Очекувани промени во начинот на организацијата на работата во здравствените услови се таргетираани во делот на: адекватноста на работната опрема, автономијата, работното време, непосредната соработка со колегите и претпоставените, односот со пациентите, можноста за професионален развој, финансискиот надомест, работната организација и раководство, стресот и притисокот на работното место и плановите за иднина на работното место. Преку истражување на задоволството на вработените и стресот на работното место во здравството, на вработените од здравствените установи во Македонија ќе им се овозможи да ги изнесат своите ставови во поглед на опремата, работните часови, меѓучовечките односи, можностите за професионален развој, финансискиот надоместок итн.

Литература - Кандидатката во поднесокот за истражувањето цитира 41 библиографски единици од избраното подрачје од интерес. Истите се коректно цитирани и наведени.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на изнесеното како и мислењето за предложената тема за изработка на магистерски труд, Комисијата смета дека истата ги исполнува условите за самостојна научна работа, а предложената тема е актуелна и современа и ќе претставува адекватен научен придонес во областа на јавното здравство.

Комисијата позитивно ја оценува предложената тема за изработка на магистерски труд под наслов **”Анализа на состојбата на здравствениот систем во поглед на задоволството на здравствените работници”** на Тања Божинова Ристова и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, да ја прифати и предлогот да го проследи во понатамошна постапка.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1.Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска

2.Проф. д-р Јованка Караџинска Бислимовска

3.Проф. д-р Билјана Таушанова

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНКА НА ПОДОБНОСТА НА ПРЕДЛОЖЕНА ТЕМА ЗА
ИЗРАБОТКА НА МАГИСТЕРСКИ ТРУД

Врз основа на член 63 од Законот за високо образование и член 53 од Правилникот за внатрешни односи и работењето на Медицинскиот факултет во состав на УКИМ во Скопје, Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје на својата IX редовна седница одржана на 20.02.2018 година, по предлог на Одборот за јавно здравство на Медицинскиот факултет, определи комисија за оценка на подобноста на тема за изработка на магистерски труд по доставена пријава од Ангелка Јанкуловска под наслов „ **Анализа на причините за намалување на опфатот со МРП вакцината на територија на општина Битола во периодот 2013-2017**“, и донесе решение Комисијата да биде во следниот состав:

Проф. д-р Розалинда Исјановска
Проф. д-р Ирена Кондова
Проф. д-р Драган Даниловски

По разгледување на приложената тема за изработка на магистерскиот труд, Рецензентската комисија до Наставно-научниот совет го поднесува следниов:

ИЗВЕШТАЈ

1. Биографски податоци за кандидатот

Ангелка Јанкуловска е родена на 30.07.1989 година во Битола каде завршува основно и средно образование. Во 2007 година се запишува на Висока медицинска школа – Битола, а на истиот дипломира и се стекнува со звање специјалист медицинска сестра во 2010 година. Следната година се запишува на Технолошко- технички факултет, насока-нутриционизам при универзитетот “Св. Климент Охридски“ во Битола и истите ги завршува и се стекнува со звање, Дипломиран инженер – нутриционист. Во 2012 година се запишува на вториот циклус, специјалистички студии по интензивна нега на Високата медицинска школа –Битола. Во 2014 година се запишува на последипломски студии по Јавно здравство.

Во септември 2010, е ангажирана како демонстратор по практична настава на Високата медицинска школа, а од октомври 2014 година е во редовен работен однос на истата институција. Во рамките на дополнителната едукација, Ангелка Јанкуловска има стекнато сертификати и уверенија за успешно завршени обуки од областа на здравствената нега и интензивна нега. Учествовала во успешна реализација на проекти при Високата медицинска школа. Ангелка Јанкуловска активно го користи англискиот јазик и вешто се користи со компјутерската техника.

2. Мислење по предложената тема

Доставениот предлог за изработка на магистерски труд ги содржи сите потребни елементи на една научно-истражувачка студија: вовед, мотив, цели на истражување, методологија на истражувањето, очекувани резултати и литература.

Вовед – Во прегледот на литературата за причините за намалување на трендот на имунизација со МРП вакцината, се наидува на фактот дека постои ограничен број на студии кои ја истражуваат вкупната слика за причините за намалување на трендот со МРП вакцината. Постоечките студии се доста тесни во својот фокус, истражувајќи го само еден фактор кој што придонесува во вкупната бројка на неимунизирани со МРП вакцината. Имунизацијата како процес, завзема високо место во агендата на креаторите на политиката и ресорното министерство и здравствените работници. Согласно законската регулатива, имунизацијата во Република Македонија е задолжителна за деца од 0-18 годишна возраст и задолжителна по епидемиолошки индикации за сите возрасти. За следење на процесот на имунизација и процентот на опфат, се прави континуирана проценка на системот за имунизација, се следат сите параметри заедно, се воочуваат слабите страни, недостатоци и континуирано се работи на нивно подобрување, со силна посветеност кон управување со програмите на сите нивоа.

Според направените истражувања во САД, загриженоста за безбедноста на вакцината како причина број еден, директно довела до одбивање на препорачаната вакцинација на нивните деца. Во принцип, секогаш постои група деца кои подлежат на вакцинација а истата е контраиндицирана кај нив, тоа се деца со нетретирана малигна болест или деца со имунодефициенција. Кај категоријата деца кај кои постои ризик од реакција на МРП вакцината, истата се става во болнички услови со што последиците се сведуваат на минимум. Она што загрижува е погрешното толкување на податоците од извршените истражувања. Ризикот од појава на несакани ефекти на вакцините како и од секој друг лек, секогаш постои, меѓутоа во минимален процент.

За разлика од прашањата за кои не е достапна неоспорна документација, постои податок за директна врска на вакцината и имунолошката тромбоцитопенична пурпура (ИТП) која е негативен настан за кој постои можност да ја следи администрацијата на вакцината и може да ја ограничи нејзината употребата. Достапните податоци јасно покажуваат дека ИТП е многу ретка и единствената вакцина за која постои докажана причинско-последична врска е ММР вакцината и истата може да се појави кај 1 до 3 деца на секои 100.000 дози

Веб-базираните истражувања на национално ниво во облик на репрезентативен експеримент во 2 бранови кои биле спроведени во Соединетите Американски Држави (спроведено јуни-јули 2011 година), врз родителите, кои биле случајно избрани да примаат 1 од 4 информации: (1) информации од Центрите за контрола на болести и превенција кои го објаснуваат недостатокот на докази дека МРП предизвикува аутизам; (2) текстуални информации за опасностите од болестите кои ги спречува МРП; (3) слики на деца кои имаат заболувања спречени од МРП вакцината; (4) драматичен наратив за новороденчето кое речиси умрело од морбили од Информативниот лист на Центрите за контрола на болести и превенција;

Ниту една од интервенциите не ја зголемила родителската намера за вакцинирање на идно дете. Се утврдило дека моменталните известувања на јавното

здравство за вакцините можеби не се ефективни. За некои родители, тие всушност можат да ги зголемат погрешните перцепции или да ја намалат намерата за вакцинација. Обидите да се зголеми загриженоста за заразни болести или да се поправат лажни тврдења за вакцините може да бидат особено контрапродуктивни.

Јавната загриженост во врска со неоснованата врска помеѓу МРП вакцината и аутизмот произлегува од извештајот на д-р Ендру Вејкфилд од 1998 година, како и значителното медиумско покривање кое го привлече тој податок. Иако истражувањето на Вејкфилд сега е дискредитирано и врската МРП-аутизам никогаш не била демонстрирана емпириски, оваа загриженост се манифестирала во текот на една деценија на неоптимална покриеност со МРП.

Истражувањата што се направени укажуваат на тоа, дека пораката за вакцинација не успева да помине, не поради тоа што не е доволно експонирана или не е доволно јасна, туку поради фактот што пласираните информации не се интегрираат во претходното знаење и искуство на родителите.

Сумираните податоци од кредибилни истражувања, во кои се вршел активен надзор и контролен механизам, докажале дека постои поврзаност помеѓу МРП вакцината и фебрилни напади, но исто така постои силен доказ дека МРП вакцината не е поврзана со аутизам.

Мотив - Според авторот, мотивот за истражување на оваа проблематика потекнува од се поприсутниот негативен став кон имунизацијата, особено кон МРП вакцината. Дополнителна мотивација е недоволната истраженост на потеклото на оваа проблематика. Искуствата укажуваат на дефицит од здравствена свест во јавното мислење, за важноста и последиците од неимунизација, што директно се отсликува на евидентниот намален тренд на имунизација. Истражувањето на оваа проблематика би допринело за согледување на реалната ситуација како и ризиците со кои што се соочуваат и родителите и децата при одбивањето на МРП вакцината, во смисол на согледување на можноста за интервенција во овој дел. Во последно време се занемарува фактот, дека со самата можност за пласирање на неадекватни информации преку социјалните и медиумските мрежи се втемелува негативниот став кон вакцините и се враќа можноста за појава на епидемии од сериозни заразни заболувања. Истовремено, истражувањето би било од интерес на сите засегнати во процесот на имунизација, а тоа се: здравствените работници, креаторите на политиката и родителите.

Цел - Главна цел на истражувањето е детерминирање на предиктивните фактори за намалување на опфатот со МРП вакцината на територијата на општина Битола. Истражувањето има и шест специфични цели како: 1) да се укаже на статистичка значајност помеѓу полот на детето и опфатот со МРП вакцината; 2) да се укаже на статистичка значајност помеѓу возраста на детето и опфатот со МРП вакцината; 3) да се прикаже статистичка значајност помеѓу варијаблите образование на родителите и согласноста за имунизација со МРП вакцината; 4) да се укаже на статистичка значајност помеѓу местото на живеење (рурална или урбана средина) и опфатот со МРП вакцината; 5) да се утврди статистичка значајност помеѓу редоследот на раѓање на децата и имунизација со МРП вакцината; и 6) да се утврди статистичка значајност помеѓу периодот на одлагање на вакцината и намалување на опфатот со МРП вакцината

Материјал и методи - Според типот, истражувањето ќе претставува студија на пресек (cross sectional study).

Ќе се изведува во ЈЗУ „Здравствен дом“- Битола, во одделот за Советовалиште за доенчиња, мали деца и претшколски деца каде и се врши и евидентира имунизацијата и се води уредна картотека за децата на таа возраст на територијата на општина Битола.

Временската рамка на истражувањето ќе биде во периодот од 01.02.2018 до 15.03.2018 година.

Истражувачка популација, односно примерокот на кој ќе се спроведе истражувањето се децата на возраст од 1 до 4 години. Репрезентативноста е обезбедена на начин што е опфатен вкупниот број на деца на секоја возраст поединечно, групирани според возраста.

За увид во картоните на службата и евидентирање на потребните податоци, добиена е согласност од Директорот на ЈЗУ Здравствен дом – Битола, како и од раководителот на Одделот за Советовалиште за доенчиња, мали деца и претшколски деца.

Истражувањето ќе се спроведува со анкетен прашалник во кој се внесуваат податоци за: 1)здравствен статус на детето; 2)возраст и пол на детето; 3)податоци за имунизација на детето 4)образование на родителите; 5)материјален статус на семејството; а податоците се добиваат од картонот за следење на здравствената состојбата на детето (картонот го пополнува педијатар или лекар од општа пракса/школска медицина каде преку параметрите кои се следат во него реално се оценува здравствената статус на детето) и од картоните за имунизација.

Статистичката обработка - Статистичката анализа на податоците ќе биде направена во статистичките програми Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17,0. За тестирање на нормалноста на податоците ќе бидат користени Shapiro -Wilk'W тестот, како мерките на Skewness и Kurtosis.

Категориските варијабли ќе бидат прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативни варијабли со симетрична дистрибуција ќе бидат прикажани со просек, минимални и максимални вредности, квантитативни варијабли со асиметрична дистрибуција со медијана и интерквартилен ранг. За компарирање на анализираните варијабли ќе бидат користени непараметарски (Pearson Chi square test, Fisher exact test, Mann-Whitney test, Wilcoxon Pairs Matched test) и параметарски тестови (Student t-test for independent and dependent samples).

Поврзаноста меѓу одредени варијабли ќе биде анализирана со Pearson-ов коефициент на корелација и Spearman-овиот коефициент на ранг корелација.

Статистичката сигнификантност ќе биде дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Очекувани резултати - Се очекува од ова истражување да произлезат податоци за анализа на причините за неимунизирање и одложување на МРП вакцината, со што ќе се идентификуваат причините и видот на интервенциите потребни за подобрување на трендот. Резултатите од овој труд ќе бидат од особен интерес за родителите, децата кои подлежат на имунизација, здравствените работници и соодветните институции. Очекувано е ова истражување да биде поттик за понатамошни слични истражувања на оваа тема како и изработка на план со стратегии насочени кон слабите точки од актот на имунизација.

ЗАКЛУЧОК

Согласно анализата на доставената документација за изработка на магистерски труд, актуелноста на темата и проценката за нејзината подобност, како и согледувањето за способноста на кандидатот за стручна и научна работа, рецензентската комисија е на мислење дека поднесената пријава од кандидатот Ангелка Јанкуловска за изработка на магистерски труд на тема „ **Анализа на причините за намалување на опфатот со МРП вакцината на територија на општина Битола во периодот 2013-2017**“ според својата актуелност, поставените цели, изборот на материјалот и методологијата на истражување, како и очекуваните резултати, во целост ги исполнува критериумите за изработка на самостоен научен труд.

Врз основа на напред изнесеното, Комисијата позитивно го оценува предлогот и има чест и задоволство да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати предложената тема за изработка на магистерски труд од Ангелка Јанкуловска и да овозможи понатамошна реализација на истражувањето и изработка на овој магистерски труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

1. Проф. д-р Розалинда Исјановска с.р. _____
2. Проф. д-р Ирена Кондова с.р. _____
3. Проф. д-р Драган Даниловски с.р. _____

ИЗВЕШТАЈ ОД КАДРОВСКИОТ ОДБОР

Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржа состанок на **11.04.2018 година во 13 часот**. На состанокот присуствуваа мнозинство од членовите на Одборот. По однос на предложените точки од дневниот ред и спроведеното гласање, Кадровскиот одбор на Наставно-научниот одбор го предлага следното:

1. Предлагање на рецензентски комисији по распишаниот конкурс од факултетот за избор во научно и насловно звање, а по предлог од катедрите.

Конкурс објавен на 21.03.2018 година во дневните весници „Нова Македонија“, „Вечер и „Коха“ од Медицински факултет во Скопје.

I. ТРАНСФУЗИОЛОГИЈА

- 1 лице во сите научни звања во научната област
 - трансфузиологија;

Кадровскиот одбор му предлага на ННС да ја усвои следната рецензентска комисија:

1. Проф.д-р Миленка Благоевска
2. Проф.д-р Соња Топузовска
3. Проф.д-р Воскресија Стефановска

Пријавени кандидати: н.с.ор.д-р Татјана Макароска Бојаџиева.

II. ИНТЕРНА МЕДИЦИНА

- 1 лице во насловно звање, во наставно-научните области:
 - интерна медицина и
 - токсикологија;

Координативното на катедрата предложи комисија во состав:

1. Проф.д-р Цветанка Божиновска
2. Проф.д-р Даниела Чапароска
3. Н.сов.д-р Нико Беќаровски
4. Проф.д-р Викторија Чалоска Иванова
5. Проф.д-р Оливер Каранфилски

Пријавени кандидати: насл.доц.д-р Лидија Петковска.

Проф.д-р Даниела Чапароска на ден 10.04.2018 година достави приговор за предложениот член во рецензентската комисија односно за проф.д-р Цветанка Божиновска со образложение дека таа на претходните два конкурси се откажувала од член во комисија и дава предлог на нејзино место да се постави некој од професорите од Србија кои се од областа токсикологија и тоа:

1. Проф.д-р Славица Вучинич - од Медицинскиот факултет во Белград;
2. Проф.д-р Весна Килибарда - од Институт за токсикологија и Национален центар за контрола на отрови, Војномедицинска академија во Белград и
3. Проф.д-р Весна Матовиќ - од Фармацевтскиот факултет при универзитетот во Белград, Шеф на катедрата за токсикологија и претседател на здружението на токсиколози на Србија.

Исто така, на ден 10.04.2018 година кандидатката насл.доц.д-р Лидија Петковска достави барање за изземање на проф. д-р Даниела Чапароска од член во

рецензентската комисија и на нејзино место предлага да се стави проф.д-р Кристина Младеновска од Фармацевтскиот факултет во Скопје.

Членовите на Кадровскиот одбор ги разгледаа приговорот и барањето на кандидатката и дискутираа по истите.

Најнапред проф. д-р. Снежана Смичкоска даде предлог на местото на проф.д-р Цветанка Божиновска да се постави Проф.д-р Славица Вучинич. Членовите на Кадровскиот одбор гласаа за следниот предлог комисија од проф. Смичкоска: Проф.д-р Славица Вучинич, Проф.д-р Даниела Чапароска, Н.сов.д-р Нико Беќаровски, Проф.д-р Викторија Чалоска Иванова и Проф.д-р Оливер Каранфилски, но прелог комисијата не го доби потребното мнозинство односно доби само 2 (два) гласа „ЗА“ од вкупно 29 присутни членови на Кадровскиот одбор.

Проф.д-р Никола Лабачески го даде следниот предлог на рецензентска комисија: Проф.д-р Славица Вучинич, Проф.д-р Весна Килибарда, Проф.д-р Весна Матовиќ, Проф.д-р Викторија Чалоска Иванова и Проф.д-р Оливер Каранфилски, но прелог комисијата не го доби потребното мнозинство односно доби само 1 (еден) глас „ЗА“ од вкупно 29 присутни членови на Кадровскиот одбор.

Бидејќи немаше друг предлог од членовите на Кадровскиот одбор, на гласање беше ставен и предлогот на рецензентска комисија од Координативното тело на катедрата по интерна медицина, но и таа рецензентска комисија не го доби потребното мнозинство односно доби само 1 (еден) глас „ЗА“ од вкупно 29 присутни членови на Кадровскиот одбор.

Членовите на Кадровскиот одбор едногласно донесоа одлука да се достави барање до катедрата за интерна медицина за да достави нов предлог на рецензентска комисија со целосно променет состав во која нема да членуваат петте предложени професори од Координативното тело на катедрата од причина што тој предлог кадровскиот одбор не го прифати. Доколку се предложат професори од странство од истите да се обезбеди согласност за членување во рецензентската комисија. Новиот предлог на рецензентска комисија, катедрата е должна да ја достави до одржувањето на седницата на Наставно- научниот совет односно до 18.04.2018 година.

Конкурс објавен на 07.12.2017 година во дневните весници „Утрински весник“, „Дневник“ и „Коха“ од Медицински факултет во Скопје.

- Во врска со објавениот конкурс за избор на 1 наставник во сите наставно-научни звања, во наставно-научните области: Интерна медицина и токсикологија на VIII редовна седница на ННС одржана на 28.12.2017 година беше формирана рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Даниела Чапароска
2. Проф.д-р Цветанка Божиновска
3. Проф.д-р Љубица Шутуркова
4. Проф.д-р Билјана Бауер Петровска
5. Проф.д-р Гордана Пемовска

По писмен пат од Рецензентската комисија се откажа проф.д-р Цветанка Божиновска.

Врз основа на предлог од Координативното тело на Катедрата за интерна медицина ННС на 20.02.2018 година ја формираше рецензентската комисија во променет состав каде на местото на проф.д-р Цветанка Божиновска се постави проф.д-р Оливера Стојчева Танева

На ден 22.02.2018 година со писмено известување од член во Рецензентската комисија се откажа проф.д-р Љубица Шутуркова.

Координативното тело на Катедрата за интерна медицина достави предлог за нов член во Рецензентската комисија, на местото на проф.д-р Љубица Шутуркова да биде проф.д –р Татјана Каdifкова. Кадровскиот одбор ја изгласа рецензентската комисија во состав:

1. Проф.д-р Даниела Чапароска
2. Проф.д-р Татјана Каdifкова
3. Проф.д-р Билјана Бауер Петровска
4. Проф.д-р Гордана Пемовска
5. Проф.д-р Оливера Стојчева Танева.

2. Донесување на одлуки за давање согласност за вршење на високообразовна дејност на факултети при УКИМ во Скопје, по дадена согласност од катедрите.

Фармацевтскиот и Филозовскиот факултет при УКИМ во Скопје доставија барања за ангажирање на лица избрани во звања од нашиот факултет да обавуваат високообразовна дејност на нивниот факултет.

По изјаснувањето на катедрата за овие барања и дадената согласност од катедрата се утврди следнава листа и тоа:

**АНГАЖИРАЊЕ НА НАСТАВНИЦИ ВО УЧЕБНАТА 2017/2018 ГОДИНА
НА ДРУГИ ФАКУЛТЕТИ ВО РАМКИТЕ НА УКИМ**

ред.б р.	Предмет	Ангажман на факултетите во рамките на УКИМ	Наставник
1.	Изведување на настава на специјалистички студии од втор циклус од областа <i>козметологија</i> за реакредитација на студиската програма.	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Сузана Николовска
2.	<i>Ментално здравје на лица со попреченост</i> , избран предмет во втор семестар со фонд на часови 13, за студиската програма по Специјална едукација и рехабилитација на втор циклус студии.	Филозофски факултет- Скопје	проф.д-р Марија Ралева
3.	<i>Кинезитерапија</i> , избран предмет во втор семестар со фонд на часови 13, за студиската програма по Специјална едукација и рехабилитација на втор циклус студии, потпрограма моторни нарушувања.	Филозофски факултет- Скопје	проф.д-р Ериета Николиќ Димитрова

Кадровскиот одбор му предлага на ННС да им даде согласност на горенаведените наставници да обавуваат високообразовна дејност на други Факултети во рамките на УКИМ.

3. Разгледување на барања за одобрување на отсуство за наставници и соработници врз основа на дадена согласност од институциите каде што се вработени и катедрите.

- доц.д-р Марија Хаџи Лега вработена во ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство - Скопје, поднесе барање за одобрување на неплатено отсуство во траење од три месеци сметано од 12.03.2018 година, поради здравствени причини.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за гинекологија и акушерство и Решение за одобрено неплатено отсуство од ЈЗУ УК за гинекологија и акушерство.

Кадровскиот одбор му предлага на ННС да даде согласност за ова неплатено отсуство согласно ЗВО и Статутот на УКИМ.

Декан
Проф.д-р Соња Топузовска, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВНИОТ ОДБОР

Наставниот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **05.04.2018** година, на која беа разгледани следните точки од дневниот ред:

Точка 1.

Извештај од спроведената студентска евалуација за предметите од зимскиот семестар за академската 2017/2018 година, за студиите по општа медицина и тригодишните стручни студии. (прилог материјал)

Продеканот за настава ги информираше членовите на Наставниот одбор дека резултатите од спроведената студентска евалуација за зимскиот семестар во академската 2017/2018 година, се достапни во електронска форма на web страната на Медицинскиот факултет во менито “евалуација“. Секој раководител на катедра преку своето корисничко име и лозинка треба да ги види резултатите за предметите, наставниците и асистентите. Секој наставник и асистент исто така може да ги види сопствените резултати и коментари. Во однос на слободните коментари, Продеканот за настава истакна дека Раководителите на катедрите би требало истите да ги дискутира со сите членови на катедрата, во насока на надминување на проблемите со кои се соочуваат студентите.

Извештајот за спроведената евалуација беше усвоен едногласно и ќе биде предложен за усвојување од страна на членовите на ННС.

Точка 2.

Информации во врска со наставата на сите студиски програми

Продеканот за настава ги информираше членовите на Наставниот одбор дека од Одборот за акредитација и евалуација на високото образование на Република Македонија се добиени решенија за извршената акредитација на студиската програма Општа медицина прв и втор циклус интегрирани студии, и студиските програми за Тригодишни стручни студии на Медицинскиот факултет при Универзитет “Св. Кирил и Методиј”.

Исто така членовите беа запознени и дека во тек е прибирање на материјали и документација за акредитирање на студиската програма Општа медицина прв и втор циклус интегрирани студии на англиски јазик.

Со тоа дневниот ред беше исцрпен.

Продекан за настава
Проф. д-р. Бети Зафирова-Ивановска, с.р.

**ОЦЕНА ЗА ПРЕДМЕТИТЕ ОДЗИМСКИ СЕМЕСТАР
ТСС-МЕДИЦИНСКА СЕСТРА/ТЕХНИЧАР 2017/18**

Медицински сестри и техничари				
	Предмет	Семестар	Просек	оцени
1	Странски јазик	1	9.71	416
2	Физиологија	1	9.58	456
3	Здравствена нега	1	9.57	468
4	Фармакологија	3	9.57	436
5	Промоција на здравје и здравствено воспитување	1	9.56	420
6	Здравствена нега на жена со гинекологија и породилство	5	9.47	208
7	Анатомија со хистологија	1	9.45	528
8	Супервизија	3	9.39	432
9	Микробиологија со паразитологија	3	9.36	456
10	Медицинска Етика	1	9.31	428
11	Патологија	1	9.27	628
12	Дијагностички методи	3	9.21	404
13	Хигиена со екологија	3	9.10	440
14	Здравствена нега на хирушки болни и болни од сродните области	5	9.04	244
15	Вовед во хумана генетика	3	8.91	524
16	Здравствена нега на интернистички болни со интерна медицина, дерматовенерологија и инфективни болест	3	8.67	408

**ОЦЕНА ЗА ПРЕДМЕТИТЕ ОД ЗИМСКИ СЕМЕСТАР
ТСС-ФИЗИОТЕРАПЕВТИ 2017/18**

Физиотерапевти				
	Предмет	Семестар	Просек	оцени
1	Биофизика	1	9.67	408
2	Странски јазик	1	9.63	380
3	Физиологија	1	9.51	424
4	Промоција на здравје и здравствено воспитување	1	9.46	384
5	Вовед во физиотерапија	1	9.36	388
6	Медицинска етика	1	9.27	424
7	Физиотерапија во нарушување на мускуло скеЗИМСКИсистем	5	9.20	220
8	Основи на кинезиологија	1	9.18	492
9	Основи на кинезитерапија	3	9.15	292
10	Основи на физикална терапија	3	9.14	368
11	Анатомија со хистологија	1	9.12	568
12	Супервизија	5	9.10	180
13	Мануелна терапија	3	9.06	424
14	Физиотерапија во ревматологија	5	9.06	216
15	Патологија	1	8.98	556
16	Психијатрија	3	8.98	236
17	Спортска медицина	5	8.95	184
18	Балнео и климатотерапија	3	8.92	336
19	Хигиена со екологија	3	8.89	304
20	Микробиологија со паразитологија	3	8.85	252
21	Физиотерапија во онкологија	5	8.83	216
22	Радиологија	3	8.68	232
23	Физиотерапија во неврологија	5	8.61	204
24	Неврологија со неврофизиологија	3	8.47	240
25	Интерна медицина со дерматовенерологија	3	8.09	236

**ОЦЕНА ЗА ПРЕДМЕТИТЕ ОД ЗИМСКИ СЕМЕСТАР
ТСС- РАДИОЛОШКИ ТЕХНОЛОЗИ 2017/18**

Радиолошки технолози				
	Предмет	Семестар	Просек	оцени
1	Странски јазик	1	9.68	204
2	Радијациона физика	1	9.65	248
3	Биофизика	1	9.58	224
4	Радиолошка патологија	5	9.50	184
5	Онкологија	5	9.49	180
6	Промоција на здравје и здравствено воспитување	1	9.48	212
7	Подготовки и методи за РТГ преглед	3	9.47	212
8	Радиографска техника 1	1	9.46	220
9	Радиотерапија	5	9.46	208
10	Супервизија	5	9.33	180
11	Медицинска етика	1	9.25	224
12	Компјутеризирана томографија	5	9.24	180
13	Анатомија 1	1	9.22	304
14	Радиографска техника 3	5	9.21	188
15	Радиолошка апаратура	3	9.19	228
16	Фармакологија и контрастни средства	3	9.16	232
17	Хигиена со екологија	3	9.05	236
18	Здравствена нега во радиологија	3	9.01	232
19	Радиографска техника 2	3	8.97	212
20	Патологија	3	8.96	328
21	Ургентна медицина со анестезиологија и реанимација	5	8.96	184
22	Радиолошка анатомија	3	8.95	196

**ОЦЕНА ЗА ПРЕДМЕТИТЕ ОД ЗИМСКИ СЕМЕСТАР
ТСС-ЛОГОПЕДИ 2017/18**

Логопеди				
	Предмет	Семестар	Просек	оцени
1	Основи на логопедија	1	9.57	336
2	Рехабилитација на патологија на јазик	5	9.54	120
3	Биофизика (акустика)	1	9.47	292
4	Рехабилитација на патологија на слух	5	9.45	120
5	Промоција на здравје и здравствено воспитување	1	9.37	280
6	Физиологија	1	9.37	304
7	Странски јазик	1	9.32	276
8	Супервизија	5	9.28	128
9	Патологија на слух	3	9.26	240
10	Патологија на говор	3	9.23	232
11	Невро психо и социолингвистика	5	9.21	120
12	Рехабилитација на патологија на глас	5	9.21	120
13	Психијатрија и психотерапија	5	9.03	128
14	Оториноларингологија	3	9.02	340
15	Фонијатрија	3	8.98	324
16	Аудиологија	3	8.91	336
17	Анатомија со хистологија	1	8.86	436
18	Медицинска етика	1	8.84	288
19	Патологија	1	8.76	404
20	Неврологија со неврофизиологија	3	8.52	332

Прилог

ОЦЕНА НА ПРЕДМЕТИТЕ ОД ЗИМСКИОТ СЕМЕСТАР
Студии по општа медицина 2017/2018

Предмет	Просечна оцена	Теоретска настава	Просечна оцена	Практична настава	Просечна оцена
Патофизиологија 2	9.59	Проф.д-р. Даниела Поп Ѓорчева	9.90	Асс.др. Синиша Стојаноски	9.87
Биофизика	9.53	Доц.д-р. Томислав Станковски	9.78	Асс.др. Душко Лукаровски	9.62
Медицинска психологија и социологија	9.43	Проф.д-р. Бранислав Стефановски	9.68	Асс. Анета Спасовска Трајановска	9.69
Анестезиологија со реанимација	9.42	Проф.д-р Мирјана Шошолчева	9.61	Проф.д-р Андријан Карталов	9.87
Ортопедија	9.37	Проф.д-р Милан Самарџиски	9.79	Асс.д-р Александар Савевски	9.86
Нуклеарна медицина	9.31	Проф.д-р. Даниела Поп Ѓорчева	9.91	Асс.д-р.Тони Трипуноски	9.87
Микробиологија со паразитологија	9.30	Проф.д-р. Жаклина Цековска	9.69	Асс.др. Татјана Грдановска	9.91
Вовед во медицина и медицински професии	9.18	Проф.д-р. Елена Ќосевска	9.59	Науч.сор.д-р. Данче Гудева Никовска	9.57
Инфектологија	9.16	Проф.др. Крсто Гроздановски	9.86	Асс.д-р. Марија Димзова	9.65
Морфологија и физиологија на клетка	9.11	Проф.д-р. Лилјана Миленкова	9.64	Асс.д-р. Ирена Петрова Костадинова	9.51
Анатомија 1	9.10	Проф.д-р. Јулија Живадиновиќ Богдановска	9.66	Науч.сор.д-р.Аце Додевски	9.49
Англиски јазик	9.09	Проф.д-р. Татјана Панова Игњатовиќ	9.61	Проф.д-р. Татјана Панова Игњатовиќ	9.55

Дерматовенерологија	9.09	Проф.др. Сузана Николовска	9.57	Проф.др. Сузана Николовска	9.79
Неврологија	9.06	Проф.д-р. Дијана Никодијевиќ	9.73	Асс.д-р. Ирена Ѓорчева	9.94
Педијатрија	9.00	Проф.д-р. Кристина Миронска	9.65	16 асистенти со иста оцена	9.99
Физикална медицина и рехабилитација	8.99	Доц.д-р Валентина Коевска	9.30	Асс.д-р Велика Лабачевска	9.58
Хистологија и ембриологија 1	8.99	Проф.д-р. Лилјана Миленкова	9.56	Асс.д-р. Ирена Петрова Костадинова	9.40
Биостатистика со медицинска информатика	8.92	Проф.д-р. Драган Даниловски	9.12	Проф.д-р. Драган Даниловски	9.29
Биохемија 1	8.87	Проф.д-р. Соња Топузовска	9.55	Асс.др. Гордана Босилкова	9.78
Анатомија 3	8.81	Проф.д-р. Јулија Живадиновиќ Богдановска	9.57	Науч.сор.д-р Елизабета Чадиковска	9.77
Клиничко испитување	8.80	Проф.д-р. Соња Генадиева Ставриќ	9.72	Асс. д-р. Сузана Арбутина	9.70
Интерна медицина	8.79	Проф.др. Сашко Кедев	9.88	Асс. д-р. Елена Цуракова	9.89
Физиологија 1	8.72	Проф.др. Сунчица Петровска	9.65	Асс.др. Михаела Несторова	9.75
Гинекологија и акушерство	8.64	Доц.д-р Горан Димитров	9.83	12 асистенти со иста оцена	9.99
Хирургија	8.62	Проф.д-р Смиља Ѓоргова Туцарова	9.92	13 асистенти со иста оцена	9.99
Радиологија	8.50	Проф. д-р Климе Ѓорески	9.47	Асс.др. Петар Јаневски	9.63
Патологија 1	8.22	Доц.д-р. Рубенс Јовановиќ	9.77	Асс.д-р. Боро Илиевски	9.71

Основи на имунологија	8.15	Проф.д-р. Кочо Димитровски	9.29	Доц.др. Александар Петличковски	9.79
Ургентна медицина	8.07	Проф.др. Ѓорѓи Јота	9.56	Повеќе од 20 асистенти со иста оцена	9.99

Предмет со највисока оценка: Патофизиологија 2 - 9.59

ИЗВЕШТАЈ ОД НАУЧНИОТ ОДБОР

Научниот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје, одржа седница на ден **04.04.2018** година во **13,30** часот. На седницата присуствуваа мнозинство од членовите на Одборот. По однос на предложената точка од дневниот ред и спроведеното гласање, Научниот одбор заведе став:

1. Разгледување на барања за продолжување за изработка на докторска дисертација.

а) Научниот одбор го одобри барањето на д-р Фродита Јакимовска, за продолжување на рокот за изработка на нејзината докторска дисертација под наслов „Клиничка евалуација на назалната проодност со акустична ринометрија и цефалометриска анализа кај функционалната и естетска хирургија на носот“, за период од 8 месеци.

Продекан за наука
Проф. д-р Розалинда Попова Јовановска, с.р.

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

Советот на студиската програма за трет циклус-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **12.04.2018** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисији за оцена на докторска дисертација од:

- д-р Софија Пејкова на тема: **"Молекуларно-генетски маркери за прогресијата на метастатскиот малиген меланом на кожата"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Јордан Савески,
2. Проф. д-р Ѓорѓе Џокиќ,
3. Проф. д-р Маргарита Балабанова-Стефановска,
4. Проф. д-р Сашо Панов,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Лена Какашева-Маженковска на тема: **"Проценка на густината на неоваскуларизацијата и длабочината на инвазијата кај планоцелуларниот карцином на кожата и долната усна како параметри за туморска прогресија"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Лилјана Миленкова,
2. Проф. д-р Весна Јаневска,
3. Проф. д-р Гордана Петрушевска,
4. Проф. д-р Невена Костовска,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Николина Здравеска на тема: **"Конгенитален хипотироидизам откриен на неонатален скрининг до дефинитивна дијагноза и проценка од потребата за трајна терапија"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Катица Пиперкова,
2. Проф. д-р Мирјана Кочова,
3. Проф. д-р Оливија Васкова,
4. Науч. сор. д-р Виолета Анастасовска,
5. Проф. д-р Елизабета Зисовска.

- м-р Оливер Калпак на тема: **"Импактот на радијалниот артериски пристап врз интервенцијата при акутен миокарден инфаркт"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Билјана Сидовска,
2. Проф. д-р Дончо Донеv,
3. Проф. д-р Лазар Лазаров,
4. Проф. д-р Марјан Бошевски,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Игор Пеев на тема: **"Компарација на две хируршки техники при оперативен третман на липоми: липосукција наспроти класичната хируршка липектомија"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Ѓорѓе Џокиќ,
2. Проф. д-р Лилјана Спасевска,
3. Доц. д-р Елизабета Мирчевска,
4. Проф. д-р Милан Самарџиски,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Тања Маказлиева на тема: **"Клиничко-епидемиолошки карактеристики на тироидните карциноми и значењето на експресија на транскрипти за тумор специфични гени кај диференцирани карциноми"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Даниела Миладинова,
2. Проф. д-р Оливија Васкова,
3. Проф. д-р Весна Велиќ-Стефановска,
4. Проф. д-р Златко Јаковски,
5. Проф. д-р Слободан Илиќ.

- м-р Николина Тановска на тема: **"Анализа на факторите кои влијаат на изборот на терапевскиот модалитет кај болни од Мијастенија гравис"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Сашо Стојчев,
2. Проф. д-р Марија Ралева,
3. Проф. д-р Весна Јаневска,
4. Проф. д-р Горан Кондов,
5. Доц. д-р Емилија Цветковска.

- д-р Игор Стојковски на тема: **"Постоперативна хемоирадијација со единечен целен волумен, наспроти хемоирадијација со намалување на целниот волумен во третман на малигните глиоми"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Илија Панговски,
2. Проф. д-р Снежана Смичкоска,
3. Проф. д-р Валентина Крстевска,
4. Проф. д-р Светлана Антевска-Грујоска,

5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Виолета Клисаровска на тема: **"Компаративна дозиметриска евалуација на референтните вредности при дводимензионално и тридимензионално планирање на интракавитарна брахитерапија со висока брзина на доза кај локално напреднат карцином на цервикс"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Снежана Смичкоска,
2. Проф. д-р Климе Ѓорески,
3. Проф. д-р Валентина Крстевска,
4. Проф. д-р Светлана Антевска-Грујоска,
5. Проф. д-р Ѓорѓи Бабушку.

- д-р Елизабет Мицева Величкоска на тема: **"Психијатриски морбидитет, психопатолошки симптоми и психолошки манифестации кај некои кожни болести и нивното влијание врз квалитетот на живот"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Бранислав Стефановски,
2. Проф. д-р Антони Новотни,
3. Проф. д-р Весна Пејовска-Геразова,
4. Проф. д-р Весна Гривчева-Пановска,
5. Проф. д-р Бунјамин Мемеди.

- д-р Магдалена Богдановска Тодоровска на тема: **"Детекција на амплификација на HER-2/neu онкогенот со флуоресцентна ин ситу хибридизација: корелација со имунохистохемиската експресија на HER-2 протеинот и канцерските стем клеточни маркери кај инвазивни карциноми на дојка"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Лилјана Спасевска,
2. Проф. д-р Гордана Петрушевска,
3. Проф. д-р Весна Јаневска,
4. Проф. д-р Снежана Смичкоска,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Валентина Ристеска Нејашмиќ на тема: **"Едукацијата и пропишувањето на антибиотици за акутни респираторни инфекции во примарна здравствена заштита"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Катарина Ставриќ,
2. Проф. д-р Снежана Стојковска,
3. Проф. д-р Ирена Кондова-Топузовска,
4. Проф. д-р Весна Велиќ-Стефановска,

5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- м-р Илија Кировски на тема: **"СДС-ПАГ електрофореза во евалуација на уринарни инфекции и вродени малформации на бубрезите и уринарните патишта во детска возраст"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Светлана Цековска,
2. Проф. д-р Велибор Тасиќ,
3. Проф. д-р Марина Крстевска-Костантинова,
4. Виш науч. сор. д-р Емилија Шахпазова,
5. Проф. д-р Љутви Зулбеари.

- д-р Шабан Мемети на тема: **"Споредба на конзервативниот наспроти ендоскопскиот метод во третманот на везикоуретералниот рефлукс"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Перо Петровски,
2. Проф. д-р Миле Петровски,
3. Проф. д-р Дафина Кузмановска,
4. Доц. д-р Сотир Ставридис,
5. Проф. д-р Азис Положани.

- д-р Газменд Амзаи на тема: **"Еволуција во згрижувањето, прогнозата и квалитетот на живот на пациентите со Хочкинов лимфом"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Александар Стојановиќ,
2. Проф. д-р Оливер Каранфилски,
3. Проф. д-р Соња Генадиева-Ставриќ,
4. Проф. д-р Светлана Кочева,
5. Проф. д-р Глигор Димитров.

2. Формирање на комисији за оцена на подобност на пријавената тема за изработка на докторска дисертација од:

- д-р Силвана Кралева на тема: **"Влијанието на умерената хипотензија врз ткивната оксигенација на мозокот (SPO₂) кај пациенти во општа анестезија при риносептопластика"**, се предлага комисија во состав:

1. Виш науч. сор. д-р Билјана Ширгоска,
2. Проф. д-р Мирјана Шошолчева,
3. Проф. д-р Билјана Кузмановска.

- д-р Елена Цуракова-Ристовска на тема: **"Фон-Вилебрандов фактор како прогностички показател кај пациентите со црнодробна цирроза"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Магдалена Геннадиева-Димитрова,
2. Проф. д-р Викторија Чалоска-Ивановска,
3. Проф. д-р Александар Стојановиќ.

- м-р Емилија Лазарева на тема: **"Хипофракционирана наспроти конвенционално фракционирана елективна радиотерапија кај пациенти со рак на дојка и конзервативен хируршки зафат"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Розалинда Попова-Јовановска,
2. Проф. д-р Снежана Смичкоска,
3. Проф. д-р Валентина Крстевска.

- д-р Валентина Цвејоска-Чолаковска на тема: **"Астма и натхранетост во детска возраст"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Емилија Влашки,
2. Проф. д-р Мирјана Кочова,
3. Проф. д-р Јордан Минов.

- м-р Јована Андонова на тема: **"Биохемиски ефекти на вагиналните инфекции и нивната асоцираност со предвременото породување"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Велимир Стојковски,
2. Проф. д-р Светлана Цековска,
3. Доц. д-р Јадранка Георгиевска.

- м-р Небојша Настов на тема: **"Споредба на крајниот исход при користење на челични 4,5 мм DCP плочки (tippo) и претходно моделирани титаниумски 3,5 мм заклучувачки плочки (tipplo) во третманот на фрактурите на дисталната тибија со минимално инвазивна перкутана остеосинтеза со плочка "**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Славчо Стојменски,
2. Проф. д-р Игор Кафтанџиев,
3. Проф. д-р Зоран Божиновски.

- д-р Бојан Бошковски на тема: **"Поврзаност на ХЛА и ризикот за развој на антиинтерферонски антитела кај пациенти со мултипла склероза третмани со интерферон бета"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весела Ивановска-Малеска,
2. Доц. д-р Емилија Цветковска
3. В. н. сор. д-р Анита Христова-Димчева.

3. Извештај од комисија за оцена на докторска дисертација од:

- д-р Ристо Симеонов (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1163 од 15.02.2018*) на тема: **"Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- м-р Наташа Најдановска Алулоска (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Владимир Јоксимовиќ (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Ризик фактори асоцирани со појава на рани постоперативни компликации кај пациенти со Кронова болест"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Тони Ристески (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни ингвинални хернии кај деца"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Наташа Шекеринов (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Игор Алулоски (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Борислав Кондов (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР-2 позитивност врз позитивитет на „сентинел“ лимфна жлезда („жлезда стражар“), кај пациенти со ран малигном на дојка"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Тед Трајчески (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Компарација на безбедноста и ефикасноста на без-полимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при перкутани коронарни интервенции"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Весна Петреска Дуковска (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018*) на тема: **"Аденотонзилотомија наспроти аденотонзилектомија во решавањето на горноопструктивниот синдром кај деца евалуирани со полисомнограф"**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС).

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Иво Каев (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018*) на тема: **"Појава на срцево оштетување кај трудници со**

пreekлампсија/гестациска хипертензија", (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС).

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Наталија Ангелкова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Прогностичка важност на 6-минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза "**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС).

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Елена Јовановска Јанева (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата во дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма",** (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС).

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Звездана Петронијевиќ (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Возраста и коморбидитетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување "**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС).

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

4. Извештаи од комисији за оценка на подобност на пријавената тема за изработка на докторска дисертација од:

- д-р Анета Сима на тема: **"Евалуација на ризик фактори за ендометријална патологија во перименопауза и нивна асоцијација со кардиоваскуларен морбидитет"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Менка Лазареска на тема: **"Ендоваскуларен третман на интракранијалните аневризми"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Мимоза Исмаили на тема: **"Correlation of central corneal thickness measurement to abnormalities of refraction"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- д-р Александар Савески на тема: **"Избор на најоптимален хируршки третман кај пациенти со скршеница на вратот на бутната коска"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- м-р Сотир Николовски на тема: **"Пресметување на феталната тежина со употреба на дводимензионален и тродимензионален ултразвук"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

- м-р Корнелија Трајкова на тема: **"Вагинален микробиом кај женска популација во репродуктивен период"**,

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оцена на докторската дисертација е позитивна и Советот на студиската програма едногласно ја прифати.

5. Формирање на комисија за одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Ристо Симеонов (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1163 од 15.02.2018*) на тема: **"Споредба на класичната со лапароскопската апендектомија во детската возраст"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Перо Петровски,
2. Проф. д-р Миле Петровски,
3. Проф. д-р Зоран Караџов,
4. Проф. д-р Владо Јаневски,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- м-р Наташа Најдановска Алулоска (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Клинички, генетски и прогностички аспекти на рано дијагностицираните конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Велибор Тасиќ,
2. Проф. д-р Гордана Китева-Тренчева,
3. Проф. д-р Стојка Нацева-Фуштиќ,
4. Проф. д-р Катарина Ставриќ,
5. Проф. д-р Елизабета Зисовска.

- д-р Владимир Јоксимовиќ (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Ризик фактори асоцирани со појава на рани постоперативни компликации кај пациенти со Кронова болест"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Александар Караѓозов,
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски,
3. Проф. д-р Магдалена Генадиева-Димитрова,
4. Проф. д-р Гордана Петрушевска.
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Тони Ристески (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018*) на тема: **"Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен наспроти отворена конвенционална техника за третман на индиректни ингвинални хернии кај деца"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Перо Петровски,
2. Проф. д-р Горан Кондов,
3. Проф. д-р Миле Петровски,
4. Проф. д-р Никола Јанкуловски,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Наташа Шекеринов (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018) на тема: **"Ефектот од интравитреалната апликација на Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Димовска-Јорданова,
2. Проф. д-р Милчо Богоев,
3. Проф. д-р Милица Ивановска,
4. Проф. д-р Магдалена Антова-Велевска,
5. Проф. д-р Милка Здравковска.

- д-р Игор Алулоски (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018) на тема: **"Е-кадерин/ β -катенински сигнален пат и неговата улога кај пациентки со тубарен карцином и серозен оваријален карцином во напреднат стадиум"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Славјанка Попоска,
2. Проф. д-р Гордана Петрушевска,
3. Проф. д-р Јанаки Наумов,
4. Проф. д-р Весна Јаневска,
5. Проф. д-р Глигор Димитров.

- д-р Борислав Кондов (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018) на тема: **"Влијанието на големина на тумор, присуство на естрогени рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредности на Ки67 и ХЕР-2 позитивност врз позитивитет на „сентинел“ лимфна жлезда („жлезда стражар“), кај пациенти со ран малигном на дојка"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Никола Јанкуловски,
2. Проф. д-р Звонко Миленковиќ,
3. Проф. д-р Сашко Јовев,
4. Проф. д-р Даниела Поп Горчева,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Тед Трајчески (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1165 од 15.03.2018) на тема: **"Компарација на безбедноста и ефикасноста на без-полимерни и полимерни стентови обложени со лек, применети при перкутани коронарни интервенции"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Лазар Лазаров,
2. Проф. д-р Драган Даниловски,
3. Проф. д-р Силвана Јованова,
4. Проф. д-р Марија Вавлукис,
5. Проф. д-р Сади Беџети.

- д-р Весна Петреска Дуковска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Аденотонзилотомија наспроти аденотонзилектомија во решавањето на горноопструктивниот синдром кај деца евалуирани со полисомнограф"**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС) се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Марина Давчева-Чакар,
2. Проф. д-р Ацо Димов,
3. Проф. д-р Никола Николовски,
4. Проф. д-р Ѓорѓи Оровчанец,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Иво Каев (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Појава на срцево оштетување кај трудници со прееклампсија/гестациска хипертензија"**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС) се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Марјан Стојовски,
2. Проф. д-р Силвана Јованова,
3. Проф. д-р Гордана Адамова,
4. Проф. д-р Елизабета Србиновска-Костовска,
5. Проф. д-р Ѓорѓи Бабушку.

- д-р Наталија Ангелкова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Прогностичка важност на 6-минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза "**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС) се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Филип Дума,
2. Проф. д-р Мирјана Кочова,
3. Проф. д-р Стојка Нацева-Фуштиќ,
4. Проф. д-р Гордана Китева-Тренчева,
5. Проф. д-р Елизабета Зисовска.

- м-р Елена Јовановска Јанева (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018) на тема: **"Маркери на инфламација, нивната улога и значење во евалуацијата во дијагнозата, терапијата, еволуцијата и прогнозата кај болните од астма"**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС) се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Горица Брешковска,

2. Проф. д-р Магдалена Геннадиева-Димитрова,
3. Проф. д-р Дејан Докиќ,
4. Проф. д-р Бисерка Каева-Јовковска,
5. Проф. д-р Андреја Арсовски.

- д-р Звездана Петронијевиќ (објавен во *Билтен на Универзитетот бр. 1166 од 02.04.2018*) на тема: **"Возраста и коморбидитетот како ризик-фактори за исходот кај возрасната популација со акутно бубрежно оштетување "**, (Рецензијата е објавена на 02.04.2018 и доколку има приговор на истата, рецензијата ќе биде симната од дневен ред на ННС) се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Гоце Спасовски,
2. Науч. сов. д-р Лилјана Тозија,
3. Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил,
4. Проф. д-р Ѓулшен Селим,
5. Проф. д-р Елизабета Зисовска.

6. Одобрени се 9 мирувања на докторските студии како и една промена на ментор.

7. Во рамките на реализација на докторски семинар формирани се 18 рецензентски комисии за III и 7 рецензентски комисии за V семестар.

Претседател на
Советот на студиската програма за трет циклус
студии-докторски студии по медицина

Проф. д-р Оливера Стојчева-Танева с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВНО-НАУЧНИОТ КОЛЕГИУМ ЗА ПОСТДИПЛОМСКИ СТУДИИ ПО МЕДИЦИНА

Наставно-научниот колегиум за постдипломски студии на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје одржа седница на ден 04.04.2018 година и по однос на предложените точки од дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисија за одбрана на магистериуми по пријава од кандидатите:

а) Д-р Љупчо Донеv на тема: "Компаративна студија, фенталин наспроти мидазолам како медикаменти за орална премедикација кај педијатриски пациенти" се предлага комисија во состав:

1. Доц. д-р Мирјана Шошолчева
2. Проф. д-р Адријан Карталов
3. Проф. д-р Билјана Кузмановска

б) Д-р Весна Миташова на тема: "Односот на докторите специјалисти по анаестезија и интензивно лекување кон потребата од воведување на објективен мониторинг на невромускулниот блок на одделите за анестезија во Република Македонија". Се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска
2. Проф. д-р Мирјана Шошолчева
3. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска

2. Формирање на комисија за оценка на магистериум по пријава од кандидатот:

а) Др Марта Тунцева на тема: "Рано дијагностицирање на деменцијата во примарната здравствена заштита". Се предлага комисија во состав:

1. Проф д-р Гордана Китева Тренчевска
2. Проф д-р Весна Велиќ Стефановска
3. Проф д-р Анита Арсовска

Продекан за наука
Проф. д-р Р.Попова Јовановска с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА МЕЃУНАРОДНА СОРАБОТКА

Одборот за меѓународна соработка на Медицинскиот факултет во Скопје одржа состанок на ден 10.4.2018 година. Членовите на Одборот се произнесоа по точките од претходно усвоениот дневен ред:

Ад-1. Извештај за активностите на Одборот за меѓународна соработка во изминатиот период

Во изминатиов период од последниот состанок активностите на координаторот беа начеми кон реализирање на Еразмус плус програмата за студентска пракса, за која се пријавија двајца студенти за Медицинскиот факултет на Универзитето во Загреб, односно во Ријека.

На 6.3.2018 визитинг професорот од Универзитетот во Ријека, проф.Теди Цицвариќ беше еден од членовите на комисијата за одбрана на докторската дисертација на др.Илир Хасани од Универзитетска Клиника за ТОАРИЛУЦ.

Професорката Зорка Митова од Институтот за експериментална морфологија, патологија и антропологија со музеј при Бугарската академија на науки и уметности во рамките на Еразмус плус програмата за мобилност на наставници, престојуваше на Институтот за анатомија. За време на посетата разменети се искуства околу наставно образовната дејност на двете институтции, како и дискусија за различни методи кои се применуваат за одредување на телесниот состав. Проф.Митова одржа предавање на тема `Телесен состав и метаболен промет проценет со неинвазивни антропометриски и биофизички методи` на стручниот состанок организиран од Македонското здружение на анатоми. На предавањето присаствуваа и колеги од други институти кои работат на истата проблематика, со што се разменија искуства на методите кои актуелно се применуваат. Со професорката Митова се разговараше за идна соработка во рамки на зеднички проекти во кои би се направила споредба на резултатите за телесен состав добиени кај студентска популација со апаратот MEDAS (кој беше презентираан од проф.Митова).

Пролетното собрание на ЕМСА Европа се одржа во Охрид од 23-28.3. во организација на ЕМСА Македонија во соработка со Медицинскиот факултет во Скопје. На собирот имаше 245 учесници од 15 европски ЕМСА организации и 40 учесници од Македонија. Тема беше `Медицина за времена елементарни непогоди`, а активно, со презентации учествуваа проф.Златко Јаќовски, науч.сор Данче Гудева Никовска од канцеларијата на УНИЦЕФ во Скопје, како и специјализантите др.Анамарија Јовановска, др.Елена Ѓорчевска и др.Филип Наумовски. Освен работниот дел на настанот се дискутираше и се разменуваа искуства со цел да се овозможи интеркултурна соработка со студентите/колегите од разни европски земји.

Од 28.3.-30.3. во посета на Медицинскиот факулте беше професорот по пластична и реконструктивна хирургија др.Оскар Азман од Медицинскиот универзитет во Виена. За време на својот престој освен демонстрации на

оперативни интервенции одржа две предавања за студенти и специјализанти со актуелни теми од областа на пластичната и реконструктивна хирургија.

Ад-2. Информација за активностите на Американско австриската фондација

Медицинскиот факултет и Американско австриската фондација потпишаа меморандум за соработка уште во 2010 година и од тогаш се реализира бројни активности. Претставникот на фондацијата во Македонија проф.д-р Марија Вавлукис нагласи дека активностите на фондацијата се насочени во 3 вида на дејности-семинари во Салцбург на кои до сега учествуваа околу 600 колеги од здравствените институтции во Македонија.

Повиците за семинари редовно се објавуваат на сајтот на факултетот, но дополнително од страна на координаторот за меѓународна соработка се испраќаат информации до катедрите. Втор тип на активности се стипендии во австриските болници во времетраење од 1-2 месеци на кои до сега партиципираа околу 100 колеги.

Третиот тип активности се сателитски симпозими во кои госи од Австрија заедно со колегите од нашиот факултет организираат еднодневни симпозиуми посветени на одредена проблематија (радиолошки методи во кардиологија, семејна медицина, дијабетична кардиопатија и др.).

На 1.5.2018 проф.Фридрих Рајтерер, неонатолог од Грац ќе одржи семинар посветен на неонатолошките респираторни проблеми (шести сателитски симпозиум на Медицинскиот факултет во Скопје).

Ад-3. Предлог за визитинг професор од Катедрата по интерна медицина за професор Рафаеле Бугиардини

Од Катедрата по интерна медицина преку Универзитетската клиника за кардиологија е доставен предлог за избор на проф.Рафаеле Бугиардини од Медицинскиот факултет при Универзитетот во Болоња. Проф.Бугиардини е специјалист по интерна медицина/кардиологија и е координатор и чел на одборот на координатори за академски активности на 12ти семестар и раководител на комбинирани додипломски магистерски студии. Области од посебен интерес на истражување се жени и срцеви заболувања, неопструктивни коронарни артериски заболувања, коронарен спазам, коронарна микроциркулација и вулнерабилност на коронарните плаки. Реализирал опсежна активност во научни стручно научни публикации, автор и коавтор е на повеќе од 200 цитирани на Pub med публикации, објавувани во списанија со висок импакт фактор, како JAMA, Journal of American College of Cardiology, Circulation European Heart Journal. Професорот Бугиардини е избран за визитинг професор на Mayo Clinic Scottsdale, Arizona и визитинг професор на Медицинскиот факултет при Универзитетот во Белград и Факултетот за медицина и фармација во Букурешт, Романија.

Предлогот беше разгледан од членовите на одборот и едногласно е одлучено да истиот се проследи до Наставно научниот совет.

Ад-4. Планирани активности во наредниот период

Членовите на Одборот беа запознаени со планираните наредни активности. Од страна на Катедрата по офталмологија доставено е барање да се реализира посетата на визитинг професорот од Медицинскиот факултет во Белград проф.Иван Стефановиќ кој во два наврата веќе беше гостин на нашиот факултет, кога одржа предавања за специјализанти и студенти. Професорот Стефановиќ исто така беше ангажиран од Министерството за здравство за едукација на офталмолозите низ републиката за фако методата.

На 17.4. е закажано предавање на докторантка од Оксфорд Вилфирде Пенга на тема Канцер таргетирачки стратегии-од аспект на молекуларната биологија во рамките на долгогодишната соработка со Балканскиот Институт за вера и култура и нејзиниот претседател др.Костаке Милков.

За 19-20.4. е потврдена посетата на визитинг професорот Матија Томшич (ревматолог) од Љубљана, кој за време на престојот ќе учествува во конзилијатно разгледување на пациенти на Клиниката и ќе одржи предавање за ревматоидниот артрит.

На 26.4. професор Драгана Јаниќ од Медицинските акулте во Белград доаѓа на покана а раководителот на Катедрата по педијатрија проф.др.Ката Мартинова да одржи предавања за хематолошки заболувања во детска возраст.

Од 26-30.4 на конгресот на МАДОТ активно ќе учествува почесниот професор др.Гершон Волпин од Хаифа, Израел кој за време на својот престој ќе одржи предавања за студенти и специјализанти.

Предлогот за избор на професор Фридрих Хербст во почесен професор на УКИМ ќе биде проследен на 11.4.2018 на заеднички состанок на Комисиите за наука, настава и меѓународна соработка на универзитетот.

Од проф.Јасна Богданска и проф.Моме Спасовски е добиена информација за магистер по јавно здравје од Универзитетот во Лунд, Бојана Атанасова која моментално работи во Министерството за здравство. Предлогот на колегите е да магистранктата се претстави пред поширока публика на факултетот за што дополнително ќе бидат членовите на факултетот известени.

Од Универзитетот во Аквила (со кого од минатата година имаме Еразмус интеринституционален договор) е доставен предлог за четворица студенти кои би сакале својата мобилност да ја реализираат на нашиот факултет, за што Одборот ќе биде попрецизно известен на наредниот состанок.

Со тоа дневниот ред на состанокот беше исцрпен.

Координатор за меѓународна соработка,

Проф.др.Даниела Миладинова с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВНО НАУЧЕН КОЛЕГИУМ ЗА ПОСДИПЛОМСКИ СТУДИИ ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО

Наставно – научниот колегиум за посдипломски студии по јавно здравство одржа состанок на ден **10.04.2018** година, произнесувајќи се по дневниот ред ги донесе следните заклучоци:

1. Формирање комисија за одбрана на изготвен магистерски труд по пријава од кандидат:

а) Дипл економист Снежана Велјановска на тема: **"Оценка на квалитетот на животот во однос на оралното здравје кај децата од основните и средните училишта на територијата на град Охрид"** се предлага комисија во состав:

- 1.Проф д-р Бети Зафирова Ивановска
- 2.Проф д-р Јордан Минов
- 3.Проф д-р Билјана Таушанова

2. Тековни активности

Во рамките на тековни активности Наставно Научниот Колегиум беше информиран за вкупниот број на запишани студенти во првиот и вториот уписан рок за учебната **2017/2018** година (втор циклус студии) на студиската програма јавно здравство кој изнесува вкупно **11**. Членовите беа информирани и за текот за наставата на студиите.

Претседател .
Проф д-р Драган Ѓорѓев, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД СОВЕТОТ НА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО

Советот на докторски студии по Јавно Здравство, одржа состанок на **10.04.2018** година произнесувајќи се по дневниот ред и ги донесе следните заклучоци:

1. Соопштение на Раководителот на Студиската програма по Јавно Здравство за одржаната заедничка седница на Стручниот совет за докторски студии со раководителите на студиските програми при Школата за докторски студии, УКИМ

2. Формирање на комисија за оценка на докторска дисертација по пријава на кандидат:

а) М-р Марија Кишман Христова на тема: **" Фактори и бариери кои влијаат кон атхерентноста-придржувањето кон препишаната терапија кај пациентите на хронична медикаментозна терапија во Република Македонија "**.

Се предлага комисија во состав:

1. Проф д-р Фимка Тозија
2. Проф д-р Моме Спасовски (ментор)
3. Проф д-р Јованка Карацинска Бислимовска
4. Проф д-р Розалинда Исјановска
5. Проф д-р Михаил Кочубовски

3. Формирање на комисија за подобност на докторска дисертација по пријава од кандидат:

а) М-р Сандра Костеска на тема : **"Истражување и критичка анализа на оптимален модел за проценка на здравствениот ризик во околината на индустриски контаминирани точки во Република Македонија"**.

Се предлага комисија во состав:

1. Проф д-р Драган Ѓорѓев(ментор)
2. Проф д-р Розалинда Исјановска
3. Проф д-р Јордан Минов

4.Формирање на рецензентски комисии за научни трудови за трети и петти семестар за семинар/коференција

Совет на докторски студии
Раководител
Проф д-р Розалинда Исјановска с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА ИЗДАВАЧКА ДЕЈНОСТ

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет на ден **13.04.2018** година, произнесувајќи се по точките од дневниот ред го донесе следниов извештај кој го доставува до членовите на ННС:

1. Формирање на Рецензентски комисији за:

а) За Учебникот со наслов: „**Основи на клиничка радиологија**“ за студентите по општа медицина и високите школи од авторот проф.д-р Климе Ѓорески и соработник ас.д-р Александар Ѓорески. Од Катедрата за радиологија се предлагаат следниве членови на Рецензентска комисија:

1. Проф.д-р Михаел Груневски
2. Проф.д-р Светлана Антевска Грујоска

б) За Учебникот со наслов: „**Магнетна резонанца, базични принципи и клиничка примена**“ од авторите: проф.д-р Тане Марковски и проф.д-р Виолета Василевска Никодиновска. Од Катедрата за радиологија се предлагаат следниве членови на Рецензентска комисија:

1. Проф.д-р Михаел Груневски
2. Проф.д-р Климе Ѓорески

в) За Монографијата со наслов: „**Мозочен удар-што потоа?**“ од авторот проф.д-р Наталија Долненец Банева. Од Катедрата за неврологија се предлагаат следниве членови на Рецензентска комисија:

1. Проф.д-р Дијана Никодијевиќ
2. Проф.д-р Игор Петров

2. Донесување на Одлука за издавање на рецензиран учебник:

1. За учебникот: „**Интерна медицина**“ од група автори од Катедрата за интерна медицина. Тиражот за печатеното издание ќе биде определен според расположивите финансиски средства за таа намена.

Претседател на
Одборот за издавачка дејност

Проф. д-р Лилјана Миленкова, с.р.