

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ЕФИКАСНОСТА НА ТРИХЛОРОЦЕТНАТА КИСЕЛИНА ВО ТРЕТМАН НА ИНФЕКЦИИ СО HPV (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS*) НА ГРЛО НА МАТКА”, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

Со Одлука бр. 0206-854/4 донесена на 26.12.2022 год. на 66. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „ЕФИКАСНОСТА НА ТРИХЛОРОЦЕТНАТА КИСЕЛИНА ВО ТРЕТМАН НА ИНФЕКЦИИ СО HPV (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS*) НА ГРЛО НА МАТКА”, пријавена и изработена од кандидатката д-р Анита Чочкова-Морарцалиева, во состав:

- проф. д-р Глигор Димитров, претседател,
- проф. д-р Невенка Величкова, член и интерен ментор,
- проф. д-р Марјан Стојовски, член и екстерен ментор,
- проф. д-р Зоранчо Петановски, член,
- проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, член.

Комисијата во горенаведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

1. **Анализа на трудот**

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на кандидатката д-р Анита Чочкова-Морарцалиева претставува оригинален труд кој согласно со програмата на третиот циклус студии на студиската програма Базични и клинички науки е напишана на 144 страници, А4 формат, со вкупно 51 табела, 50 слики и 120 литературни цитати. Содржината во трудот опфаќа осум поглавја, организирани по следниот редослед: *Вовед, Мотив на истражувањето, Цел на истражувањето, Материјал и Методи, Резултати и Дискусија, Заклучок и Користена литература*. Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во *Воведниот дел* од трудот, кандидатката д-р Чочкова-Морарцалиева го објаснува основниот мотив за ова истражување, недвосмислено ги наметнува целите на истражувањето и ја објаснува општествената и научната оправданост за изработка на оваа тема. Докторандот д-р Чочкова, елокуентно ги евалуира и цитира досегашните истражувања и публикации поврзани со ефикасност на третманот на HPV (*Human papillomaviruses*) инфекциите на грло на матка со трихлороцетната киселина (ТСА).

Освен на досегашниот литературен преглед поврзан со темата, д-р Чочкова основниот концепт на истражувањето го базира и на своето клиничко искуство и на медицина базирана на докази. Најнапред ги дефинира инфекциите со HPV како најчесто дијагностицираните сексуално трансмисивни болести во светот. Исто така, го дефинира и првичниот мотив на ова истражување кое се базира на податоците на Светската здравствена организација (СЗО) кои укажуваат дека цервикалниот карцином е четвртиот најчест карцином кај женската популација. Само во 2020 година во светот се регистрирани 604237 случаи на цервикален карцином, што е силен мотив или основа за оваа студија. Како долгогодишен специјалист по гинекологија дава посебен осврт на лекувањето и третманот на инфекциите со HPV и го евалуира и компарира нејзиното клиничко искуство и третман со најновите искуства и тренд на лекување во светот. Најнапред ја дефинира темата на истражувањето, имајќи ги предвид литературните сознанија кои покажуваат дека повеќето HPV инфекции се транзиторни, 50% од нив се самоизлекуваат во период

од 6 до 18 месеци, додека 80-90% се излекуваат во период од две до пет год. Сè уште е дискутабилно дали инфицираните позитивни жени кои со тек на време се конвертираат во HPV негативни, всушност, го ерадицирале вирусот од своето тело или го задржуваат во неактивна форма. Исто така, сè уште е предмет на дебата, која е причината HPV вирусот да транзитира или перзистира подолго време во организмот. Но, се знае дека 50% од високоризичните типови перзистираат кај жени постари од 55 години.

Исто така, во овој дел докторандот ги објаснува улогата и значењето на TCA како активна супстанца која е одобрена од FDA (*Food and Drug Administration of USA*) уште во 2016 год. Имајќи предвид дека нејзината апликација во третманот на инфекциите на грло на матка сè уште се предмет на дебата (во последните десетина години се потврдува нејзината ефикасност во третманот на инфекции со HPV на грло на матка), ја прави студијата сеопфатна и интересна за пошироката стручна и научна јавност.

Врз база на претходно нотираниот, д-р Чочкова ги поставува работните хипотези на ова истражување.

Цел на оваа студија е да се утврди:

- ефикасноста на TCA во третманот на инфекциите на грло на матка со HPV;
- клиренсот на HPV кај испитаниците по третманот со TCA, во споредба со испитаниците кои не се третирани;
- биодиверзитетот на HPV кај испитаниците;
- застапеноста на високоризичните, нискоризичните и веројатно високоризичните типови на HPV фреквенцијата на HPV по тип кај одредени возрастни групи;
- идеалното време за ретестирање за HPV, по третманот со TCA;
- возрастната група кај која третманот со TCA има најголем бенефит;
- можните компликации поврзани со третманот со TCA;
- процентот или нивото на комплетна епителизација на грлото на матка по третманот со TCA;
- оправданоста на третманот на HPV инфекциите на грло на матка со TCA;
- исходот од HPV инфекцијата на грло на матка на контролната група испитаници.

Долгогодишно клиничко искуство на докторандот, како и нотираниите цели и очекувани резултати, претставуваат доволен и оправдан императив за ова сеопфатно истражување во Р.Северна Македонија.

Во делот *Материјал и методи*, д-р Чочкова го објаснува дизајнот на студијата. Се работи за студија која има ретроспективен карактер во кои се вклучени 332 испитаници, пациентки со субклиничка инфекција на грлото на матката со HPV, кои се поделени во 3 групи во зависност од начинот на третирање. Во првата испитувана група се вклучени 172 пациентки кои се третирани со TCA, во втората испитувана група се вклучени 46 пациентки кои се третирани со инозин и контролна група составена од 114 пациентки без никаква терапија. Пациентките се селектирани во Амбулантата за гинекологија и акушерство во Приватна општа болница „Ремедика“, Скопје. Во студијата е испочитуван Законот за заштита на личните податоци, како и Правилникот на Комитетот за етички прашања при Факултетот за медицински науки во Штип. Во делот на селекција на пациенти, јасно се прецизирани инклузионите и екслузионите критериуми.

Во поглавјето *Резултати* д-р Анита Чочкова-Морарцалиева систематски ги презентира резултатите од истражувањето сумирајќи ги најпрво според поставените работни хипотези и однапред утврдени цели на трудот. Прикажана е дистрибуцијата на пациентките од првата испитувана група во однос на застапеноста на високоризични, нискоризични и веројатно високоризични типови на HPV, како и нивни комбинации. Вкупно се изолирани, односно детектирани 242 HPV, од кои 201 (83.06%) високоризични, 19(7.85%) нискоризични и 22 (9.09%) веројатно високоризични типови на HPV. Во групата од 172 пациентки третирани со TCA, детектирани се 32 типови на HPV, од кои 14 високоризични, 12 нискоризични и 6 веројатно високоризични типови. Од вкупно 201 високоризични хуман папилома вируси, најголем дел или 25.87%, се детектирани кај жени на возраст од 26 до 30 год. во споредба со возрастната група на жени и жени помлади од 25 години. Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во зачестеноста на високоризичните типови на HPV меѓу 5-те возрастни групи ($p=0.17$). Во групата од

102 пациентки третирани со ТСА кај кои е направен контролен PCR, позитивен исход од третманот се потврдува кај 83 (81.37%) пациентки, додека негативен исход кај 19 (18.63%) пациентки, односно стапката на ефикасност на третманот е 81.37%. Возраста на пациентките нема сигнификантно влијание на исходот од ТСА третманот ($p=0.8$). Резултатите од статистичката анализа потврдуваат дека исходот од третманот не е сигнификантно асоциран со ниту еден тип на HPV ($p>0.05$), со исклучок на тип 16 за кој беше потврдена гранична сигнификантност за $p=0.05$. Значајно највисока стапка на ефикасност од ТСА третманот е регистрирана кај пациентките кај кои контролата беше направена два месеци по третманот.

Испитуваната поврзаност помеѓу возраста на пациентките третирани со имуностимулатор и степенот на канцерогеност на детектираните вируси е негативна, односно индиректна, што покажува дека кај постарите пациентки се детектирани вируси со пониска канцерогеност, и обратното ($R=-0.21$). Но, статистичка сигнификантност за оваа корелација не е потврдена ($p=0.14$). Стапката на ефикасност на третманот со имуностимулатори е 68.42% и е сигнификантно повисока од стапката на излекувани во контролната група, која изнесува 36.45% ($p=0.0091$). Стапката на ефикасност на третманот со ТСА е 81.37%, и е сигнификантно повисока од стапката на излекувани во контролната група, која изнесува 36.45% ($p<0.0001$).

Во поглавјето *Дискусија*, кое се надоврзува на резултатите во докторската дисертација, докторандот симплифицирано и во континуитет ги компарира добиените вредности и заклучоци со сознанијата од други студии и истражувања споредувајќи ги детално.

Имајќи ги предвид претходно нотирани резултати кои произлегуваат од оваа студија, донесени се следниве *Заклучоци*:

1. Констатирана е висока преваленција на HPV инфекциите посебно кај помлада популација на возраст помеѓу 21 и 30 год.;
2. Регистрирана е поголема фреквенцијата на високоризичните типови на HPV (31, 16, 18 и 52) во однос на останатите типови со пониска канцерогеност;
3. Времетраењето на HPV инфекцијата е индикација за терапија. Колку подолго е присутна субклиничка HPV инфекција, толку поголем е ризикот за подолготрајно лекување на инфекцијата и поверојатна е прогресијата кон повисоки форми на цервикални лезии;
4. Во однос на оправданоста на пристапот, резултатите од оваа студија се во прилог на пристапот: дијагностицирај и третирај во однос на експектативниот менаџмент. Со оваа студија се потврдува дека со денатурација и преципитација на клеточните протеини со помош на ТСА, се одлупува површинскиот слој на цервикалниот епител над базалната мембрана, кој е засегнат од HPV вирусот. Со тоа се овозможува реепителизација на цервиксот со неинфицирани клетки и ослободување на вирусното оптоварување, како и заштита од цервикална интраепителијална неоплазија и нејзино прогредирање кон микроинвазивен карцином;
5. Топичната апликација на 85% ТСА дава статистички сигнификантни резултати во однос на ефикасноста во третманот на субклиничките форми на HPV инфекцијата, споредено со пациентките следени со експектативен менаџмент;
6. Ефикасноста на ТСА во третман на субклиничките HPV инфекции на грло на матка е еднаква за сите возрасни групи и за сите типови на HPV.

На крајот, следуваат библиографските податоци, вкупно 120 по број, во поглавјето *Литература*.

2. Научен придонес

Резултатите од оваа докторска дисертација имаат значајна импликација за науката и женското репродуктивно здравје. Тие можат да послужат во креирање на протокол за третман на субклиничките HPV инфекции на грло на матка. Позитивниот исход во лекувањето, едноставноста на постапката и ниската цена, ја прави топичната употреба на ТСА во третманот на HPV инфекциите на грло на матка одличен избор за третман. Нејзиното индикациско подрачје може да се прошири и на лезиите на грло на матка од висок и низок степен, но потребни се повеќе студии за да се докаже широка импликабилност.

Препораки кои произлегуваат од студијата

1. Да се воведо HPV DNA тестот како примарен скрининг кај пациентките во нашата земја.
2. Да се креира епидемиолошки профил на сите пациентки со помош на HPV генотипизација, во прилог на креирање на нови стратегии за превенција и скрининг на цервикален карцином.
3. Да се воведо нонавалентна вакцина за HPV која ќе се аплицира и кај девојчиња и кај момчиња почнувајќи од 11-годишна возраст.
4. Да се направи протокол за лекување на субклиничките инфекции на HPV на грло на матка, во кој третман од избор ќе биде топична апликација на ТСА.

Препораките и резултатите кои произлегуваат од оваа студија се во прилог на:

- намалување на морбидитетот и mortalitetот од карциномот на грло на матка кој во 90% е предизвикан од HPV;
- намалување на бројот на оперативни зафати потребни за лекување на цервикалните лезии од висок степен, а со тоа ќе се намали инциденцата на предвремени раѓања како резултат на инсуфициенција на грлото на матката кое претходно било изложено на оперативен зафат.

Докторската дисертација е работена според Правилникот на трет циклус студии и во неа постои конзистентност на деловите во рамките на целината. Добиените резултати статистички се обработени и презентирани на ефективен, концизен и разбирлив начин. Заклучоците се конкретни и самите по себе можат да бидат мотив за понатамошни истражувања и претклинички и клинички студии.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следниве рецензирани научни трудови:

Anita Morarcalieva Chochkova, Bashkim Ismaili, Nevenka Velickova, Blaze Chochkov, Marina Nakova, (2023) Application and future perspective of trichloroacetic acid in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia after cold knife conization, Albanian J Med Health Sci, accepted, publication in progress

Morarcalieva Chochkova, Anita and Velickova, Nevenka and Kotlarova – Poposka, Simonida and Dimitrov, Gligor and Nakova, Marina (2022) Efficacy of trichloroacetic acid in treatment of HPV related infections of the uterine cervix. Medicus, International Journal of Medical Sciences of the Association of the Albanian Doctors from Macedonia, 27 (1). pp. 7-13. ISSN 1409-6366

<https://eprints.ugd.edu.mk/29721/>

Morarcalieva Chochkova, Anita and Velickova, Nevenka and Kotlarova – Poposka, Simonida and Dimitrov, Gligor (2022) Efficiency of trichloroacetic acid in the tretment of subclinical HPV infections of the uterine cervix. Knowledge – International Journal, 51 (4). pp. 549-554. ISSN 1857-923X / 2545-4439 online

<https://eprints.ugd.edu.mk/29723/>

Morarcalieva Chochkova, Anita and Nakova, Marina and Chochkov, Blazhe and Miceva, Milena and Milosheska, Radmila. (2020) Secondary Postpartum Hemorrhage due to Placental Site Vascular Subinvolution as a Diagnostic Challenge in Women with Preserved Uterus, Albanian J Med Health Sci 2020 Vol. 54, pp.1-7

https://ajmhs.umed.edu.al/images/ahead-of-print/2020/54/1-Chochova_Final.pdf

Morarcalieva A., Nakova M., Nikova P, Chochkov B., Velickova N., Georgiev D. Abnormal uterine bleeding as a predictor for endometrial abnormalities, quick diagnosis of premalignant and malignant states and the impact of various risk factors, Acad Med J 2022;2(2):78-84

<https://eprints.ugd.edu.mk/30737/>

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „ЕФИКАСНОСТА НА ТРИХЛОРОЦЕТНАТА КИСЕЛИНА ВО ТРЕТМАН НА ИНФЕКЦИИ СО HPV (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS*) НА ГРЛО НА МАТКА“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет ги исполнува условите потребни за понатамошна нејзина презентација и одбрана. Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „ЕФИКАСНОСТА НА ТРИХЛОРОЦЕТНАТА КИСЕЛИНА ВО ТРЕТМАН НА ИНФЕКЦИИ СО HPV (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS*) НА ГРЛО НА МАТКА“, пријавена и изработена од докторандот д-р Анита Чочкова-Морарцалиева и да и одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Глигор Димитров, претседател,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Невенка Величкова, член и интерен ментор,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Марјан Стојовски, член и екстерен ментор,

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, с.р.

Проф. д-р Зоранчо Петановски, член,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска, член,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.