

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ТИРОИДНА
ДИСФУНКЦИЈА КАКО ПРЕДИКТИВЕН ФАКТОР ВО СПОНТАНА ЗАГУБА
НА РАНА БРЕМЕНОСТ”, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ
НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” - ШТИП

Со Одлука број 0206-624/9 од 26.8.2024 година, донесена на 90. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев” - Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Тироидна дисфункција како предиктивен фактор во спонтаната загуба на рана бременост”, пријавена и изработена од кандидатката д-р Сања Балџиева, во состав:

- проф. д-р Глигор Димитров – претседател,
- проф. д-р Светлана Јовевска – член, интерен ментор,
- проф. д-р Самуел Садикарио – член, екстерен ментор,
- проф. д-р Зоранчо Петановски - член,
- проф. д-р Ивица Смоковски – член,

Комисијата во наведениот состав го разгледа целокупно доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

1. Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов „Тироидна дисфункција како предиктивен фактор во спонтаната загуба на рана бременост” претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од д-р Сања Балџиева, докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип. Докторската дисертација е напишана на 130 страници, во А4 формат, со вкупно 12 табели, 26 графикони, 3 слики и 211 литературни цитати. Содржината во трудот опфаќа 8 поглавја, организирани по следниов редослед: *Вовед; Преглед на литература; Предмет, мотив и цели на студијата; Методи на истражување; Резултати; Дискусија; Заклучоци и Додаток*. Готовиот докторски труд содржи и кратко резиме на македонски и на англиски јазик. Во понатамошниот тек од овој извештај презентира се краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во *Воведниот дел* од трудот, кандидатката д-р Сања Балџиева дава еден осврт кон темата, ја истакнува значајноста на проблематиката што ја обработува во секојдневното живеење и научниот придонес на истата. Кандидатката дава кратко воведување кон она што го пишува во тезата, дефинирајќи ги клучните поими и последните препораки за универзален или таргетиран скрининг за тироидна дисфункција во бременост и тоа во прв триместар или во периодот на планирање бременост кај жени над 30 години.

Во следниот дел од докторски труд, *Преглед на литературата*, низ 6 поглавја и 22 потпоглавја се презентирани литературни податоци и цитирани последни препораки. Кандидатката во овој дел детално во шест поглавја објаснува за: Спонтаната загуба на бременост; Тироидна жлезда и бременоста; Хипотироидизам и бременост; Тиреотоксикоза и бременост; Тироидна автоимуност и спонтан абортус; како и за Скрининг на тироидна функција пред

бременост или во многу рана бременост. Во делот *Преглед на литературата* многу студиозно ја разработува проблематиката започнувајќи со дефинирање на поимот спонтан абортус, клиничка поделба на спонтан абортус, причини за абортус како фетални, така и мајчини и патернални. Потоа го објаснува менаџментот и третманот (експектативен, медикаментозен, хируршки третман) при спонтан абортус и на крајот од првото поглавје сумира податоци од литературата за врската помеѓу тироидната жлезда, тироидна автоимуност и спонтаниот абортус. Во второто поглавје кандидатката детално пишува за ембрионалниот развој на тироидната жлезда, аномалиите во развојот на тироидната жлезда, нормалната анатомијата и физиологијата на тироидна жлезда, како и создавањето и метаболизмот на тироидните хормони. Во овој дел д-р Балциева ги опфаќа тироидните дисфункционални заболувања во бременост како хипотироидизам и тиреотоксикоза, давајќи преглед на симптомите, влијанието врз бременоста, дијагнозата, менаџментот и третманот. Кандидатката во овој дел пишува и за референтните вредности на тироидните функционални тестови, студиозно и прецизно ги наведува од повеќе извори и компарира. Во овој дел многу студиозно ја опишува физиологијата на тироидната жлезда во бременост. Промените кај мајката во бременост во однос на тироидната функција се резултат на значајно и многу рано зголемување на хепаталната продукцијата на тироксин врзувачки глобулини (TBG) и плацентарната продукција на хуман хормонски гонадотропин (hCG). Во многу рана бременост нивото на тироксин-врзувачките протеини во крвта кои се главните протеински врзувачи или носачи на тироидни хормони почнува да се зголемува и го достигнува пикот околу дваесеттата гестациска недела кога се стабилизира и одржува едно плато до крајот на бременоста. Тироксин врзувачките глобулини (TBG) се создаваат во хепарот на трудницата. На крајот од бременоста концентрацијата на TBG е за два пати повисока од онаа на почетокот од бременоста. Кандидатката ги објаснува и двете причини за зголемената концентрација на TBG во бременост. Првата е зголемена концентрација на хормонот естроген, кој го следи развојот на секоја нормална бременост, кој пак стимулира создавање на TBG од хепарот, или т.н. естроген индуцирана TBG продукција. Втората причина е намалена метаболна стапка како резултат на зголемена TBG сијалијација и гликолизација. При таа зголемена концентрација на TBG за да може да се одржи адекватно нивото на слободни тироидни хормони мора да се зголеми создавањето на тотални тироксин (T4) и тријодтиронин (T3) од мајчината тироидна жлезда. Па така, зголемената концентрација на TBG во крвта го зголемува нивото на тоталните серумски T4 и T3, но не го афектира нивото на физиолошки важните серумски слободен T4 и T3. Тоталниот серумски T4 започнува да се зголемува нагло помеѓу 6 и 9 недела од бременоста, а платото го достигнува во 18 гестациска недела. Слободниот серумски T4 се покачува малку и достигнува пик заедно со нивото на hCG, за да потоа се врати на нормалните вредности. Покачувањето на серумскиот тотален T4 е поизразено до 18 г.н., а потоа се задржува на таа постигната вредност која е за два пати поголема од почетната вредност до крајот на бременоста. Феталната тироидна жлезда не е во состојба да го концентрира јодот во периодот се до 10-12 г.н. До тој период главен извор на тироидни хормони за фетусот се мајчините кои ја поминуваат постелката и се важни за нормален развој на феталниот мозок. Иако феталната тироидна жлезда по 12 г.н. започнува да го концентрира јодот и создава тироидни хормони, снабдувањето од мајчините тироидни хормони останува главен извор.

Создавањето и излучувањето на тироидни хормони од фетална тироидна жлезда како резултат на стимулација од феталниот TSH од хипофизата започнува околу 20 г.н. Во моментот на раѓање околу 30% од T4 во папочната врвца на плодот е со потекло од мајката. Кандидатката го продолжува своето излагање со објаснување на промените во физиологијата на тироидната жлезда во бременост не само како резултат на зголемената концентрација на TBG и последователно на тотални тироидни хормони, туку и на зголемената концентрација во крвта на хуман хормонскиот гонадотропин кој го следи развојот на секоја нормална бременост. Плацентарниот трофобласт создава hCG кој поради својата слична градба со TSH ги стимулира TSH рецепторите на тироидната жлезда. TSH и hCG се гликопротеински хормони кои се изградени од две субединици, алфа и бета. Алфа субединицата е идентична и кај двата хормона, кое не се однесува и за бета субединицата. Иако бета субединици на TSH и hCG се различни, со различни аминокиселински секвенци, сепак се хомологни меѓу себе. Поради таа идентичност на алфа субединицата и хомологија на бета субединицата, hCG има голем стимулирачки ефект врз TSH рецепторите на тироидната жлезда. Како резултат на стимулација на тироидната жлезда од hCG се зголемува создавање на тироидни хормони од истата кои по принципот на негативна повратна врска го инхибираат излучувањето на тиреотропин ослободувачки хормон (TRH) од хипоталамусот и тиреостимулирачки хормон (TSH) од хипофизата. Тоа е транзиторно hCG-индуцирано создавање на тироксин, кој го инхибира мајчиното создавање на тиреотропин (TSH). Најчесто останува како транзиторен или минлив субклинички хипертироидизам (поради намалена серумска концентрација на TSH) кој се смета за нормален наод во првиот триместар од бременоста и не бара дополнителна евалуација. Како што бременоста напредува, секрецијата на hCG се намалува, така и концентрацијата на серумски слободен T3 и T4 се намалува, а серумскиот TSH се покачува приближно или во границите на нормалните референтни вредности. По оплодувањето започнува да расте нивото на серумски hCG и го достигнува својот пик помеѓу 10 и 12 г.н. Па затоа, тиреотропниот ефект на hCG кој придонесува за зголемена продукција на тироидни хормони од жлездата е најголем кон крајот на првиот триместар, кое конкомитантно води кон намалување на TSH кон крајот на првиот триместар. Подоцна, во поодминатата бременост се намалува секрецијата на hCG, концентрацијата на серумските слободни тироидни хормони се намалува, а концентрацијата на серумскиот TSH постепено се покачува до или во границите на нормалните референтни вредности. Во состојба на функционално заболување на тироидна жлезда во бременост кое не е третирано, или препознаено заболување на тироидна жлезда пред бременост и во многу рана бременост, способноста за адаптабилност и одговор на зголемените потреби во бременост од страна на тироидна жлезда е намалена. Тоа ќе резултира со негативни исходи врз бременоста, како врз мајката така и врз плодот. Степенот на компликации зависи од повеќе параметри, а превенцијата се состои во скрининг на тироидна функција пред бременост или во рана бременост. Токму поради промените во физиологијата на тироидната жлезда во нормална бременост и резултатите од тироидните функционални тестови, потребна е посебна интерпретација на резултатите во бременост. Па така, кандидатката, на крај од поглавјето завршува со истакнување на потребата од скрининг на тироидна функција во прв триместар од бременост, повторно многу детално со опишување и споредување на препораките, од Европската асоцијација за тироидна жлезда (ETA), Американската асоцијација за тироидна жлезда (ATA) и Американскиот колеџ за акушерство и гинекологија (ACOG).

По обемниот литературен преглед, во делот *Предмет, цели и мотив на истражувањето* кандидатката јасно го дефинира предметот и целите на истражувањето. Исто така, ја поставува основата хипотеза и неколкуте потхипотези. Д-р Сања Балциева посочува дека целта на оваа студија е да се истакне влијанието на вредноста на мајчиниот серумски TSH врз успехот на бременоста како и да се дефинира потребата за скрининг на тироидна функција претконцепциски или многу рано во бременост (на првата пренатална контрола), особено кај пациентки во т.н. ризична група. Кандидатката како цел поставува и тоа дека треба да се воведат препораки во нашите лаборатории за вредности на тироидни анализи специфични во бременост и менаџирањето на пациентките да се промени во насока на постигнување на оптимално серумско ниво на тиреостимулирачки хормон. Основната цел е водена од тоа дека во секоја нормална бременост следат промени во физиологијата на тироидната жлезда кои се рефлектираат и со промени во тироидните функционални тестови. Кандидатката го посочува основниот мотив, а тоа е секоја прва, планирана и посакувана бременост да не означува и спонтаната загуба на бременост поради непознаено тироидно заболување. Дополнителен мотив е правилно следење и третирање на заболувања на тироидна жлезда во бременост, изнесување и породување жив плод.

Во поглавјето *Методи на истражување* д-р Балциева пишува за дизајнот на студијата, како се селектирани испитаничките, како се следат во тек на истражувањето, методи на работа кои ги користи: анамнеза и физикален преглед, ултразвучен преглед во бременост, лабораториски иследувања и ги опишува параметрите кои ги анализира. Студијата е со проспективен карактер на 100 амбулантски пациентки при гинеколошко-акушерската амбуланта и Одделот за гинекологија и акушерство во Општа болница Струмица. Испитаничките биле поделени во две групи, контролна група од 50 испитаници, со нормално репродуктивно здравје со едно или повеќе здрави живородени деца и испитувана група од 50 испитаници, која ја составувале пациентки со акушерска историја на еден или повеќе спонтани абортуси во првиот триместар од бременоста. За сите пациентки од двете групи, бил почитуван Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки при УГД во Штип. Кандидатката опишува седум ексклузивни критериуми за двете групи, како и три инклузивни критериуми за контролната група и седум инклузивни критериуми за испитуваната група. Покрај критериумите во овој дел е опишан и начинот на следење на испитаничките. Параметри кои кандидатката ги иследувала се: возраст (поврзаност со старосна граница над и под 30 години); телесна тежина и висина на пациентката за одредување на БМИ; лична анамнеза за заболувања, гинеколошка анамнеза, Акушерска анамнеза за број на бремености, број на породувања, број на абортуси; гестациска недела во која настанал спонтан абортус, родилна телесна тежина на плод/плодови од бремености кои завршиле со породување; соочување со инфертилитет (примарен, секундарен); коморбидитети како хипертензија и дијабетес надвор од бременост и во бременост; користење на суплементи во бременост; фамилијарна анамнеза за заболување на тироидна жлезда; тиреотропен хормон (тиреостимулирачки хормон-TSH); вкупен тироксин (TT4); слободен тироксин (FT4); одредување на анти тироидни антитела како: анти тиреопероксидаза антитела (Anti-TPO Ab). Податоците кандидатката ги прибирала, исто така, со пополнување на анкетно ливче.

Во поглавјето *Резултати* кандидатката систематски ги презентира добиените резултати по соодветна статистичка обработка. Истите се прикажани со табели и графикони и текстуално објаснети. Дел од резултатите го претставуваат следното: вредностите на TSH > 4 mIU/L на испитувана и контролна група версус вредностите на TSH од 0,1 до 2.49 mIU за $p < .05$ го зголемува ризикот за спонтан абортус за 7.5 пати. Кандидатката во своите резултати опишува сигнификантна асоцијација помеѓу испитувана и контролна група версус вредностите на TSH од 2.5-4.0 mIU/L версус вредностите на TSH од 0,1 до 2.49 mIU/L за $p < .05$. Вредностите на TSH од 2.5-4.0 mIU/L кај пациентките ја зголемува шансата за спонтан абортус за 2.5 пати во однос на вредностите на TSH од 0,1 до 2.49 mIU/L. Во истражувањето се регистрира сигнификантна асоцијација помеѓу ИГ и КГ версус вредностите на TSH над 2.5 mIU/L версус вредностите на TSH од 0,1 до 2.49 mIU/L за $p < .05$. Вредностите на TSH над 2.5 mIU/L кај пациентките ја зголемува шансата за спонтан абортус за 3 пати во однос на вредностите на TSH од 0,1 до 2.49 mIU/L. Исто така, во студијата се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу позитивните Анти-ТПО антители и регистрацијата на спонтани абортуси и оние без спонтан загуба во раната бременост. Присуството на позитивните антители кај пациентките ја зголемува шансата за спонтан абортус за 3 пати во однос на негативни Анти-ТПО антители.

Во *Дискусија* кандидатката дава студиозно објаснување на резултатите, како и пишува за резултатите од други студии и истите ги споредува.

Во *Заклучокот* преку шест главни точки и четири потточки кандидатката ги изнесува своите заклучоци. Со добиените резултати кандидатката ја потврдува основната хипотеза, при што потоа го изведува заклучокот дека пациентките би имале бенефит од намалување на горната референтна граница на TSH и воведувањето на популациони и триместар-специфични референти вредности кои ќе бидат различни од оние за негравидна популација. Кандидатката презентира резултати кои се многу слични на оние од други студии, а тоа е дека вредноста на TSH од 2.5-4.0 mIU/L кај пациентките го зголемува за два ипол пати ризикот за спонтан абортус во однос на вредностите на TSH 0,1-2.5 mIU/L. Кандидатката бележи резултати кои укажуваат на поголем ризик од спонтан абортус кај испитанички со позитивни антители и пониско ниво на TSH наспроти отсуство на антители и повисоко ниво на TSH. Во студија се добиени резултатите, каде што се бележи присуството на позитивните антители кај пациентките го зголемува ризикот за спонтан абортус за 3 пати во однос на Anti-ТПО Ab негативните испитанички. Затоа, може да заклучиме дека покрај скрининг на нивото на TSH, секое покачено ниво на TSH над 2.5 mIU/L во прв триместар на бременоста треба да следи рефлексно одредување и на статусот на Anti-ТПО Ab. Кандидатката добива резултати кои укажуваат на ревидирање на постоечки референти вредности на тироидни функционални тестови кои ќе се однесуваат само за гравидна популација, но и потребата од прифаќање на препораките од клиничарите. Тоа е важно бидејќи, доколку би се следеле препораките на ATA за дефинирање на субклинички хипотироидизам (а тоа е вредност на TSH над 2.5 mIU/L), во нашата студија истиот се дијагностицира кај 58% од испитаничките во испитуваната група и 15% кај испитаничките од контролната група со сигнификантна разлика помеѓу двете групи за $p < .05$. Според препораките за дефинирање на субклинички хипотироидизам во рана бременост, или субклинички хипотироидизам кај жени во репродуктивен период кои имаат тешкотии со остварување бременост, истиот

тој треба да се следи и третира, а тие препораки воопшто не се совпаѓаат со референтни вредности кои се однесуваат и за gravidна и неgravidна популација. Третирање на пациентките со субклинички хипотироидизам во периодот пред забременување и во бременост би го намалил ризикот од спонтан абортус во рана бременост. Важноста на терапијата за тироидна дисфункција во бременост, како и неопходноста од континуирано примање, без самостојно прекинување или намалување, би го намалил негативниот исход врз бременоста, каде во голем дел е потребно информирање и едуцирање на пациентките во однос на лековите.

Последното поглавје во докторскиот труд насловено како *Додатоци* кандидатката доставува прилог три слики од кои две се шематски прикажани протоколи за менаџирање на тироидна дисфункција во бременост според Американската тироидна асоцијација и Европското здружение за тироидни болести во бременост. Во овој дел се и појаснувањето за користените кратенки во тезата и на крајот од делот во поглавјето Користена литература следуваат библиографските податоци, вкупно 211 по број.

2. Научен придонес

Добиените резултати од ова истражување покажуваат дека пациентките ќе имаат бенефит од намалување на горната референтна граница на TSH која се однесува за неgravidна популација и дека е потребно приспособување на референтните вредности за тироидни функционални тестови за секој од триместрите во бременоста. Наскоите кои произлегуваат од ова истражување за универзалниот скрининг за тироидна дисфункција претконцепциски или во многу рана бременост (на првата антенатална контрола) ќе овозможат детектирање на трудници со намалена способност за компензирање на физиолошките промени на тироидната жлезда во тек на бременост и можност за суплементација и постигање на целта – изнесување на бременоста. Резултатите претставуваат сериозен придонес кон клиничката медицина и репродуктивно здравје, бидејќи секоја прва и посакувана бременост особено над 30 годишна возраст не треба да означува спонтан загуба на рана бременост поради препознаена тироидна дисфункција или субклинички хипотироидизам.

Дисертацијата „Тироидна дисфункција како предиктивен фактор во спонтан загуба на рана бременост“ од д-р Сања Балџиева е работена според Правилникот за трет циклус на студии и е напишана на стручен научен јазик, јасно, разбирливо, со користење на медицинска терминологија, а обработениот материјал ги исполнува сите критериуми предвидени за една докторска дисертација.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката д-р Сања Балџиева пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните рецензирани научни трудови:

1. Baldzieva, S., Jovevska, S. (2023) Correlation between thyroid stimulating hormone (TSH) levels in maternal blood and risk of spontaneous abortion in the first trimester. Knowledge – International Journal. Vol.60.4 579-586

2. Baldzieva, S., Jovevska, S., Lazareva, Lj. (2023) Pregnancy complications in maternal's hyperthyroidism and hypothyroidism. Knowledge – International Journal. Vol.61.4 759-766

3. Baldzieva, S., Jovevska, S. (2022) Changes in the physiology of the thyroid gland in pregnancy and the need for trimester-specific references values in thyroid status: a review. Knowledge – International Journal. Vol.54.4 583-588

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Тироидна дисфункција како предиктивен фактор во спонтана загуба на рана бременост“ од кандидатката д-р Сања Балџиева 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 на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научен совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Тироидна дисфункција како предиктивен фактор во спонтана загуба на рана бременост“ од кандидатката д-р Сања Балџиева и да се 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 Светлана Јовевска, член, интерен ментор,
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.
Проф. д-р Самуел Садикарио, член, 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 Ивица Смоковски, член,
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.