

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ВЛИЈАНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНОСТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНАТА КИСЕЛИНА ВРЗ КЛИНИЧКАТА СЛИКА НА ИСХЕМИЧЕН МОЗОЧЕН УДАР И ПОЈАВАТА НА РЕЦИДИВИ”, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП

До Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 при Универзитет „Гоце Делчев” - Штип

Наставно-научниот совет на трет циклус докторски студии на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” - Штип на својата 93. редовна седница, одржана на 28.10.2024 година, донесе Одлука за формирање на Рецензентска комисија за оценка на докторската дисертација по претходно доставена пријава од спец. д-р Елена Личкова со наслов

„ВЛИЈАНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНОСТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНАТА КИСЕЛИНА ВРЗ КЛИНИЧКАТА СЛИКА НА ИСХЕМИЧЕН МОЗОЧЕН УДАР И ПОЈАВАТА НА РЕЦИДИВИ”

Рецензентска комисија во состав:

1. ред. проф. д-р Емилија Цветковска, претседател;
2. вонр. проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова, член;
3. вонр. проф. д-р Марија Дарковска-Серафимовска, член;
4. вонр. проф. д-р Валентина Велкоска-Накова, член (интерен ментор);
5. ред. проф. д-р Анита Арсовска, член (екстерен ментор)

за оценка на докторската дисертација го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

БИОГРАФСКИ ПОДАТОЦИ

Елена Личкова е родена на 17.4.1974 година во Штип, каде што завршила основното и средното образование. Студиите на Медицинскиот факултет во Скопје ги започнала во учебната 1992/1993 година. Дипломирала на Медицинскиот факултет во Скопје во октомври 1999 година, со просечна оценка 7,5. Во 1999/2000 година се вработила како професор по група стручни предмети во Средното државно медицинско училиште „Јане Сандански” во Штип. Во 2000 година се здобила со лиценца за работа. Во јуни 2002 година се вработила како општ лекар во ЈЗУ „Општа болница” - Штип, каде што се уште работи. Во март 2004 година ја започнала специјализацијата по неврологија на Медицинскиот факултет во Скопје. Специјализацијата со успех ја завршила во април 2009 година положувајќи го специјалистичкиот испит и се здобила со звање специјалист по неврологија. Во учебната 2021 год. на Факултет за медицински науки при УГД-Штип започнала докторски студии во областа на клиничката медицина, под менторство на вонр. проф. д-р Валентина Велкоска-Накова. Во тек на четирите семестри од третиот циклус во III, IV, V и VI семестар ги завршила сите предвидени семинари, конференции и работилници, и има просечен успех од 10,0. Во 2022/2023 година добила согласност од стручниот колегиум на Клиничка болница – Штип за изработка на докторската дисертација. Во септември 2023 г. Етичката комисија за истражувања на луѓе при Факултет за медицински науки на УГД-Штип ја одобрила изработката на докторската дисертација на кандидатката. Во октомври 2023 година ја започнала супспецијализацијата по неврофизиологија

на Медицинскиот факултет во Скопје, која е сè уште во тек. Во моментот работи како специјалист по неврологија на Одделението по неврологија во Клиничка болница - Штип. Има објавено неколку изворни научни трудови, два од темата на докторатот, како и повеќе апстракти во книги на апстракти од меѓународни конгреси.

АНАЛИЗА И ОЦЕНКА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

Докторската дисертација со наслов „**ВЛИЈАНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНОСТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНАТА КИСЕЛИНА ВРЗ КЛИНИЧКАТА СЛИКА НА ИСХЕМИЧЕН МОЗОЧЕН УДАР И ПОЈАВАТА НА РЕЦИДИВИ**” од спец. д-р Елена Личкова е самостоен научен труд изнесен на 96 страници. Истиот ги има сите неопходни структурни елементи на докторска дисертација: апстракт на македонски и на англиски јазик, вовед, мотив, цели и хипотези, материјал и методи, резултати, заклучок, референци и кратенки. Содржи десет табели, дваесет и два графикони и шест слики. Цитирани се 82 референци во најголемиот број од последната деценија, што укажува на актуелноста на избраниот проблем за истражување во докторската дисертација.

Во **ВОВЕДОТ** се образложува темата исхемичен мозочен удар (ИМУ) преку сите актуелни дефиниции, негов краток историјат, етиологија, епидемиологија, патогенеза, поделба, клиничка слика, превенција и третман. Понатаму детално се образложува механизмот на дејство и фармаколошките својства на ацетилсалицилната киселина (АСА), со акцент на резистенцијата кон АСА. Кандидатот детално ги образложува механизмите кои го објаснуваат феноменот на резистенција на АСА. Воведниот дел го завршува со преглед на литература, давајќи осврт на досегашните истражувања на оваа проблематика. Со наведените и внимателно селектирани податоци од литературата, кандидатката ја потврдува варијабилноста во резултатите веќе објавени на оваа проблематика, истакнувајќи дека ваква слична анализа не е работена во нашата држава. Воедно ја потенцира и инсуфициентноста на научните докази за влијанието на резистенцијата на АСА врз појавата на рецидивантни ИМУ и други кардиоваскуларни настани.

МОТИВАЦИЈАТА за оваа докторска дисертација произлегува од високата преваленција на ИМУ, значителниот инвалидитет и високата смртност поврзани со мозочниот удар. Се смета дека со ова истражување ќе се даде придонес во подобрување на терапевтските пристапи кај пациенти кои доживуваат примарен или рецидивантен мозочен удар. Добивањето на појасни и прецизни заклучоци врз основа на лабораториски потврдена резистентност на АСА би можело да отвори нови можности во клиничката пракса, вклучувајќи опции како зголемување на дозата на АСА или премин кон алтернативни антиагрегациони терапии. Со ова би се спречиле нови цереброваскуларни инциденти и ќе се намали ризикот од повторување на ИМУ.

Понатаму кандидатката јасно ги дефинирала **ЦЕЛИТЕ И ХИПОТЕЗИТЕ** на научноистражувачката работа.

Цели:

1. Да се утврди дали постои врска помеѓу резистентноста на АСА и клиничката слика кај пациенти со ИМУ.
2. Да се утврди преваленцијата на резистентноста на АСА кај наши пациенти со ИМУ и рецидивантен ИМУ.
3. Да се испита поврзаноста на резистентноста на АСА со ИМУ и со рекурентен ИМУ.

4. Да се процени дали е присутна поврзаност на резистентноста на АСА со ризик-факторите за ИМУ.

Хипотези:

1. Сите пациенти со мозочен удар не реагираат исто на стандардна доза на АСА.

2. Преваленцијата на резистентност на АСА кај нашите пациенти е во согласност со преваленцијата во други истражувања.

3. Постои тесна поврзаност помеѓу резистентноста на АСА и тежината на клиничката слика.

4. Пациентите со рецидивантен ИМУ имаат повисока преваленција на резистентноста на АСА.

5. Одделни ризик-фактори се асоцирани со резистентноста на АСА.

6. Постои поврзаност меѓу ризик-факторите и степенот на невролошки дефицит одреден преку скалите Националната скала за мозочни удари на Институтот за здравје (NIHSS) и Модифицирана Ранкин скала (mRS); степенот на невролошки дефицит е повисок кај оние со резистентност на АСА.

Даден е детален опис на **МАТЕРИЈАЛИТЕ И МЕТОДИТЕ** кои се користени во истражувањето, како и поделбата на пациентите во групи. Дефиниран е типот на студијата-пресечна и времетраењето на истражувањето - една година. Вклучени биле 100 последователни пациенти со ИМУ за првпат дијагностицирани на Одделот за неврологија при Клиничка болница, Штип. Кандидатот дефинира инклузиони и ексклузиони критериуми при селекција на пациентите. Во студијата не биле вклучени пациенти со: хеморагичен мозочен инсулт, тромбоцитопенија ($TP \leq 150$), тешка анемија ($Hb \leq 90$), аритмија на срцето (АФФ), употреба на НСАИЛ, антикоагулантна терапија, друга антиагрегациона терапија различна од АСА, акутна инфекција. Едната кохорта на пациенти опфаќала пациенти со примарен ИМУ, а другата со рецидивантен ИМУ. Кај анализираните пациенти се бележеле сите ризик-факторите за ИМУ и се земала крв за лабораториски анализи (број на тромбоцити (PLT), хемоглобин (Hb), хематокрит (Hct), гликемија (GLU), гликолизирани хемоглобин (HbA1c), уреа (URE), креатинин (CRE), вкупен холестерол (CHOL) и триглицериди (TG).

Исхемичните мозочни промени биле идентификувани преку компјутерска томографија (КТ) или магнетна резонанца (МРИ), реализирани на одделот за рендген дијагностика при Клиничка болница, Штип. Кај сите вклучени пациенти се проценувал невролошки статус со невролошките скали NIHSS и mRS. Кај сите пациенти била тестирана евентуална резистентност на АСА. Кандидатката детално ја опишува методологијата на процена на тромбоцитната функција и резистентност на АСА. Истата е испитувана во Институтот за трансфузиона медицина на РС Македонија, Центар за трансфузиона медицина, Штип. Изработката на докторската дисертација била одобрена од Етичката комисија при Факултетот за медицински науки - Штип.

За статистичка евалуација на податоците во истражувањето биле употребени стандардните статистички методи: средна вредност, стандардна девијација, проценти, t- тест, χ^2 тест, анализа на варијанса (АНОВА) и Пирсонова корелација. Обработувањето на податоците било изведено со користење на компјутерска програма SPSS 20,0 за Windows компјутерска програма.

На почетокот од **РЕЗУЛТАТИТЕ** е дадена анализа на демографските и клинички карактеристики на анализираната популација. Кандидатката ја

прикажува преваленцијата на резистентност на АСА во нашата популација, која изнесува 32%. Потоа ги споредува карактеристиките на АСА резистентни со АСА сензитивни пациенти, пронаоѓајќи дека АСА резистентните пациенти се значајно постари, од машки пол, со претходен кардиоваскуларен настан ($p < 0,05$). Се анализира и влијанието на присутните коморбидитети врз појавата на потешка клиничка слика или резистенција на АСА.

Резултат со најголема тежина е значајно почестото јавување на рецидивантен ИМУ кај АСА резистентните пациенти. Тестот Хи-квадрат (Chi-square) покажал статистички значајна разлика во рекуренција на инсулт помеѓу АСА-сензитивните и АСА-резистентните пациенти ($\chi^2 = 23,55$; $p < 0,00001$). Понатаму кандидатката ги пронаоѓа факторите кои водат до потешка клиничка слика после ИМУ, односно ја анализира поврзаноста на тежината на клиничката слика со демографските и лабораториските параметри, користејќи ги скалите NIHSS и mRS.

NIHSS статистички значајно позитивно корелирал со возраста на пациентите ($r = 0,193$, $p = 0,044$) за разлика од mRS, каде што немало статистички значајна корелација. Просечната вредност на NIHSS и mRS не била висока за оваа кохорта на пациенти, 3 и 1, соодветно. Дополнително, NIHSS и mRS покажале статистички значајна позитивна корелација со вредноста на хемоглобин ($r = 0,198$ и $r = 0,216$, $p = 0,048$ и $0,031$ соодветно), хематокрит ($r = 0,251$ и $r = 0,283$, $p = 0,012$ и $0,004$, соодветно) и триглицеридите ($r = 0,202$ и $r = 0,219$, $p = 0,044$ и $0,028$, соодветно). Само NIHSS статистички значајно позитивно корелирал со возраста на пациентите ($r = 0,193$, $p = 0,044$). Сепак, не била пронајдена статистички значајна корелација помеѓу тежината на клиничката презентација, оценета со NIHSS и mRS и резистенцијата на АСА. Возраста на пациентите покажала статистички значајна позитивна корелација со резистенцијата на АСА ($r = 0,210$, $p < 0,01$).

Понатаму кандидатот го класифицира тежината на ударот оценет според NIHSS во 5 категории: без симптоми (оценка 0), минорни (оценка 1-4), среднотешки (оценка 5-15), среднотешки до тешки (оценка 16-20) и многу тешки (оценка 21-42) мозочни удари. Но, и овој пат, не била пронајдена значајна корелација помеѓу резистенцијата на АСА и тежината на ударот.

На крај користејќи ANOVA, хемоглобинот, хематокритот, возраста, гликемијата на гладно и присуството на ДМ имале статистички значаен ефект на категоријата на тежина на мозочниот удар ($p < 0,05$).

Сите резултати се претставени табеларно и графички, а промените за кои е констатирана статистички значајна разлика се со наведен степен на значајност на разликите.

ДИСКУСИЈАТА содржи осврт на резултатите од студијата, дискутирајќи ги одделно сите добиени резултати со оние кои се веќе објавени во литературата. Дискутира за вкупната преваленција на резистентност на АСА кај пациенти со исхемичен мозочен удар, според возраст и пол во нашата студија во споредба со други студии. Дискутира за разликите во лабораториските параметри помеѓу АСА сензитивните и АСА резистентните пациенти, споредувајќи ги овие резултати со резултати од други слични истражувања. Се дискутира за ефектите од коморбидитетите и лошите навики, како пушење на цигари и алкохолизам врз добиените резултати. Посебно се става акцент на распространетоста на резистентност на АСА кај пациенти со рекурентен исхемичен мозочен удар, споредувајќи ги повторно сопствените резултати со резултати од слични

истражувања. Се дискутира корелацијата помеѓу тежината на клиничката слика со АСА резистенцијата и останатите анализирани варијабли, како демографски, лабораториски и клинички карактеристики. Кандидатот изведува логични причинско-последични објаснувања за сите презентирани резултати, било да се статистички значајни или не. На крај од дискусијата објективно се посочени предностите и ограничувањата на оваа студија во однос на други претходни истражувања како и клиничката релевантност на добиените податоци со истражувањето.

Како ограничувања на студијата се наведуваат малиот примерок, еднократна проценка на резистентноста на АСА, процена на АСА резистенција само со еден метод, невклучување на генетски анализи, како и недостатокот од долгорочно следење на пациентите.

Апликативниот придонес на оваа докторска дисертација произлегува од широката употреба на АСА во фармакотерапијата, пред сè како златен стандард во превенцијата на исхемични кардиоваскуларни настани. Доколку нејзината ефикасност кај одредени пациенти е намалена поради појавата на резистентноста, други фактори, како што се генетски варијации, коморбидитети или физиолошки состојби, може да играат значајна улога во одредувањето на исходот од кардиоваскуларна превенција со АСА. Наодот дека повозрасните мажи со претходни кардиоваскуларни заболувања се почесто АСА резистентни, укажува да се размислува за ординирање на друг антиагрегационен лек, различен од АСА. Иако мала анализирана група, сепак почестата појава на ИМУ кај АСА резистентни пациенти, дава акцент на потребата од биохемиско тестирање за резистентност на АСА во нашата популација. Придонесот на оваа студија се состои и во тоа што ја оценува врската меѓу резистентноста на АСА и клиничката слика на ИМУ и детално ги анализира механизмите што можат да ја објаснат оваа резистентност. Иако постоела резистентноста на АСА кај значителен број пациенти, не се утврдила статистички значајна корелација меѓу резистентноста и сериозноста на ИМУ, оценета преку невролошките скали, NIHSS и mRS. Ова укажува дека клиничката тежина на мозочниот удар не е секогаш поврзана со биохемиските параметри на резистентноста на АСА. Од друга страна, хиперглобулијата оценета со висок хемоглобин и/или хематокрит, заедно со постарата возраст и присуството на дијабетес тип 2 влијаеле врз тежината на ИМУ и може да се окарактеризираат како ризик фактори за појава на потешка клиничка слика на ИМУ. Ова може да има клиничка корист во превенцијата на ИМУ и одлуките за агресивност во третманот кај пациенти со ИМУ. Резултатите ја отвораат вратата за нови истражувања кои ќе се фокусираат на персонализираните терапии и на подобрување на дијагностичките и третманските стратегии за пациенти кои покажуваат резистентност на АСА.

Од докторската дисертација произлегуваат следните најзначајни **ЗАКЛУЧОЦИ:**

1. Резистентност на стандардната доза на АСА пројавиле 32%, односно една третина од пациентите,
2. Постоела статистички значајна разлика во возраста и полот помеѓу АСА резистентните и АСА сензитивните пациенти; машкиот пол и постарата возраст се покажале статистички значајно почести кај АСА резистентните пациенти,
3. Од коморбидитетите претходниот кардиоваскуларен настан се покажал како статистички значајно почест кај АСА резистентните пациенти, а присуството на дијабетес тип 2 како ризик фактор за потешка клиничка слика кај ИМУ

4. Рецидивантен ИМУ бил статистички значајно почест кај АСА резистентните пациенти,
5. Резистентноста на АСА не влијаела врз тежината на клиничката слика кај ИМУ,
6. Тежината на клиничката слика кај ИМУ е во асоцијација со возраста, повисоките нивоа на хемоглобин, хематокрит, гликемијата и триглицеридите.

ОЦЕНКА ЗА ПРИЈАВЕНАТА ТЕМА

Комисијата оценува дека докторската дисертација со наслов „ВЛИЈАНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНОСТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНАТА КИСЕЛИНА ВРЗ КЛИНИЧКАТА СЛИКА НА ИСХЕМИЧЕН МОЗОЧЕН УДАР И ПОЈАВАТА НА РЕЦИДИВИ”, изработена од спец. д-р Елена Личкова, е резултат на самостојна научна работа на актуелна и значајна тема од областа на неврологијата. Содржината на дисертацијата е јасно изнесена. Добиените резултати се анализирани соодветно и од нив се извлечени логички заклучоци кои упатуваат на апликативна и едукативна вредност на докторската дисертација. Темата е прва од ваков вид во РС Македонија. Таа нуди одговор на неколку неразјаснети прашања околу потребата од биохемиско тестирање на резистентноста на АСА. Истата ги дефинира подгрупите на пациенти кај кои се очекува резистентност кон АСА и ризик факторите за појава на потешка клиничка слика при ИМУ. Оваа докторска дисертација пронаоѓа дека резистенцијата кон АСА може да биде одговорна за појава на рецидивантни ИМУ, што ја сугерира потребата од ова тестирање со цел избегнување на рецидивантни ИМУ. Резултатите од ова истражување го дополнува постоечкиот корпус на знаење со нови податоци за распространетоста и импликациите на резистентноста на АСА кај пациенти со ИМУ. Затоа, комисијата смета дека докторската дисертација ќе даде клинички и научен придонес во областа на неврологијата.

ЗАКЛУЧОК

Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на трет циклус докторски студии на Факултетот за медицински науки, Кампус 3 при Универзитетот „Гоце Делчев” - Штип, да одреди термин за јавна одбрана на докторска дисертација од спец. д-р Елена Личкова со наслов „ВЛИЈАНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНОСТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНАТА КИСЕЛИНА ВРЗ КЛИНИЧКАТА СЛИКА НА ИСХЕМИЧЕН МОЗОЧЕН УДАР И ПОЈАВАТА НА РЕЦИДИВИ”.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Д-р Емилија Цветковска, редовен професор, претседател, с.р.

Д-р Гордана Камчева-Михаилова, вонреден професор, член, с.р.

Д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор, член, с.р.

Д-р Валентина Велкоска-Накова, вонреден професор, член (интерен ментор), с.р.

Д-р Анита Арсовска, редовен професор, член (екстерен ментор), с.р.