

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ПЕРЗИСТЕНТЕН
ФОРАМЕН ОВАЛЕ КАЈ КРИПТОГЕН МОЗОЧЕН УДАР И ТРАНЗИТОРНА
ИСХЕМИЧНА АТАКА”, 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 104. редовна седница, одржана на 17.9.2025 година, донесе Одлука за формирање на Рецензентска комисија за оценка на докторската дисертација по претходно доставена пријава од спец. д-р Сања Џамбазовска-Зикова со наслов „**ПЕРЗИСТЕНТЕН ФОРАМЕН ОВАЛЕ КАЈ КРИПТОГЕН МОЗОЧЕН УДАР И ТРАНЗИТОРНА ИСХЕМИЧНА АТАКА**” и на англиски јазик “**PATENT FORAMEN OVALE IN CRYPTOGENIC ISCHAEMIC STROKE AND TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK**”.

Рецензентска комисија во состав:

- ред. проф. д-р Емилија Цветковска, претседател;
 - ред. проф. д-р Светлана Јовевска, член (интерен ментор);
 - ред. проф. д-р Анита Арсовска, член (екстерен ментор);
 - вонр. проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова, член;
 - вонр. проф. д-р Марија Дарковска-Серафимовска, член,
- за оценка на докторската дисертација го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на докторската дисертација

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на докторандот д-р Сања Џамбазовска-Зикова, специјалист невролог, претставува оригинален научен труд напишан на 140 страници, конципирана во 9 поглавја во кои е применета стандардна методологија на објаснување и утврдување на научноистражувачки труд: Вовед, Мотив за истражувањето, Цели и хипотези на трудот, Методи и материјали, Резултати, Дискусија, Заклучок и Користена литература. Содржи четириесет и две табели и триесет и седум графикони и четири слики. Тезата е напишана со литературен преглед од околу 150 референци кои се потесно поврзани со темата и се публикувани во последната деценија, напишани во АПА стил.

Воведот содржи општи податоци за исхемичен мозочен удар и транзиторна исхемична атака (ТИА), етиопатогенеза, дијагностицирање и терапија. Детално е даден осврт на криптоген мозочен удар и неговата поврзаност со перзистентен форамен овале (patent foramen ovale, PFO). Докторандот јасно ги опишува методите за дијагностицирање на PFO преку детекција на десно-лев-шант (ДЛШ) со прецизен опис на начинот на примена на транскранијален колор доплер ултрасонографија (ТККД) со контраст (меурчиња) како модалитет спроведен во истражувањето. Дијагностицирањето на мозочен удар поврзан со PFO го прикажува темелно преку анализа на системот за скорирање, проценка на ризикот за парадоксална емболија (RoPe) и класификацијата за

каузалната веројатност на PFO со мозочен удар (PASCAL), со цел соодветна проценка на веројатноста за каузалност на МУ со PFO. Акцентот го става на поврзаноста на криптогениот МУ/ТИА со PFO кај различни возрастни популации, давајќи осврт на постарата возрастна популација, над 60-годишна возраст. Врз основа на систематско селектирани податоци од досегашните истражувања ја истакнува хетерогеноста на резултатите за поврзаноста на PFO со МУ кај постарата возрастна популација, образложувајќи ја потребата за повеќе научни докази со цел соодветно терапевско планирање. Воведниот дел кандидатката го завршува со краток осврт на поврзаноста на PFO и мигрена, објаснувајќи ја подгрупата на исхемични МУ кај пациенти со мигрена.

Главниот **мотив** што го наведува докторандот за овој научен труд произлегува од фактот дека исхемичниот мозочен удар е една од најчестите причини за морталитет и инвалидитет, а разликите во секундарната превенција, кои се базираат на етиолошкото детерминирање на мозочниот удар, претставуваат оправдан императив за детални испитувања кај пациентите со криптоген мозочен удар. Детекцијата на PFO како најчеста причина за криптоген МУ, посебно кај помладата возрастна популација е од круцијално значење за соодветен третман, но податоците од поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај пациентите над 60 години се спротивставени и се наметнува потребата од повеќе научни докази, со што кандидатката го истакнува придонесот на ова истражување како прво спроведено во нашата земја со цел повеќе научни податоци за поврзаноста на PFO со криптоген МУ кај сите возрастни групи, а воедно и користење на соодветен скрининг метод, неинвазивен, со висока специфичност и сензитивност за детекција на ДЛШ. Од тие причини, докторандот јасно и недвосмислено ги поставува **главните цели** на оваа докторска дисертација:

- да се утврди поврзаноста на криптоген МУ/ТИА со PFO како независен ризик-фактор преку детектирање на ДЛШ со ТККД – микронеурчиња како соодветен дијагностички модалитет, кај помлада и кај постара возрастна популација;

- да се утврдат клиничките карактеристики и методолошкиот начин за соодветно дијагностицирање, користејќи го системот за скорирање за веројатната каузалност на PFO со МУ/ТИА, со цел соодветен план за секундарна превенција на пациентите со МУ/ТИА поврзан со PFO кај сите возрастни групи;

- да се утврди поврзаноста на МУ/ТИА поврзан со PFO и мигрена.

За остварување на наведените цели, формулирани беа следниве провизиони и емпириски проверливи **работни претпоставки**:

- Пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрастни групи имаат повисока стапка на детектиран ДЛШ во споредба со МУ/ТИА со позната причина и ДЛШ е независен ризик-фактор за криптоген мозочен удар во двете возрастни групи.

- Присуството на ДЛШ е асоцирано со аневризматски променет интератријален септум.

- Криптогениот МУ/ТИА со ДЛШ клинички се презентира со понизок скор според скалата за мозочен удар и почесто е локализиран во задната, вертебробазиларна циркулација.

- Физичката активност која активира Валсалва механизам на оптоварување е можеен тригер фактор во настанувањето на МУ/ТИА кај пациентите со ДЛШ и длабока венска тромбоза е ризик фактор за парадоксална емболизација и МУ/ТИА кај пациенти со ДЛШ во двете возрастни групи.

- Скорот за ризикот за парадоксална емболизација (RoPE) е показател за веројатноста дека ДЛШ е етиолошки причинител за МУ/ТИА кај младата возрастна група, кај постарата возрастна група со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА RoPE скорот е понизок, со помала веројатност дека ДЛШ е етиолошки причинител на МУ/ТИА.

- ТККД со меурчиња е соодветна метода за детекција на ДЛШ, кај помладите, а посебно кај постарите пациенти, соодветна за проценка кај кои пациенти ќе биде потребна трансезофагеална ехокардиографија (ТЕЕ).

- Мигрена е асоцирана со МУ/ТИА поврзан со PFO.

Во делот **материјал и методи** е објаснет дизајнот на студијата кој има проспективен карактер во која се вклучени 172 пациенти над 18-годишна возраст амбулантски или хоспитално лекувани на Невролошкиот оддел во Општата градска болница „8-ми Септември“ - Скопје, со акутен исхемичен МУ/ТИА, или за време од едномесечно следење по акутниот настан. Пациентите се вклучени проспективно, sukcesивно и континуирано, во периодот од 1.2.2023 г. до 20.3.2024 година. Јасно се дефинирани инклузионите и ексклузионите критериуми при селекција на пациентите. Темелно е објаснет протоколот на работа, при првичната селекција пациентите со дијагностициран МУ/ТИА со јасно дефинирани критериуми и според National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) скор до 15, се поделени во две возрастни групи (< 60 и ≥ 60-годишна возраст) кај кои после стандардните дијагностички испитувања според етиолошката класификацијата Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) се групирани во две подгрупи: *криптоген МУ/ТИА* и *МУ/ТИА со позната причина*. Евалуацијата и распространетоста на PFO преку детекција на ДЛШ со ТККД - меурчиња е спроведена по етиолошката класификација на МУ/ТИА во двете возрастни групи. Кандидатот систематски ги прикажува испитуваните варијабли: демографски карактеристики; ризик-фактори; NIHSS скор; локализацијата на МУ/ТИА (каротидна или вертебро-базиларна циркулација) според клиничка слика и имиџинг иследувањата (КТМ /МР на мозок); интима медија комплекс на доплер ултрасонографија на магистрални вратни крвни садови; историја за венска тромбоза, историја за мигренозни главоболки и анализа на инератријалниот септум со трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) без контраст со кое се опишани аневризматски променет инератријален септум. За статистичка евалуација на податоците биле употребени Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test се користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Компарирани се квалитативните и квантитативните варијабли со Chi-square, Fisher's exact test и Mann-Whitney U test. Логистичка униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа, со пресметување на односот на превага и 95%CI е користена за детерминирање на независната прогностичка вредност на криптогениот МУ во предвидување за присуство на ДЛШ.

Добиените **резултати** поткрепени со статистичка анализа на податоците кандидатката, главно, ги прикажува во табели и графикони. Анализите покажале поголема застапеност на криптоген МУ/ТИА кај младата возрастна

група во споредба со постарата возрасна група. Пациентите со криптоген МУ/ТИА имале помалку модифицирачки ризик-фактори за МУ (историја за пушење, артериска хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, дебелина на интима медија комплекс на каротидни артерии, историја за коронарна артериска болест). Споредено со пациентите со позната причина за МУ, сигнификантна е разликата во двете возрасни групи. Постарите пациенти имале повеќе ризик-фактори за МУ во споредба со помладата возрасна група, како кај криптогените МУ, така и кај МУ со позната причина. Повисока преваленца на ДЛШ имало кај пациенти со криптоген во споредба со пациенти со МУ/ТИА со позната причина како кај пациенти на возраст < 60 години (56,6% наспроти 18,8%), така и кај пациенти на возраст од ≥ 60 години (37,14% наспроти 11,76%), соодветно. Мултиваријантната анализа приспособена за возраста, хипертензија и коронарна болест покажале дека постоењето на ДЛШ е независно поврзано со криптоген МУ како во помладата возрасна група (odds ratio, 4,012; 95% CI 1,323 до 12,171, $p=0,0143,70$), така и во постарата група (odds ratio, 3,197; 95% CI 1,140 до 10,877, $p=0,037$). Модифицирачките ризик-фактори немале никаква улога во настанувањето на МУ/ТИА кај пациенти со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ, значајно поретко се застапени кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ во споредба со пациентите со криптоген МУ/ТИА без ДЛШ кај помладата возрасна група, кај постарата возрасна група возрасната група ≥ 60 години со криптоген МУ/ТИА и ДЛШ имале речиси слична застапеност на ризик-факторите со пациентите кои имаат криптоген МУ/ТИА без ДЛШ; несигнификантно поретка застапеност на модифицирачките ризик-фактори кај пациентите со ДЛШ што укажува на тоа дека сепак има и други ризик-фактори за МУ кај постарите пациенти со криптоген МУ. Сигнификантна била поврзаноста на ДЛШ со криптоген МУ/ТИА кај младата возрасна група, кај постарата возрасна група оваа поврзаност е послаба во споредба со помладата возрасна група, но сепак статистички сигнификантна. Во двете возрасни групи со криптоген МУ/ТИА историја за длабока венска тромбоза имале само пациентите со ДЛШ, 13.33% во групата помлади од 60 години, 15.38% во групата 60 години и постари. Разликите во однос на пациентите без ДЛШ во двете возрасни групи не биле доволни за статистичка сигнификантност ($p>0.05$). Споредбата на пациентите со и без ДЛШ во однос на поединечните квалитети за аневризматски променет интраатријален септум (ИАС) покажале сигнификантна поврзаност на аневризматски променет ИАС со пациентите кои имале детектиран ДЛШ во двете возрасни групи, помлади од 60-годишна возраст (47.22% vs. 2%, $p=0.00001$) и кај пациентите на 60-годишна возраст и постари (52.63% vs. 3%, $p=0.00001$). Пациентите со криптоген МУ/ТИА во двете возрасни групи имале полесен невролошки дефицит и полесен МУ во споредба со пациентите со МУ/ТИА со позната причина. Значително понизок резултат на NIHSS ($p=0,01$) бил потврден кај пациенти со криптоген МУ/ТИА во споредба со пациенти со МУ/ТИА со позната причина кај возрасната група < 60 години. Просечниот резултат на NIHSS бил $5,49 \pm 2,6$ кај пациенти со криптоген МУ и $6,47 \pm 2,3$ кај пациенти со МУ со позната причина. Позначителна била разликата во NIHSS ($p=0.00452$) помеѓу пациентите со криптоген МУ/ТИА и МУ со позната причина во групата на пациенти ≥ 60 години; просечната вредност на NIHSS скор била 6.20 ± 1.9 кај пациентите со криптоген МУ/ТИА и 7.28 ± 1.8 кај пациентите со МУ/ТИА со позната

причина. Во однос на локализацијата на МУ/ТИА резултатите покажале дека криптогениот МУ/ТИА во младата возрасна група бил локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација кај 60% пациенти со и 30.43% пациенти без ДЛШ; во предната, каротидна циркулација кај 40% пациенти со ДЛШ и 69.57% пациенти без ДЛШ. Овие опишани разлики се потврдиле како статистички сигнификантни, криптогениот МУ/ТИА со ДЛШ беше почесто локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација ($p=0.03$). Изложеноста на физичка активност како тригер фактор непосредно пред настанувањето на МУ/ТИА била значително поврзана со присуството на ДЛШ во споредба со пациентите без ДЛШ (37% наспроти 8,33%, $p=0,023$) кај криптоген МУ/ТИА. Значајно почесто претходило физичка активност која индуцира Валсалва пред настанувањето на МУ кај пациентите со ДЛШ и криптоген МУ/ТИА кај помладите пациенти и помалку често, но присутно и кај постарата возрасна група на пациенти. РоРе резултат ≥ 7 бил добиен кај 73,33% од пациентите со криптоген МУ/ТИА помлади од 60 години. Кај 96,67% од пациентите со ДЛШ детектиран со ТККД – меурчиња бил потврден РФО со ТЕЕ и перкутано затворање на РФО било реализирано кај 73,33% од пациентите помлади од 60 години со можен или веројатен МУ според PASCAL класификацијата. Сигнификантна асоцираност била потврдена помеѓу мигрена и криптоген МУ со ДЛШ кај возрасната група помлади од 60 години ($p<0.04$), историја за мигренозни главоболки имале 33.33% пациенти со ДЛШ и 8.7% пациенти без ДЛШ кај помладата возрасна група и во постарата возрасна група пациентите со ДЛШ незначајно почесто имале мигрена од пациентите без ДЛШ (15.38% vs 4.55%, $p=0.54$).

Во дискусијата детално и концизно се објаснети резултатите од истражувањето, направена е компарација со претходно објавени научни сознанија во последните две децении и презентирани е логично образложение за нив со констатации за дополнителен научен интерес. Се дискутира за преваленцата на ДЛШ во двете возрасни популации и влијанието на ризик факторите во настанувањето на криптоген МУ поврзан со РФО, компарирајќи ги со десегашните научни сознанија. Кај постарите пациенти посебно го истакнува присуството и на други инхерентни фактори на ризик поврзани со возраста кои може да го зголемат ризикот за парадоксална емболија и да го зголемат ризикот за рецидивантни исхемични настани, како што е длабока венска тромбоза. Дискутира за карактеристиките на ТККД со меурчиња во споредба со другите методи за детекција на ДЛШ. Ја истакнува предноста на ТККД со меурчиња за дијагностицирање на РФО преку детекција на ДЛШ како неинвазивна, лесна за реализација, без несакани ефекти посебно кај повозрасната група на пациенти. Кандидатката интерпретира резултати преку јасни анализи и формира рационални причинско-последични толкувања за прикажаните резултати. Потенциран е реалниот практичен придонес на овој научен труд со кој се прикажува важноста на етиолошкото детерминирање на МУ/ТИА поврзан со ПФО кај различни возрасни популации, причинската поврзаност користејќи го системот за скорирање со цел соодветна секундарна превенција. Валидизацијата и корисноста на РоРе скорот заедно со PASCAL класификацијата која алгоритамски дава веројатност за причинско-последична врска потврдени со рандомизирани клинички испитувања се детално објаснети во дискусијата. Тие покажале дека комбинирањето на

варијаблите создава поголема разлика во ефектите помеѓу пациентите кои се поволни и неповолни за третман и може да помогне со детално опишување на поединецот да се донесат соодветни одлуки за понатамошен третман. Примената на овие системи за скорирање во рамките на истражувањето овозможило соодветна селекција на пациентите во возрастната група помлади од 60 години кои биле идентификувани како кандидати за понатамошен третман со перкутано затворање на PFO. Од друга страна, пак, се потенцира прашањето за каузалноста помеѓу присуството на PFO и МУ и корисноста од употребата на RoPE скорот заедно со PASCAL класификацијата во однос на постарите пациенти. Се уште нема доволно научни докази за бенефитот од затворање на PFO за секундарна превенција кај пациентите постари од 60 години.

Во **заклучокот** од истражувањето се дадени одговори на поставените цели и крајната цел, сугерирајќи силна поврзаност на PFO со криптоген МУ/ТИА како кај помладите пациенти, така и кај постарите пациенти на возраст од ≥ 60 години, таа поврзаност била уште поголема со присуство на аневризматски променет ИАС и историја за венска тромбоза. ТККД - меурчиња како лесно изводлива метода, без несакани ефекти, била соодветна како почетен скрининг за детекција на PFO кај сите пациенти. Резултатите покажале дека кај голем дел од пациентите со PFO и криптоген МУ/ТИА постои веројатност дека PFO во нивниот случај е етиолошки поврзан со МУ и дека физичката активност која индуцира Валсалва може да предизвика асимптоматскиот PFO да стане патолошки, предизвикувајќи МУ поврзан со PFO во сите возрастни групи, поверојатно во задната вертебро-базиларна васкуларна територија. Студијата овозможи анализа на клиничките карактеристики на МУ поврзан со PFO и овозможи приказ на соодветната методологијата за соодветното дијагностицирање и селектирање на пациентите со МУ поврзан со PFO со цел соодветна секундарна превенција.

ОЦЕНКА НА ТРУДОТ

Комисијата оценува дека докторската дисертација со наслов „ПЕРЗИСТЕНТЕН ФОРАМЕН ОВАЛЕ КАЈ КРИПТОГЕН МОЗОЧЕН УДАР И ТРАНЗИТОРНА ИСХЕМИЧНА АТАКА“, изработена од д-р Сања Џамбазовска-Зикова е напишана согласно со пријавената тема. Кандидатката ја образложува оправданоста и мотивот за истражувањето кое е прво во нашата земја. Се работи за оригинален труд спроведен во ГОБ „8-ми Септември“ во Скопје, почитувајќи ги етичките принципи. Согласно со поставените цели, кандидатката има спроведено истражување со методологија на работа согласно со дизајнот на студијата почитувајќи ги етичките начела, користејќи соодветна статистичка обработка, при што се добиени соодветни резултати. Добиените резултати се прикажани со табели и графички, со што се добиени заклучоци произлезени од добиените резултати. Докторскиот труд ги содржи сите битни елементи неопходни за проценка на поврзаноста на PFO со криптоген мозочен удар и методологијата на дијагностицирање на мозочен удар поврзан со PFO.

Севкупно, студијата покажува дека постои значајна поврзаност на PFO со исхемичен МУ/ТИА, како кај помладите пациенти, така и кај постарите пациенти, и таа поврзаност е уште поголема со присуство на аневризматски

променет ИАС и историја за венска тромбоза. Студијата дава одговор дека PFO е независен ризик-фактор за МУ/ТИА како кај помладите, така и кај постарите пациенти. Потребни се повеќе студии и докази за поврзаноста на PFO со МУ/ТИА кај постари пациенти што ќе биде основа за понатамошни клинички истражувања во однос на третманот на оваа возрасна група. Добиените резултати јасно укажуваат на тоа дека физичката активност како тригер фактор може да има улога во настанувањето на МУ/ТИА поврзан со PFO и тоа почесто полесен МУ претежно локализиран во задната, вертебро-базиларна циркулација. Студијата покажа дека соодветното користење на системот за скорирање за веројатноста на каузалната поврзаност на PFO со криптоген МУ/ТИА е неопходно во соодветната селекција на пациентите за перкутано затворање на PFO. ТККД со меурчиња како неинвазивна метода, без несакани ефекти со виска сензитивност и специфичност за детекција на ДЛШ, се покажала како соодветна метода за првичен скрининг кај пациентите со криптоген МУ/ТИА во секоја возрасна група. Студијата овозможи анализа на клиничките карактеристики на МУ/ТИА поврзан со PFO и овозможи приказ на соодветната методологијата за соодветното дијагностицирање и селектирање на пациентите со МУ/ТИА поврзан со PFO со цел соодветна секундарна превенција.

Систематскиот пристап на докторандот д-р Џамбазовска-Зикова при изработката на оваа докторска дисертација, нејзината сеопфатност и концизност, добиените резултати и заклучоци со научен и клинички придонес несомнено ги задоволува принципите на научна работа, дава научен придонес во неврологијата со солидна основа за понатамошни истражувања со клиничко значење и претставува основа за планирање на национална стратегија за дијагностицирање и соодветна селекција за третман на овие пациенти.

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 Сања Џамбазовска-Зикова со наслов **„ПЕРЗИСТЕНТЕН ФОРАМЕН ОВАЛЕ КАЈ КРИПТОГЕН МОЗОЧЕН УДАР И ТРАНЗИТОРНА ИСХЕМИЧНА АТАКА”**.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

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

Д-р Светлана Јовевска, редовен професор, член (интерен ментор), с.р.

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

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

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