

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „НОВА ПЕРСПЕКТИВА НА БИОЛОШКАТА ТЕРАПИЈА ВО ТРЕТМАНОТ НА МАКУЛАРНА ДЕГЕНЕРАЦИЈА ПОВРЗАНА СО ВОЗРАСТА”, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

Со Одлука бр. 02026-179/3 донесена на 19.2.2025 год. на 98. 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 „Нова перспектива на биолошката терапија во третманот на макуларна дегенерација поврзана со возраста”, на англиски јазик „New perspective of biological therapy in treatment of age-related macular degeneration“, пријавена и изработена од кандидатот д-р Арсим Хајдари, во состав:

- проф. д-р **Страхил Газепов**, претседател;
- проф. д-р **Невенка Величкова**, член и интерен ментор;
- проф. д-р **Соња Цекич**, член и екстерен ментор;
- проф. д-р **Билјана Ивановска-Аџиевска**, 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 докторандот д-р Арсим Хајдари, специјалист по офталмологија, претставува оригинален труд кој е во согласност со програмата на третиот циклус на студии на студиската програма Базични и клинички науки во медицината. Истата е напишана на 96 страници, А4 формат, со вкупно 34 табели, 58 слики и 50-тина литературни цитати публикувани во последните десет години. 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, докторандот д-р Арсим Хајдари 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 Хајдари елокуентно ги евалуира и цитира досегашните истражувања и публикации поврзани со ефикасноста на биолошката терапија во третманот на влажната макуларна дегенерација поврзана со возраста.

Освен на досегашниот литературен преглед поврзан со темата, д-р Хајдари основниот концепт на истражувањето го базира и на своето клиничко искуство и медицина базирана на докази. Најнапред во *Воведниот дел* од трудот, докторандот д-р Арсим Хајдари 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 Хајдари елоквентно ги евалуира и цитира досегашните истражувања и публикации во последните десет години кои се поврзани со биолошката терапија и третманот на влажната макуларна дегенерација поврзана со возраста или AMD (*Age-related macular degeneration*). Имајќи предвид дека причините или најчестите ризик-фактори кои ги иницираат и интензивираат патофизиолошките промени кај влажната форма на AMD се уште се предмет на дебата, д-р Хајдари ги објаснува главните фактори кои го иницираат процесот на окуларна неоваскуларизација, посебно осврнувајќи се на васкуларниот ендотелијален фактор на растење или VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) како битен сигнален протеин одговорен за васкуларната пермеабилност.

Д-р Хајдари во воведниот дел ги нотира досегашните истражувања и објавени студии кои потврдуваат дека влажната форма на AMD може да се лекува со примена на биолошка терапија која има за цел со помош на биолошки молекули или анти-VEGF агенси да помогне во повлекување на веќе настанатите промени во макулата и подобрување на видот.

Долгогодишно клиничко искуство на д-р Хајдари, како и податоците кои укажуваат дека половина од сите случаи на оштетување на видот се должат токму на задоцнетата дијагностика или отсуството на правилна терапија и третман на влажната форма на AMD, претставуваат доволен и оправдан императив за ова истражување. Од тие причини, д-р Хајдари јасно и недвосмислено ја поставува главната цел на оваа докторска дисертација, а тоа е да се утврди ефикасноста на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс или лек и терапија кај пациенти со влажна AMD.

Имајќи предвид дека влажната AMD е тип на дегенерација на ретината во регија на жолтата дамка, болеста е прогресивна и хронична, најнапред кај сите пациенти е извршен комплетен офталмолошки преглед за проверка на видната острината и ширење на зениците со цел да се потврдат почетни патофизиолошки промени во макулата. Во делот *Материјал и методи*, опишана е целокупната постапка и процедура во операциона сала со помош на посебни инструменти за таа намена, апликацијата на лекот *Brolucizumab* (*Beovu* 6mg) како анти-VEGF агенс или биолошка терапија кај пациенти со влажна форма на AMD. Статистички обработените резултати и заклучоците коишто произлегоа од оваа студија го оправдуваат клиничкото и практично влијание на оваа студија.

Во делот *Материјал и методи*, докторандот го објаснува дизајнот на студијата во кој наведува дека студијата има ретроспективно-проспективен карактер и во истата се вклучени 150 пациенти од двата пола со влажна форма на AMD. Истите се лекувани и третирани во Италијанската очна болница во Приштина, Р.Косово. На сите испитаници вклучени во студијата однапред им е објаснета процедурата, целите на студијата и нивниот придонес во истата. Сите испитаници, исто така, потпишуваат Изјава во која се согласуваат да учествуваат во студијата. Притоа во студијата е почитуван Законот за заштита на личните податоци, како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки во Штип. Во студијата е имплементирана или користена оптичка кохерентна томографија или OCT (*Optical Coherence Tomography*) модел (3D OCT 2000) која претставува неинвазивна метода која користи светлосни бранови и прави пресек на сите слоеви на ретината. Истата му овозможува на офталмологот да ја мапира ретината и да ја дефинира нејзината дебелина и структура, прикажувајќи ги сите нејзини слоеви. Посебно се важни и од таа

причина обработени во трудот, вредностите на CST (*central subfoveal thickness*) параметарот или дебелината на ретината во делот кај макулата, кои се целосно статистички обработени кај сите пациенти пред и по терапијата, што е императив на оваа студија. Интервенцијата и апликацијата на лекот *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс е изведена од страна на докторандот д-р Арсим Хајдари. Во делот селекција на пациенти, јасно се прецизирани ексклузионите и инклузиони критериуми.

Во поглавјето Резултати, д-р Хајдари систематски ги презентира резултатите од истражувањето сумирајќи ги најпрво според поставените и однапред утврдени цели на трудот. Имено, по ординирање на првата инјекција на лекот *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс видната острина се движи во ранг од 0.1 до 0.6; 97 (64.67%) пациенти имаат видна острина 0.1, максималната видна острина од 0.6 е регистрирана кај 3 (2%) пациенти; 25 (16.67%) пациенти имаат видна острина 0.3, 21 (14%) пациенти имаат видна острина 0.2. По ординирање на последната четврта инјекција видната острина се движат во ранг од 0.1-0.8; пациентите по завршениот третман најчесто имаат видна острина 0.4, -35 (23.33%), следено со видна острина од 0.2-34 (22.67%) пациенти; видна острина од 0.3 и 0.5 имаа поединечно идентичен дел од пациентите-22 (14.67%); 17 (11.33%) пациенти имаат видна острина од 0.1, додека максималната видна острина од 0.8 е регистрирана кај 2 (1.33%) пациенти.

- Post-hoc анализата со *Wilcoxon matched pairs* потврдуваат дека сигнификантноста се должи на значајна разлика меѓу сите поединечни дози ($p < 0.0001$). Видната острина е значајно подобрена по првата инјекција во однос на видната острина пред третманот ($p < 0.0001$), по втората инјекција во однос на видната острина пред третманот и по првата инјекција ($p < 0.0001$), по третата инјекција во однос на видната острина пред третманот и по првата и втората инјекција ($p < 0.0001$), и по четвртата инјекција во однос на видната острина пред третманот, по првата, втората и третата инјекција ($p < 0.0001$).

- Споредено со видната острина пред терапија, подобрување е регистрирано кај 20 (13.33%) пациенти по првата инјекција, 44 (29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаат подобрување на видната острина по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99 (66%) пациенти имаат подобрување на видната острина, што е очекувано за студијата.

- Анализираниот корелација помеѓу возраста на пациентите и видната острина е статистички неситицификантна пред третман и по првата инјекција ($p = 0.98$ и $p = 0.24$, соодветно), а статистички сигнификантна по втората, третата и четвртата инјекција ($p = 0.022$, $p = 0.027$ и $p = 0.019$, соодветно). Согласно со вредноста на *Spearman* коефициент на корелација овие сигнификантни корелации се негативни, односно индиректни, со вредност на $R = -0.1868$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по втората инјекција, $R = -0.1805$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по третата инјекција и $R = -0.1906$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по последната инјекција.

- Подобрувањето на видната острина е сигнификантно асоцирана со полот на пациентите ($p = 0.023$). Кај женските пациенти сигнификантно почесто од машките е регистрирано подобрување на видната острина - 44 (71.19%) vs 55 (59.14%)

- Кај непушачите споредено со пушачите почесто е регистрирано подобрување на видната острина -41 (73.21%) vs 58 (61.7%), но разликата не е доволна да се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0.15$).

- Во групата пациенти со висок притисок подобрување на видната острина по завршениот третман е постигнато кај 57 (64.04%), во групата пациенти без висок притисок, 42 (68.85%) пациенти имаат подобрување на видната острина. Почестиот наод на подобрување на видната острина кај пациентите без хипертензија не се потврдува статистички како сигнификантна ($p=0.54$).

- Просечните вредности на CST пред почеток на терапија се $476.62 \pm 117.7 \mu\text{m}$, 431.11 ± 94.1 , 398.17 ± 78.5 , 358.78 ± 67.2 и $333.05 \pm 63.1 \mu\text{m}$, соодветно по прва, втора, трета и четврта инјекција. Резултатите од *Repeated Measures ANOVA* анализата со *Greenhouse-Geisser* корекција презентираат сигнификантна разлика во просечните вредности на CST во анализираниот период пред третманот, по прва, втора, трета и четврта доза на анти- VEGF. [$F(1.339, 199.447) = 313.17$, $p < 0.0001$].

- Post-hoc анализата со *Bonferroni* корекција покажува значајно намалување на CST во сите временски точки, односно се потврди сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки дадена инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за $45.513 \mu\text{m}$ по првата инјекција и потоа дополнително се намалил за $32.94513 \mu\text{m}$ по втората инјекција, $39.3875 \mu\text{m}$ по третата инјекција, и за $25.733513 \mu\text{m}$ по четвртата инјекција. По четири дози анти-VEGF, вредноста на CST беше значајно намалена за $143.573 \mu\text{m}$ ($p < 0.0001$).

- Процентуалното просечно намалување на CST е слично кај женските и машките пациенти (30.25% vs 30.04%).

- CST вредностите сигнификантно зависат од пушачкиот статус на пациентите и се сигнификантно повисоки кај пушачите. Просечните вредности на CST пред почеток на терапија изнесуваат $507.18 \pm 125.3 \mu\text{m}$ кај пушачите, $455.67 \pm 107.9 \mu\text{m}$ кај непушачите, разликата од $51.57 \mu\text{m}$ е статистички сигнификантна за $p=0.008$;

- Пациентите со висок притисок во споредба со пациентите без висок притисок имаат слични CST вредности пред почеток на терапија (478.24 ± 121.1 vs $473.89 \pm 112.7 \mu\text{m}$, $p=0.83$), по првата и втората инјекција (432.27 ± 95.7 vs $430.41 \pm 93.6 \mu\text{m}$, $p=0.91$) и (398.59 ± 80.1 vs $397.45 \pm 76.6 \mu\text{m}$, $p=0.93$) соодветно, а несигнификантно повисоки по третата и четвртата инјекција (361.92 ± 70.3 vs $353.50 \pm 61.9 \mu\text{m}$, $p=0.46$) и (337.46 ± 66.2 vs $325.64 \pm 57.2 \mu\text{m}$, $p=0.27$), соодветно.

- Женските и машки пациенти не се разликуваат сигнификантно во однос на IOP пред третманот, по прва, втора и трета инјекција ($p > 0.05$), додека по завршениот третман вредностите на IOP се сигнификантно повисоки кај пациентите од машки пол (30.31 ± 33.6 vs 19.12 ± 14.0 , $p=0.02$).

- Возраста на пациентите нема сигнификантно влијание на IOP ($p > 0.05$). Пред третман, по првата, втора, трета и четврта инјекција, просечните вредности на интраокуларниот притисок не се разликуваат сигнификантно меѓу пациентите на 65-годишна возраст или помлади и пациентите постари од 65 години.

Во поглавјето *Дискусија*, кое се надоврзува на резултатите во докторската дисертација, докторандот симплифицирано и во континуитет ги компарира добиените резултати и заклучоци со досегашните публикувани студии на оваа тема, споредувајќи ги детално.

Во последното поглавје *Заклучоци* детално се презентирани и сумирани сите елементи на истражувањето, согласно со поставените и детерминирани цели и претходно нотираните резултати од студијата.

На крајот во поглавјето *Литература* следуваат библиографските податоци или референци од последните десетина година.

2. Научен придонес

Врз база на статистички обработените и прикажани резултати од истражувањето во оваа докторска дисертација, може да го истакнеме следниов научен придонес и препораки кои се резултат на претходно споменатите заклучоци од студијата:

- Споредено со видната острина пред терапија и апликацијата на лекот *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс, подобрување со оваа биолошка терапија е регистрирано кај 20 (13.33%) пациенти по првата инјекција, 44 (29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаат подобрување на видната острина по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99 (66%) пациенти имаат подобрување на видната острина.

- Значајно намалување на CST во сите временски точки, односно се потврдува сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки на дадена инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за 45.513 μm по првата инјекција и потоа дополнително се намалил за 32.94513 μm по втората инјекција, 39.3875 μm по третата инјекција и за 25.733513 μm по четвртата инјекција. По четири дози анти-VEGF, вредноста на CST е значајно намалена за 143.573 μm ($p < 0.0001$), со што се потврдува и ефикасноста на лекот како анти-VEGF агенс односно биолошка терапија кај пациенти со AMD.

Имајќи предвид дека влажната макуларна дегенерација поврзана со возраста е водечка причина за губење на видот кај возрасна популација, интравитреалните (IVT) инјекции како *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс се популарна клиничка опција за лекување и третман на влажната AMD во денешно време. Биолошката терапија и анти-VEGF нуди ефикасност, а во исто време е и предизвик во прилог на рано дијагностицирање и лекување на пациенти со AMD, што е придонесот на оваа докторска дисертација.

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

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатот д-р Хајдари пред одбраната на докторската дисертација ги објавил следните рецензирани научни трудови:

Hajdari, A., Velickova, N. Measured - real values of intraocular tension, 24 h after the application of Brolucizumab intravitreal injection in patients with w AMD. MEDIS – International journal of medical sciences and research, Vol. 3 No. 3 (2024), pp. 23-26, <https://eprints.ugd.edu.mk/34764/>

Hajdari, A., Velickova, N. New perspective of biological therapy in treatment of age-related macular degeneration. KNOWLEDGE International Journal, Vol. 65 No.6 (2024), pp. 447-45, <https://eprints.ugd.edu.mk/34853/>

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Нова перспектива на биолошката терапија во третманот на макуларна дегенерација поврзана со возраста“, на англиски јазик „New perspective of biological therapy in treatment of age-related macular degeneration“, 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 „Нова перспектива на биолошката терапија во третманот на макуларна дегенерација поврзана со возраста“, пријавена и изработена од докторандот д-р Арсим Хајдари и да му одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Страхил Газепов, 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 Соња Цекич, член и екстерен ментор, Медицински факултет, Универзитет во Ниш, с.р.

Проф. д-р Билјана Ивановска-Аџиевска, 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.