

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ
„МОРФОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛЕН ИСХОД КАЈ ПАЦИЕНТИ
ОПЕРИРАНИ ОД ИНТРАКРАНИЈАЛНИ ПРОЦЕСИ ВРЗ ОСНОВА НА
НЕВРОЛОШКИ СТАТУС И ИМИЦИНГ МЕТОДИ ПРИ УПОТРЕБА
НА ФЛУОРЕСЦЕНТНИ ТЕХНИКИ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА
МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука 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 горенаведениот наслов, изработена од кандидатот Д-р Љубомир Ивчев, во следниов состав:

- проф. д-р Кирил Лозанче – претседател;
- проф. д-р Вело Марковски – член (интерен ментор);
- проф. д-р Слободан Дамјановски – член (екстерен ментор);
- проф. д-р Јасмин Циривири – член;
- проф. д-р Гордана Божиновска-Беака – член

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

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација со горенаведениот наслов претставува оригинален научноистражувачки труд, пријавен и изработен од д-р Љубомир Ивчев – докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип. Дисертацијата е напишана на 100 страници, формат А4, со вкупно 12 дијаграми, 27 слики, 15 табели, 2 графикона и 95 литературни цитати. Содржи листа на објавени научни трудови во релевантни списанија и учества на научни собири поврзани со темата (што укажува на исполнување на условите за пријавување на одбраната).

Дисертацијата започнува со кратка содржина (апстракт) на македонски јазик и на англиски јазик. Листа на користени кратенки. Потоа следи содржина (преглед на поглавја) која опфаќа вкупно 6 поглавја, организирани по следниот редослед:

1. **Вовед** – во кој се теоретски објаснети основните елементи на проблематиката;
2. **Прецизирање на целите на истражувањето;**
3. **Опис на материјалот и методите** (интегриран во рамките на експерименталните поглавја);
4. **Резултати** од сопственото истражување претставени со табели и дијаграми;
5. **Дискусија** – главно поделена на споредба на резултатите од студијата, споредба со други студии во светската литература и претставување на предизвиците кои се јавуваат при употреба на натриум флуоресцин;
6. **Генерален заклучок;**
7. **Користена литература.**

Во трудот докторандот д-р Љубомир Ивчев користи соодветна стручна терминологија и јасен академски стил на изразување, обезбедувајќи кохерентност и следливост на сите делови. Трудот е конципиран логично, со јасно и видно образложение на спроведеното истражување, што овозможува читателот лесно да ги следи целите, методологијата, резултатите и заклучоците на дисертацијата.

Основната поставеност на истражувањето кандидатот ја темели на современите литературни податоци и претходни истражувања за сите аспекти на употребата на натриум флуоресциот како интраоперативно контрастно средство при операции на мозочни тумори. Посебен акцент е ставен на можностите за изнаоѓање нови флуоресцентни техники за уште попрецизна хируршка ресекција на мозочните тумори.

Во **Воведниот** дел кандидатот дава основни податоци за мозочните тумори како едни од најагресивните и најонеспособувачки болести во медицината. Накратко се објаснуваат сите дијагностички средства кои се земаат предвид пред поставување на конкретна дијагноза и класификација на туморите. Преку овој вовед, читателот се запознава со понатамошните терапевтски процедури користени за третман на мозочните тумори. Како дел од модерното лекување, претставени се основите карактеристики на флуоресцентните средства кои се употребуваат за време на оперативен третман кај овие болести. Претставена е епидемиологијата на бенигните и малигните интракранијални процеси.

Воведните поднаслови од 1 до 5 претставуваат сеопфатен преглед на литературата, систематски распоредени во тематски целини кои ја опфаќаат теоретската заднина на трудот. Кандидатот презентира детални и актуелни информации поделени по следниот редослед:

- **Поднаслов 1:** Историјат. Во овој дел се претставени историските настани поврзани со употребата на флуоресцентните техники за време на оперативниот зафат. Презентирани се основите на проаѓањето на натриум флуоресциот и неговата употреба за првпат низ годините. Сите податоци се земени од светската литература и поставени по хронолошки редослед.

- **Поднаслов 2:** Анатомија на глава и врат. Во овој дел објаснета е основната анатомија на централниот нервен систем која е од интерес на читателот и поврзана со докторската дисертација. Со шематски и сликовен приказ претставени се функционалните зони на големиот, малиот и продолжениот мозок.

- **Поднаслов 3:** Епидемиологија. Во поднасловот епидемиологија претставени се податоци во однос на глобалната и регионалната инциденца за бенигни и малигни тумори. Презентирана е процентуалната застапеност посебно за малигни (ГБМ, метастатски тумори и др.) и за бенигни (менингеоми, неуроиноми и др.) кон четвртото издание на класификацијата на мозочни тумори на СЗО од 2016 година. Претставени се и стапките на преживување на различните видови мозочни тумори по спроведувањето на стандардниот протокол на лекување.

- **Поднаслов 4.** Дијагностички процедури и начини на лекување на тумори на мозок. Во четвртиот поднаслов во кратки црти се опишани дијагностичките средства кои се употребуваат во современата неврохирургија за прецизирање на видот и степенот на туморот. Опишан е основниот

принципот на работа на магнетната резонанција и останатите методи поврзани со истата (Спектроскопска (МРС), Дифузно-тензорна (ДТ-МРИ) и перфузиона (пМРИ)). Понатаму, опишани се исто така и основите на компјутеризираната томографија (КТ), електроенцефалографијата (ЕЕГ) и инвазивните методи како што се стереотактичката биопсија, молекуларната анализа и генетската анализа, лумбалната пункција со испитување на ликворната течност и други.

Во продолжение на поднасловот, како посебен дел се претставени карактеристиките на флуоресцентните средства кои се употребуваат интраоперативно, како што се натриум флуоресцинот (НФ), 5-Аминолевулонската киселина (5-АЛА) и зелениот индоцијанин (ЗИ). Во овој дел се опишани хемиските формули, флуоресценцијата во специфична бранова должина, механизмот на акумулација во патолошко ткиво, хемиските својства и начинот на елиминација од организмот.

- **Поднаслов 5: Начини на лекување.** Во овој поднаслов читателот се запознава со третманот на мозочните тумори кој се состои од хируршко отстранување, радиотерапија и хемотерапија. Опишан е главниот принцип на лекување со помош на конвенционална радиотерапија за малигни и бенигни тумори, врз осовна на кој може да се применува и т.н. стереотактичка радиотерапија и радиохирургија (Gamma-knife) за уште попрецизно зрачење на мозочните тумори. Претставени се најсовремените хемотерапевтски агенци како што се темозоламидот, кармустиот, ломустиот и во расиденибот кои во невроонкологијата се можат да бидат употребени во РСV – режимот. Понатаму, опишани се оперативните техники на третирање на мозочните тумори како што се радикална (тотална), парцијална (субтотална), биоптична или ендоскопска туморска ресекција. Јасно му е претставено на читателот во кои случаи секоја од претходно наведените се употребува.

По воведување на читателот во докторската дисертација, за реализација на предвидените цели од страна на кандидатот, прикажани се **Материјалите и методите** со кои д-р Љубомир Ивчев детално ги образложува информациите потребни за споредба. За таа цел, споредбата е направена помеѓу контролна и испитувана група на пациенти.

Контролната (првата) група е ретроспективна студија на пациенти оперирани од 2015 до 2020 година без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Опфаќа 60 пациенти со различни видови на бенигни и малигни тумори оперирани во ГОБ „8-ми Септември“ со оперативен микроскоп НААГ Strait со „бела“ (дневна) светлина. Кај сите пациенти е регистриран патохистолошкиот наод. Понатаму пациентите се следени во период од 6 месеци до 5 години постоперативно. Пресметано е времето на преживување од денот на оперативниот третман. Степенот на ресекција е одреден според резидуалното/рецидивното ткиво на контролна компјутеризирана томографија (КТМ) или магнетна резонанција (МРИ) со контраст постоперативно. Кај сите пациенти постоперативно е евалуиран невролошкиот статус со помош на скалата за евалуација според Ранкин и спореден со истиот предоперативно. Оперативниот исход е бодиран според Глазгов скалата за исход. Постоперативните компликациите се забележани во посебна колона и споредени. Кај сите пациенти се регистрирани деновите болнички престој.

Испитуваната (втората) група содржи проспективна и ретроспективна студија од пациенти оперирани со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Употребено е оперативен микроскоп Zeiss Kinevo S900 под бела и „жолта“ светлина со филтер од 560nm во КБ „Acibadem – Sistina“. Постооперативно пациентите се следени и со имиџинг методи (КТМ или МРИ) е забележано евентуално присуство на рецидив/резидуа од туморот. Невролошкиот статус е спореден пред и постооперативно според скалата на Ранкин и ставен во категорија „подобрен“, „непроменет“ или „влошен“. Забележани се деновите болнички престој и појавата на компликации за споредба во првата група.

Резултатите од двете групи со помош на дескриптивна статистика се обработени и одредена е средната вредност и процентуална споредба. Понатаму со Ман Витни, X^2 тест и Фишеров експакт тест пресметани се параметриските и непараметриските анализи. Спирмановиот и Пирсоновиот фи коефициент на корелација е употребен за корелациона анализа. Сите податоци се претставени, обработени и анализирани во делот Дискусија. Заклучокот е формиран врз основа на детално споредбена статистичка и аналитичка обработка на резултатите.

За зголемување на клиничката важност на студијата како посебен дел од докторската дисертација се претставени предностите и недостатоците од употребата на натриум флуоресцинот за време на оперативниот третман. Во текот на операциите забележани и снимани се ситуации во кои натриум флуоресцинот треба да биде водич за продолжена ресекција, но и ситуации каде неврохирургот не смее да ја следи флуоресценцијата. Сликите и описот на овие „позитивни“ и „лажно позитивни“ резултати се образложени во делот дискусија.

По јасно прикажаните материјали и методи, дисертацијата преминува на сопствени истражувачки наоди. **Целите на трудот** се прецизно дефинирани и преку нив јасно се претставени тезите што кандидатот ги проверува во истражувањето. Основната цел на ова истражување е да се утврди ефикасноста од употребата на натриум флуоресцинот за време на оперативното лекување на мозочните тумори и неговото влијание врз целокупниот оперативен успех. Во рамките на основната цел, поставени се следните конкретни цели:

- Да се одреди дали употребата на натриум флуоресцин интраоперативно има влијание врз подобрување на невролошкиот наод постооперативно. Споредбата е извршена според скалата на Ранкин и Глазгов пред и постооперативно кај сите пациенти.

- Процена на поврзаноста помеѓу употреба на натриум флуоресцин интраоперативно и резидуалното/рецидивното ткиво на контролните рендгенолошки снимки. Споредбата е направена врз основа на постооперативните магнетни резонанции или компјутеризирани томографии со контраст.

- Одредување на поврзаноста помеѓу употребата на натриум флуоресцин интраоперативно и појавата на компликации поврзани со оперативниот третман, како и деновите болнички престој.

- Издвојување на одредени моменти при кои натриум флуоресцинот може безбедно да ја продолжи туморската ресекција. Целта е да се претстават за да биде појасно каде хирургот треба да се потпре на флуоресцентната акумулација.

Од друга страна, и прикажување на недостатоците и ограничувањата со кои неврохируршкиот тим може да биде соочен при употреба на натриум флуоресцин интраоперативно.

- Споредба на стапката на преживување кај малигните туморите оперирани со и без употреба на натриум флуоресцин. Одредување на едногодишното и двегодишните преживувања кај пациенти кои боледуваат од малигни тумори.

Во поглавјето **Резултати**, кандидатот д-р Љубомир Ивчев на систематичен начин ги претставува добиените резултати од сопственото истражување, следејќи ги однапред поставените цели. Резултатите се прегледно прикажани табеларно и графички, што го олеснува согледувањето и споредбата на податоците. Презентацијата на резултатите е организирана во седум поднаслови:

- **Поднаслов 1:** Прва група пациенти. Во ова поглавје се претставени резултатите од контролната група, односно за секој пациент табеларно се претставени патохистолошкиот наод, невролошкиот статус, присуството на рецидив/резидуа на постоперативните радиолошки иследувања, деновите болнички престој и присуството на компликации поврзани со оперативниот третман. Од патохистолошката анализа е забележано присуство на 22 пациенти со глиобластом, 10 со метастатски тумори, 7 со астроцитом, 5 со олигодендроглиом, 3 со епендимом, 10 со менингеом и 3 со различни дијагнози. Резултати се прикажани и дијаграмски.

- **Поднаслов 2:** Втора група пациенти. Втората (испитуваната) група е составена од 41 пациент од проспективна и ретроспективна студија. Резултатите од пациентите се по истиот распоред претставени, како и за првата студија по поедноставна споредба. Патохистолошки, кај 13 случаи е дијагностицирано глиобластом, кај 7 метастатски тумори, кај 5 астроцитом, кај 7 менигеом, кај 3 медулобластом, еден олигодендроглиом и еден епендимом. Како и кај контролната група, и во ова поглавје резултатите се претставени дијаграмски.

- **Поднаслов 3:** Присуство на рецидивно/резидуално ткиво на постоперативните рендгенолошки иследувања. Во овој дел од поглавјето се прикажани резултатите од постоперативните МРИ и КТ со контраст кај пациентите оперирани од мозочни тумори во двете групи. Во контролната група присуство на туморозно ткиво е регистрирано кај 28 случаи, односно процентуално тоа е 46.67%, додека кај испитуваната група во 11 случаи (26.83%). Отсуство на туморозно ткиво постоперативно е регистрирано кај 30 случаи (50%) во контролната група, и во 28 случаи (68.29%) во испитуваната група.

- **Поднаслов 4:** Невролошки статус. Сите пациенти се евалуирани и бодувани по скалите на Глазгов и Ранкин пред и после операција. Врз основа на тоа, се класифицирани како пациенти со „подобрен, непроменет или влошен“ наод. Смртните исходи поврзани со оперативниот третман се ставени во посебна група. Процентуално пациентите со влошен невролошки статус се 15%, со непроменет се 35%, со подобрен 45% и пациентите кои завршиле со смртен исход се 5%, во контролната група. Од друга страна, пациентите од испитуваната група процентуално се претставени 51% со подобрен, 29% со непроменет и 15% со влошен невролошки статус. Два пациента завршиле со смртен исход. Податоците се прикажани и споредени табеларно и дијаграмски. Прикажани се и бодирања спрема скалите на Глазгов и Ранкин.

- **Поднаслов 5:** Денови болнички престој. Во ова поглавје се земено предвид резултатите од деновите хоспитализација за време на оперативниот третман. За поконкретна споредба, пресметани се средните вредности кои изнесуваат 18.53 за контролната и 12.15 за испитуваната група. Овие информации се индиректен показател за успешноста на оперативниот третман.

- **Поднаслов 6:** Компликации поврзани со оперативниот зафат. Како што деновите хоспитализација се земено предвид за оперативниот успех, така и компликациите кои се појавиле за време на операциите или потоа се користат како показател за оперативниот исход. Во првата група пациенти оперирани без натриум флуоресцин процентуалната застапеност на постоперативните компликации изнесува 35.6%, додека во втората група пациенти оперирани со натриум флуоресцин е 27.5%. Резултатите се прикажани дијаграмски.

- **Поднаслов 7:** Стапка на преживување. Постоперативно пациентите се следени и регистрирано е преживување од оперативниот ден. За да биде анализата уште порелевантна, земена е предвид само стапката на преживување кај пациентите болни од малигни тумори. Во контролната група едногодишно преживување е регистрирано кај 54.5% од пациентите, а двегодишно преживување кај 32.2%. Во испитуваната група едногодишно преживување е забележано кај 69.2%, додека двегодишно преживување е регистрирано кај 56.0%. Податоците се прикажани табеларно за посликовита споредба.

Во поглавјето **Дискусија** што следува, докторандот д-р Љубомир Ивчев на еден разбирлив, детален и стручно аргументиран начин ги толкува добиените резултати. Темелно е објаснета значајноста на одделните вредности и исходи од двете групи пациенти. Кандидатот врши споредба на своите наоди со оние од релевантната литература, при што истовремено ја потврдува исправноста на применетата методологија и ја става својата работа во контекст на глобалните научни сознанија. Повеќегодишната работа е документирана и со слики направени за време на оперативните третмани. Споредбените резултати дијаграмски се претставени за да се добие посликовита претстава. Како и претходните поглавја, така и дискусијата е поделена на неколку поднаслови со цел да се анализираат и сублимираат резултатите и да може да се донесе јасен заклучок. Покрај тоа, за да добие поголема клиничка вредност студијата, опишани се различни ситуации поврзани со употребата на натриум флуоресцинот интраоперативно од практичното искуство на оперативниот тим. Генералната поделба на дискусијата е на три дела:

1. **Прв дел:** Споредба на резултатите помеѓу испитуваната и контролната група. Во овој поднаслов се презентирани и анализирани резултатите добиени од клиничката студија. Објаснети се, теоретски, сите можни причини за добивање на овие резултати. Како одделни сегменти се анализирани резултатите од постоперативните радиолошки иследувања, невролошкиот наод, деновите хоспитализација и стапката на преживување. Опишани и дискутирани се сите можни причини кои довеле до намалување на процентот на појава на рецидивно или резидуално ткиво на снимките по операции со натриум флуоресцин (како на пример: фактот што под жолт филтер на оперативен микроскоп натриум флуоресцинот се акумулира во туморозното ткиво и овозможува делови од туморот кои биле не прегледни под конвекционално светло, сега да даваат флуоресценција и да бидат полесно идентифицирани и ресецирани). Поради различниот спектар на дијагнози, во

дискусијата д-р Љубомир Ивчев детално ги има образложено сите посебни тумори, како што се: глиобластомите, медулобластомите, епендимомите, менингеомите итн. Поради нивните различни карактеристики, кај сите тумори посебно е дискутирана акумулацијата во патолошкото ткиво и како истата може да придонесе за продолжена ресекција и одложување на рецидивниот процес. Понатаму, како посебен сегмент во овој поднаслов е презентираан невролошкиот статус. Разликите добиени помеѓу групите во докторската дисертација немаат достигнато статистичка значајност ($p < 0.05$), што укажува на фактот дека во оваа студија разликата помеѓу испитуваната и контролната група била мала кога станува збор за невролошкиот наод на пациентот. Овие податоци се детално анализирани и образложени теоретски на високо стручен начин. Сепак, подобрен невролошки наод е регистриран кај 45% од пациентите оперирани без употреба на НФ, додека пак кај пациентите оперирани со НФ во 51% од случаите. Ова укажува на помала, но јасна клиничка разлика. Како и за ренгенолошките иследувања, невролошкиот наод е детално анализиран за сите различни видови тумори. Пронатаму во делот на дискусија е анализирана споредбата на деновите хоспитализација помеѓу испитуваната и контролната група. Медијаната на болничко лекување во првата група изнесува ~10 дена, а во втората група ~7–8 дена. За статистичката анализа е спроведен Mann–Whitney U тест за независни примероци. Анализата покажува значајно пократок болнички престој во втората група (U-тест, $p < 0,001$), што е статистички значајна разлика во корист на втората група. На крајот од ова поглавје е анализирана споредбата на стапката на преживување помеѓу пациентите оперирани од малигни тумори во испитуваната и контролната група. Резултатите прикажани погоре се теоретски поддржани со факти и релевантни објаснувања и укажуваат на клиничка значајност. Едногодишното и двегодишното продолжување на векот кај пациентите оперирани со натриум флуоресцин ја оправдува неговата рутинска употреба. Резултатите се прикажани дијаграмски и графички.

2. **Втор дел:** Споредба со резултати од други клинички студии со натриум флуоресцин во литературата. Во овој дел резултатите добиени од клиничката студија се компарирани со резултатите добиени од други студии објавени во релевантни списанија низ светската литература. Прво станува збор за малигните тумори за кои најголем број на студии имаат клинички анализи. Такви се студиите на Ан Мин Њен, Чен Бо и Ацерби во кои се добиени резултати кои го следат истиот правец како и тој во клиничката студија на д-р Ивчев. Резултатите се процентуално споредени и претставени сликовито дијаграмски. Понатаму, за докажување на позитивното влијание од употребата на натриум флуоресцинот интраоперативно врз животниот век на пациентите, стапката на преживување е споредена со преживувањето на пациентите од други клинички студии во светската литература. Споредбата е направена процентуално со клинички студии каде било и каде не било употребувано натриум флуоресцин интраоперативно и претставени се дијаграмски и табеларно за поедноставна споредба. На истиот начин, направена е споредба врз основа на невролошкиот наод добиен од клиничката студија на д-р Ивчев со други релевантни клинички студии во областа на неврохирургијата. Како последна потточка на вториот дел е компаративната анализа на студиите во кои е користено натриум флуоресцин како контрастно средство интраоперативно

при операции на бенигни мозочни тумори. Резултатите се, исто така, процентуално споредени и докажано е дека се движат во иста насока.

3. **Трет дел:** Оперативни предизвици при употреба на натриум флуоресцин. Ова поглавје, за разлика од претходните две, не се темели врз компаративна анализа, туку на квалитативно толкување на операциите со употреба на флуоресцентни техники. Анализата започнува со дискусија за практичната употреба при операции на бенигни тумори. Од документираните постоперативни снимки и слики за време на оперативниот тек, докажан е поволниот ефект од употребата на натриум флуоресцинот врз целокупниот оперативен исход. Како пример може да се претстави флуоресцентната идентификација на менингеомската „опашка“, која е значително тешко да се ресецира под конвенционално светло. Со комплетна ресекција на туморот, значајно се намалува шансата за појава на рецидив. Покрај менингеомите, опишани се поволни моменти од употребата и кај епендимомите и пилцитичните астроцитомите. Понатаму, следи подетална анализа за оперативниот тек на малигните мозочни тумори со натриум флуоресцин. Дискутирани се ситуации при кои флуоресценцијата може да ја продолжи туморската ресекција и ситуации при кои флуоресценцијата може лажно да го наведе хирургот да отстрани мозочен паренхим. Исто така, практичното искуство покажало дека во одредени ткива и во одредени моменти малигните тумори не акумулираат контрастно средство. Сите овие дилеми се теоретски анализирани и одговорени со релевантни податоци од светската литература. Како најчести претставници, споменати се глиобластомите, медулобластомите и метастатските тумори. Целокупниот оперативен исход е спореден како помеѓу двете групи во докторската дисертација, така и со клиничките студии во светската литература. Како завршни сегменти од третиот дел на дискусијата е претставени анатомските структури на черепната празнина и нејзините елементи кои даваат флуоресценција под жолт филтер на оперативен микроскоп, исто како и туморското ткиво. Од практичен аспект, ова е есенцијална особина на контрастното средство за која мора секој хирург да биде запознаен. Кандидатот д-р Ивчев потенцира дека непознавањето на флуоресцентните анатомски структури може да придонесе за „лажно позитивни“ резултати за време на оперативниот тек и несакано отстранување на здрави черепни и мозочни елементи. Анатомските структури се претставени со обележани слики за да се добие појасна претстава како изгледаат под жолт филтер на оперативен микроскоп. Станува збор за дура матер, арахноидалните тела, адхезиите, епендимот, плексус хориоидеус и мозочниот едем. Како завршна точка на дискусијата е претставена делинеацијата на мозочните тумори од здравиот паренхим. Се работи, исто така, за практичното искуство стекнато од хируршкиот тим во однос на флуоресцентната граница на мозочните тумори. За време на операциите со натриум флуоресцин во испитуваната група, забележана е перцепцијата на неврохирургот за поволната практична употреба на контрастното средство врз разграничување на туморозното од здравото мозочно ткиво.

Со ова, дискусијата на кандидатот не само што ги сумира резултатите туку дава и **клиничка интерпретација** и препораки кои произлегуваат од истражувањето.

Во поглавјето **Заклучок** јасно се презентирани заклучоците што логички произлегуваат од добиените резултати и дискусијата, при што се дава одговор на поставените цели. Кандидатот сумира дека: (1) Флуоресценцијата под жолт филтер на оперативен микроскоп на ниско градусните глиоми кај пациентите во студијата овозможила јасна диференцијација на туморот при апликација на натриум флуоресцин во доза од 5 до 10 мг/кг еден час пред туморектомијата. Натриум флуоресцинот во студијата се покажало како корисна метода и кај операциите на менингеоми во доза од 3 до 5 мг/кг. (2) Флуоресцентното својство на натриум флуоресцинот овозможило прецизно лоцирање и идентификација и кај туморите со централна локализација. (3) Постооперативните контролни имиџинг снимки во испитуваната група покажале помал степен на рецидивно и резидуално ткиво (26.83%) во однос на контролната група (46.67%). (4) Анализата на постооперативниот невролошки наод во студијата покажа незначително подобрување кај пациентите од испитуваната во однос на контролната група (51.22% во однос на 45%) и не достигна клиничка и статистичка важност. (5) Просечниот број на болнички денови од 12.15 кај испитувана група во однос на 18.53 кај контролната група, во студијата го потврди позитивниот ефект од употребата на натриум флуоресцин интраоперативно ($p < 0,001$). (6) Просечното едногодишно преживување кај пациентите оперирани од малигни тумори со флуоресцентна техника кај испитуваната група од 69.2%, во однос на 54.5% кај контролната, и двегодишното преживување од 56% кај испитуваната во однос на 32.2% кај контролната група, што укажува на продолжување на животниот век на болните. (7) Процентот на компликации од оперативниот третман во испитуваната група (27.5%) во однос на контролната група (35.6%) укажува на потребата од воведување на оваа флуоресцентна техника како стандардна метода за време на операциите на мозочните тумори. (8) Употребата на натриум флуоресцин кај операции на мозочни тумори бара дополнителна обука на неврохирурзите поради неговата специфичност и можни лажно позитивни резултати.

Библиографските податоци – вкупно 100 референци – наведени од кандидатот во поглавјето **Користена литература** укажуваат на тоа дека темата на истражувањето е актуелна и обработена со внимание кон најновите научни сознанија. Литературата опфаќа релевантни современи извори (статии во врвни списанија, упатства од Европската и Американската асоцијација за неврохирургија), што сведочи за тоа дека кандидатот се запознал со најновите трендови и откритија во областа на употребата на контрастни средства во неврохирургијата. Ова додава тежина на трудот и покажува дека истражувањето се темели на цврста и модерна научна основа.

Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатот д-р Љубомир Ивчев, изработена под менторство на проф. д-р Вело Марковски (редовен професор на Факултетот за медицински науки, УГД-Штип) и проф. д-р Слободан Дамјановски (редовен професор на Медицински факултет, УКИМ – Скопје), е напишана јасно и на високо научно и стручно ниво. Таа претставува **оригинален труд**, кој е самостојно и прецизно дефиниран, јасно структуриран и систематски разработен. Дисертацијата опфаќа оригинални научни истражувања и резултати во областа на неврохирургијата (онколошка неврохирургија) и дава значаен придонес кон проширување на знаењето во оваа област.

Изработката на овој труд е во целост во согласност со принципите на современо научно истражување. Врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научната обработка, дисертацијата ги задоволува и исполнува условите потребни за докторска дисертација. Научниот пристап во решавањето на проблемот е внимателно избран и методолошки е современ и соодветен. Кандидатот користи комбинација од клиничко-епидемиолошки методи, лабораториски тестирања и радиолошки техники, интегрирани со статистичка анализа – што е мултидисциплинарен пристап карактеристичен за врвни истражувања во медицината денес.

Интракранијалните тумори се вистински предизвик за модерната медицина како во светот, така и во Република Македонија. Почнувајќи од нивната дијагностика, се до завршување на третманот, овие пациенти имаат потреба од големо внимание и помош како од најблиското опкружување, така и од поширокото општество. Нивното лекување е долготрајно, онеспособувачко, скапо, сложно и има потреба од ангажирање на голем број луѓе. Дијагностиката се сведува на радиолошки анализи со најголема прецизност, кои исто така се лимитирани во сите здравствени системи. Поради тоа, научниците во светот се стремат кон изнаоѓање на секаков вид хемиски и биолошки материјали со цел да се олесни и забрза процесот на лекување на мозочните тумори. На тој начин, болестите кои денес претставуваат најголем товар за општеството, во иднина би биле многу поедноставно излечени. Еден таков правец во науката е „боење“ на туморите за нивно појасно разграничување од здравото ткиво. За таа цел, се употребува флуоресцентното дејство на натриум флуоресцинот кај туморите на мозок. Кандидатот д-р Љубомир Ивчев од неговото долгогодишно истражување и клиничка пракса како лекар, проценил дека флуоресценцијата има потенцијал да помогне во разликувањето на туморското од здравото ткиво. За докажување на ефектот од употребата на натриум флуоресцинот, направена е токму оваа научна студија, која што има придонес за неврохируршката пракса. Идентификација и отстранување на туморски ткива со флуоресцентна метода, значи продолжување на времето за појава на рецидив, намален ризик од појава на рецидив, отсуство на резидуално ткиво, а со тоа и продолжување на животниот век на пациентите. Следејќи по поволните резултати од студијата, употребата на натриум флуоресцинот потребно е да биде поставена како стандардна метода која би се употребувала секогаш при операции кај сите видови на интракранијални процеси. На тој начин би се овозможило попрецизна хирургија која придонесува за подобрување на квалитетот на животот на пациентите.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатот д-р Љубомир Ивчев, пред поднесувањето на докторската дисертација на одбрана, има реализирано научни активности со кои ги исполнува законските услови пропишани за докторандите. Резултатите од истражувањето се публикувани во релевантни научни списанија и презентирани на научни собири, со што кандидатот го демонстрирал јавниот карактер и верификација на својот труд.

Конкретно, кандидатот (како прв автор) ги има објавено следните трудови поврзани со темата на дисертацијата со презентација на дел од добиените резултати:

1. **Ivchev Lj**, Nikolovska L, Damjanovski S. Употреба на натриум флуоресцин при оперативно лекување на малигни тумори на мозок. *International Medical Journal Medicus* 2024 Dec 25; Vol. 29 (3): 230-238.

2. **Ivchev Lj**, Markovski V, Damjanovski S. Assessment of surgical success in brain neoplasms of neural origin using sodium fluorescein as an intraoperative fluorescent technique. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2025 May; Vol. 13(3) pp. 085-095.

3. **Ivchev Lj**, Damjanovski S, Lozanche K. Употреба на натриум флуоресцеин како доказ за адекватен крвен проток после клипсирање на мозочна аневризма. *International Medical Journal Medicus* 2025 Maj 10; Vol. 30 (1): 138-141.

4. **Ivchev Lj**, Damjanovski S, Markovski V, Kostov M. Limitations in utilization of sodium fluorescein as a contrast agent during brain surgery. *International Medical Journal Medicus* 2026 Jan 7; Vol. 30 (3): 360-367.

Со тоа, д-р Љубомир Ивчев го исполнил условот за имање на објавени трудови и активно учество во научната размена пред одбраната на докторската дисертација.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана на докторската дисертација темелно ја разгледа дисертацијата со наслов **„Морфолошки и функционален исход кај пациенти оперирани од интракранијални процеси врз основа на невролошки статус и имиџинг методи при употреба на флуоресцентни техники“**, изработена од кандидатот д-р Љубомир Ивчев. По анализата, Комисијата едногласно констатира дека дисертацијата претставува **оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд**, во кој е систематски разработена актуелна проблематика од областа на неврохирургијата, со оригинални научни истражувања и резултати. Докторската дисертација, според својата содржина, обем и постигнатото ниво на квалитет на научната работа, целосно ги задоволува критериумите и условите пропишани за докторска дисертација. Трудот се одликува со научна и практична вредност, нуди нови сознанија со потенцијал за примена во клиничката пракса и претставува значаен придонес во соодветното научно поле. Врз основа на сето погоре изнесено, **Комисијата со особена чест му предлага на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки при УГД-Штип да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Морфолошки и функционален исход кај пациенти оперирани од интракранијални процеси врз основа на невролошки статус и имиџинг методи при употреба на флуоресцентни техники“** (на англиски *“Morphological and functional outcome in patients operated on for intracranial processes based on neurological status imaging methods using fluorescent techniques”*), изработена од д-р Љубомир Ивчев и да одобри истата да биде јавно одбранета.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Кирил Лозанче, претседател, с.р.

Проф. д-р Вело Марковски, член (интерен ментор), с.р.

Проф. д-р Слободан Дамјановски, член (екстерен ментор), с.р.

Проф. д-р Јасмин Циривири, член, с.р.

Проф. д-р Гордана Божиновска-Беака, член, с.р.