

## РЕЦЕНЗИЈА

**НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ “ЗНАЧЕЊЕТО НА ПРЕНАТАЛНИОТ СКРИНИНГ НА СЕРУМСКИТЕ БИОМАРКЕРИ ОД QUADRUPLE TEST-ОТ И ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНАТА ЕДИНИЦА ВО ПРЕДВИДУВАЊЕ НА ПЕРИНАТАЛНИОТ РИЗИК И ИСХОДОТ ОД БРЕМЕНОСТА” ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТОТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ “ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП**

Со Одлука бр.0206-637/2 донесена на 27.10.2021год. на 44 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 “Значењето на пренаталниот скрининг на серумските биомаркери од Quadruple test-от и фето-плацентарната единица во предвидување на перинаталниот ризик и исходот од бременоста” пријавена и изработена од кандидатот д-р Пранвера Изаири, во состав:

- Проф. д-р Глигор Димитров, претседател
- Проф. д-р Невенка Величкова, член и интерен ментор
- Проф. д-р Марјан Стојовски, член и екстерен ментор
- Проф. д-р Ѓорги Бабушку, член
- Проф. д-р Милка Здравковска, член

Комисијата во гореневедениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

## ИЗВЕШТАЈ

**Анализа на трудот**

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на кандидатот д-р Пранвера Изаири претставува оригинален труд кој согласно програмата на третиот циклус на студии на студиската програма: Базични и клинички науки, е напишана на 145 страни на А4 формат, содржи 80 табели, 103 слики и 53 литературни цитати.

Содржината во трудот опфаќа 8 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 првиот *Воведен дел* од докторската дисертација, д-р Пранвера Изаири детално ја објаснува улогата на плацентата и фетоплацентарната циркулација кои имаат круцијална улога во перинаталниот развој на плодот и исходот од бременоста. Имајќи ја во предвид способноста на плацентата да продуцира голем број на специфични протеини кои се присутни во мајчиниот серум во различна концентрација во тек на бременоста, кандидатот д-р Пранвера Изаири уште на почетокот прави линк помеѓу феталната компромитација и промените во утероплацентарниот крвен проток кои можат да резултираат со утероплацентална инсуфициенција. Токму во овој дел, д-р Изаири ги објаснува сите специфични плацентарни супстанции и серумски биомаркери кои како предиктори се особено важни за понатамошниот тек на бременоста. Терминолошки и суштински ги објаснува биолошките маркери или биомаркери како специфични супстанции или индикатори кои можаат да бидат детектирани и квантитативно измерени во хуман биолошки материјал или медиум (крв, серум, урина, фецес, плунка и др.). Етапно го објаснува *Quadruple test*-от како серумски скрининг тест кој се базира на следење или евалуација на четири серумски биомаркери *alpha-fetoprotein (AFP)*, *human chorionic gonadotropin (hCG)*, *unconjugated estriol (uE3)* и *inhibin A*. Истите, како индикатори и предиктори, ќе бидат потврдени како едни од главните цели на трудот кои упатуваат на ризик од патофизиолошки фетални

промени, за исходот на бременоста, прееклампсијата како состојба, предвременото раѓање, интраутериниот застој во раст и развојот на плодот и др. д-р Изаири во овој дел посебно се задржува на објаснување на *inhibin A* како гликопротеински хормон кој за време на бременост се создава во постелката и се појавува во матерналната циркулација уште од четвртата гестациска недела. Еден од мотивите за ова истражување, д-р Изаири го објаснува со досегашните литературни прегледи и истражувања кои укажуваат дека *inhibin*-от *A* може да биде далеку подобар биомаркер од HCG, поради неговиот пократок полуживот, од тие причини истиот може да претставува одличен предиктор за прееклампсија. Имајќи ги во предвид литературните податоци и најнови истражувања кои укажуваат на асоцијацијата помеѓу вредностите на серумските протеини во мајчиниот серум и перинатален исход од бременоста, раната предикција на потенцијалната плацентарна инсуфициенција е од посебна важност, што е исто така дополнителен мотив за изработка на овој докторски труд. Фактот што неповолниот перинатален исход вклучува хипертензија индуцирана со бременост, прееклампсија, интраутерин застој во раст на плодот (IUGR), плод мал за гестациската возраст (SGA) и предвременно раѓање, д-р Изаири во воведниот дел детално и многу студиозно пристапува во објаснување на причините и патологијата на овие перинатални промени и ризици во бременоста. Благодарение на потврдените и публикувани научни сознанија која д-р Изаири ги елаборира во воведниот дел, како и врз база на нејзиното долгогодишно клиничко искуство, најнапред ја објаснува хипертензијата индуцирана со бременост и прееклампсијата како еден од ризиците за неповолен перинатален исход. Во овој дел таа ја иницира и една од хипотезите на трудот дека истата најчесто се јавува кај жени кои претходно имале хипертензивна болест и фамилијарна хипертензија, кај постари бремени жени (над 40 год.), обезни жени, жени со мултипа бременост, жени кои имаат поголема временска дистанца помеѓу двете бремености, родилки оплодени во *in vitro* услови, при инсуфициенција на плацентата, кај жени со промени во липидниот метаболизам, дијабет и други ендокрини заболувања, како и при зголемен внес на алкохол и користење на наркотични средства. Истата хипотеза д-р Изаири ја поврзува и детално објаснува со плацентарната исхемија, оксидативен стрес и други фактори што резултира со патофизиолошки промени на *aa. spirales uteri*, дисфункција односно неадекватна трофобластна инвазија и неадекватна имплантација. Исто така, ја објаснува и потребата од редовно мониторирање на крвниот притисок, присуството на протеини, креатинин, мокрачна киселина во урината како и редовен клинички преглед на секоја трудница. На тој начин, кандидатот индиректно ги најавува и целите на трудот. Во воведниот дел, кандидатот ги цитира најновите истражувања кои потврдуваат дека при бремености комплицирани со висок крвен притисок, прееклампсија, интраутерин застој во раст на плодот, и др., циркулаторната импенданса на *a. uterina* е зголемена, т.е. постои висок резистентен индекс или појава на ран дијастолен notch, промени во *a. umbilicalis* (висока импенданса) и истата се јавува доколку повеќе од 60% од плацентарната циркулација е облитерирана. Сумирано, поентата на кандидатот д-р Изаири, во воведниот дел е да потенцира дека интраутерин застој во раст на плодот (IUGR) и предвременно породување (пред полни 37 гестациски недели), се комплексни компликации кои на светско ниво се сретнуваат кај 10-15% од сите бремености во светот и со тоа преку ова истражување сака да влијае во намалување на перинаталниот морбидитет и морталитет.

Првична и основна Цел на ова истражување е да се направи пренатален скрининг и корелација на серумските биомаркери од *Quadruple test*-от и фето-плацентарната единица во вториот триместар од бременоста, како можни индикатори и предиктори за рано дијагностицирање на евентуален неповолен перинатален исход кој вклучува: хипертензија индуцирана со бременост, прееклампсија, интраутерин застој во раст на плодот, итн. На тој начин кандидатот д-р Изаири укажува на значењето на пренаталниот скрининг на серумските биомаркери посебно од *Quadruple test*-от и ултразвучни параметри на фетоплацентарните единици во предвидување на перинаталниот ризик и исходот од бременоста. Сите цели на трудот се во функција на однапред предвидените работни хипотези и подхипотези кои се детално дефинирани во Пријавата на докторската дисертација. Во делот Материјал и методи, д-р Изаири го објаснува дизајнот на студијата. Се работи за студија која има проспективен карактер во која се вклучени 673 испитанички, бремени

жени помеѓу 18-та и 24-та гестациска недела, следени и мониторираани во специјалната болница за гинекологија и акушерство “ Мајка Тереза-Скопје”. Студијата е направена и спроведена според Правилникот на Етички комитет на Факултетот за медицински науки и врз база на однапред добиена Одлука (бр.2005-149/3) од негова страна за одобрување на научно-истражувачката студија. Детално е објаснет протоколот за работа, анонимниот прашалник, начинот на земање на крв за анализа и следењето на серумските биомаркери како предиктори за прееклампија, со помош на ELISA метод во Апарат Access 2 – Beckman Coulter. Освен тоа со помош на ултрасонографски прегледи мониторирана е феталната биометрија, количество на околуплодова вода, зрелост на постелка, како и PI и RI на *aa. uterinae* и *a.umbilicalis*. Сите вклучени испитаници се мониторираани и следени до крај на нивната бременост, преку редовно мерење на крвниот притисок, појавата протеинурија (во 24 часовна урина), како и мониторирање на останатите параметри важни за истражувањето како и содржината на мокрачна киселина, креатинин и уреа во мајчиниот серум.

Во овој дел објаснета е поделбата на испитаниците во групи според однапред утврдени критериуми:

I група – со позитивен наод на *Quadriple test*-от, референтни вредности на PI и RI на *aa.uterinae*.

II група – со негативен наод на *Quadriple test*-от, високи вредности на PI и RI кај најмалку едната *a. uterina*

III група – со позитивен наод на *Quadriple test*-от, високи вредности на PI и RI кај најмалку едната *a. uterina*.

IV група (контролна) – со негативен наод на *Quadriple test*-от и референтни вредности PI и RI на *a.uterina*

Од студијата се исклучени пациентките кои имаат дијабет, третирани со aspirin и бремени жени со близначка бременост.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето е направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест е користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. За компарирање на анализираниите групи се користени непараметарски тестови за независни примероци (Student t-test, X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square) Z (Mann-Whitney U Test). Направена е корелација помеѓу одделни параметри и однапред дефинираните групи на испитаници. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Изработена е бинарна логистичка регресиона анализа и валидност на дијагностички тестови за неповолен исход на бременост

Во поглавјето *Резултати* д-р Пранвера Изаири систематски ги презентира резултатите од истражувањето сумирајќи ги најпрво според поставените работни хипотези и однапред утврдени цели на трудот. Од вкупниот број на испитаници, 673, 523(77.7%) имале поволен исход на бременоста и ја сочинуваат контролната група (КГ), додека за 150 (22.3%) бремени жени исходот на бременоста е неповолен и тие ја сочинуваат испитуваната група (ИГ), од кои 48 (7.13%) се со прееклампија (PE), 32(4.75%) со PIH (хипертензија индуцирана со бременост), 20 (2.97%) со SGA (плод мал за гестациската возраст), и 50 (7.43%) со IUGR (интраутерин застој во раст на плодот).

Резултатите од варијаблите кои во униваријантната анализа се потврдуваат како сигнификантни се: индекс на телесна маса, систолен и дијастолен притисок, гестациска недела на прием, пулсатилен и резистентен индекс на двете утерини артерии, пулсатилен индекс на умбиликалната артерија, волумен на постелка, *inhibin A*, HCG, креатинин, *acidum uricum*). Истите ставени во модел на мултиваријантна анализа, како независни предиктори ги детерминираше: индексот на телесна маса ( $p < 0.0001$ ), дијастолниот притисок ( $p < 0.0001$ ), PI *a.uterina lat.dex.* ( $p = 0.044$ ), PI *a.uterina lat.sin.* ( $p = 0.04$ ), PI *a.umbilicalis* ( $p = 0.001$ ), волуменот на постелка ( $p = 0.007$ ), *inhibin A* MoM ( $p < 0.0001$ ), HCG ( $p = 0.021$ ), и *acidum uricum* ( $p < 0.0001$ ).

Во поглавјето *Дискусија*, кое се надоврзува на резултатите во докторската дисертација, кандидатката симплифицирано и во континуитет ги компарира добиените вредности и заклучоци со сознанијата од литературните истражувања споредувајќи ги детално.

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

На крајот, следуваат библиографските податоци конципирани по азбучен ред, 53 на број, во поглавјето *Литература*.

#### **Научен придонес:**

Имајќи во предвид дека прееклампсијата, хипертензија индуцирана со бременост, интраутерин застој во раст на плодот и предвременото породување, како состојби и компликации во тек на бременоста се причина за високиот морбидитет и mortalитет на мајката, фетусот и новороденото од една страна и претставуваат финансиско оптоварување на Фондот за здравство, од друга страна, очекуваме дека со ова истражување ќе успееме да ги потврдиме првичните индикатори како предиктори за овие состојби и позитивно да влијаеме на оваа состојба. Од клинички аспект, со ваквата студија и пренатален скрининг на серумските биомаркери, како и со следење на фетоплацентарната единица во втор триместар од бременоста, се надеваме дека ќе влијаеме на рано дијагностицирање на хипертензијата индуцирана со бременост, прееклампсијата, интраутериниот застој во раст на плодот и предвременото породување како состојби и однапред ќе може да се дефинираат ризичните групи на пациентки.

Според начинот на пишување и изнесување на материјата, докторската дисертација изработена под менторство на проф. д-р Невенка Величкова, вонреден професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интересен ментор, и проф. д-р Марјан Стојовски, редовен професор на Медицински факултет, при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, како екстерен ментор, е работена според Правилникот на трет циклус на студии и во неа постои конзистентност на деловите во рамките на целината. Добиените резултати статистички се обработени и презентирани на ефективен, концизен и разбирлив начин. Заклучоците се конкретни и самите по себе можат да бидат причина за понатамошни испитувања и истажувања во предклинички и клинички студии. Докторската дисертација на д-р Пранвера Изаيري обработува актуелна тема од областа на базичните и клинички истражувања и содржи резултати со висок степен на научна и апликативна вредност.

#### **Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот**

Кандидатката пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните рецензирани научни трудови:

Izairi, Pranvera and Skeparovska, Kristina and Velickova, Nevenka (2020) The corelation between fetoplacental unit, fetal biometry and amniotic fluid in pregnant women with preeclampsia in second trimester. *International Journal Knowledge*, 38 (4). pp. 685-689. ISSN 1857-923X <https://eprints.ugd.edu.mk/24376/>

Izairi, Pranvera and Velickova, Nevenka (2019) Пренатален скрининг на инхибин А и фето-плацентарна циркулација како предиктори за прееклампсија кај бремени жени во втор триместар. *International Journal Knowledge*, 35 (4). pp. 1269-1275. ISSN 1857-923X <https://eprints.ugd.edu.mk/23771/>

Izairi, Pranvera and Antovska, Vesna and Skeparovska, Kristina and Velickova, Nevenka (2020) The corelation between fetoplacental unit, fetal biometry and amniotic fluid in pregnant women with preeclampsia in second trimester. In: *International Medical Congress in Albania*, 02-04 Apr 2020, Tirana, Albania <https://eprints.ugd.edu.mk/24375/>

Pranvera Izairi, Nevenka Velickova, Marjan Stojovski, Asim Izairi (2021) The importance of prenatal screening of serum biomarkers of Quadriple test and fetoplacental unit in prediction of perinatal risk and pregnancy outcome, *Acta Medica Balkanica-International Journal of Medical Sciences-AMBIJMS-accepted, publication in progress*

Pranvera Izairi, Nevenka Velickova (2021) Association of adverse pregnancy outcome with the values of serum biomarkers of Quadriple test, *Albanian J Med Health Sci Vol. 57- accepted, publication in progress*

### **ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ**

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Значењето на пренаталниот скрининг на серумските биомаркери од Quadruple test-от и фето-плацентарната единица во предвидување на перинаталниот ризик и исходот од бременоста“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и 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-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Значењето на пренаталниот скрининг на серумските биомаркери од Quadruple test-от и фето-плацентарната единица во предвидување на перинаталниот ризик и исходот од бременоста“, пријавена и изработена од кандидатот д-р Пранвера Изаири и да и одобри јавна одбрана на истата.

### **РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА**

**Проф.д-р Глигор Димитров, претседател**  
**Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип**  
**Проф.д-р Невенка Величкова, член и интерен ментор, Факултет**  
**за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип**  
**Проф.д-р Марјан Стојовски, член и екстерен ментор, Медицински**  
**факултет, Универзитет Св.Кирил И Методиј – Скопје**  
**Проф. д-р Ѓорги Бабушку, член, Факултет за медицински науки,**  
**Универзитет Гоце Делчев – Штип**  
**Проф.д-р Милка Здравковска, член, Факултет за медицински**  
**науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип**