Р Е Ц Е Н З И Ј А
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „КЛИНИЧКА ВАЖНОСТ НА ELF-ТЕСТОТ (THE ENHANCED LIVER FIBROSIS BLOOD TEST) СПОРЕДБЕНО СО ФИБРОСКЕН ЗА РАНА ДИЈАГНОСТИКА И НЕИНВАЗИВНА ПРОЦЕНКА НА ФИБРОЗА НА ЦРН ДРОБ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП

Со Одлука бр.0206-702/12, донесена на 20.10.2026 година, на 120. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 при Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов **„Клиничка важност на ELF-тестот (The Enhanced Liver Fibrosis Blood Test) споредбено со фиброскен за рана дијагностика и неинвазивна проценка на фиброза на црн дроб“** и на англиски јазик **„Clinical importance of the ELF test (Enhanced Liver Fibrosis Blood Test) compared with FibroScan for early diagnosis and non-invasive assessment of liver fibrosis“,** пријавена и изработена од кандидатката д-р спец. Џемиле Јусуфи, во состав:

- **проф. д-р Татјана Рушковска**, претседател,
- **проф. д-р Марија Даркова-Серафимовска**, член и интерен ментор,
- **вонреден.проф. Сефедин-Биљали**, член и екстерен ментор,
- **проф. д-р Милка Здравковска**, член,
- **проф. д-р Петраки Корнети**, член.

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

И З В Е Ш Т А Ј

1. Анализа на трудот

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на докторантката д-р Џемиле Јусуфи, специјалист по медицинска биохемија, 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 109 станици, А4 формат, со 11 табели, илустрации и графички прикази, како и 146-тина литературни цитати, најголем дел од нив публикувани во последните десет години. Трудот е на македонски јазик, со наслов и резиме и на англиски јазик. Содржината е организирана во девет главни поглавја: *Вовед, Мотив, Цели, Материјал и методи, Статистичка обработка, Резултати, Дискусија, Заклучок и Референци.* Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација. Истражувањето е насочено кон споредба на лабораториските и еластографските резултати кај истите испитаници.

Во ***воведниот*** дел од трудот, докторантката д-р Џемиле Јусуфи 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, како и клиничкото значење на резултатите кои произлегуваат од истата. Докторантката д-р Јусуфи елоквентно ги евалуира

и цитира досегашните истражувања и публикации поврзани со клиничката вредност на ELF-тестот во споредба со FibroScan при неинвазивна проценка на фиброзата на црниот дроб. Во ова поглавје се прикажани анатомијата и физиологијата на црниот дроб, настанувањето на фиброзата, нејзините причини, клинички манифестации и дијагностички методи. Имајќи предвид дека хроничното заболување на црниот дроб може да доведе до сериозни компликации, вклучувајќи прогресија на цирозата и развој на хепатоцелуларен карцином (HCC), раното откривање на промените на црниот дроб и степенот на фиброза во фаза кога интервенциите можат да ја променат прогресијата на болеста, се важен чекор за превенција на настанување на посериозни оштетувања на црниот дроб. Откривањето на неинвазивни тестови кои имаат за цел рана дијагностика на фиброза на црниот дроб со голема сензитивност и точност без потреба од биопсија се најбрзо растечки дијагностички процедури кои во последно време интензивно се испитуваат и користат во хепатологијата. Црнодробната фиброза претставува репаративен процес што се активира како одговор на оштетување на црниот дроб, кој се карактеризира со прекумерно таложење и нарушена дистрибуција на компонентите на екстрацелуларниот матрикс (ECM), како што се колагенот, гликопротеините и протеогликаните. Оваа состојба е тесно поврзана со значителен морбидитет и морталитет, што резултира со значителен товар на инвалидитет и зголемена употреба на здравствените ресурси. Заради оваа причина научните истражувања се фокусирани на евалуација на неинвазивни методи за проценка на фиброзата на црниот дроб. Посебно внимание е посветено на неинвазивната проценка со серумски биомаркери и транзиентна еластографија. Објаснети се компонентите на ELF-тестот: хијалуронска киселина (HA), аминотерминален пропептид од тип III колаген (PIIINP) и ткивен инхибитор на матриксните металопротеинази 1 (TIMP-1), кој се дел од екстрацелуларниот матрикс (ECM) и кој се важни за развој на хепаталната фиброза. Прикажан е и принципот на FibroScan, кој ја мери цврстината на црнодробното ткиво. Воведот ја поставува основата за споредување на двата метода. Освен на досегашниот литературен преглед поврзан со темата, д-р Јусуфи основниот концепт на истражувањето го базира и на своето досегашно професионално искуство и медицина базирана на докази.

Во поглавјето ***Мотив*** е образложена потребата од неинвазивна проценка и воведување современи биохемиски анализи во локалната клиничка практика. Кандидатката ја поврзува лабораториската проценка на процесите во екстрацелуларниот матрикс со мерењето на цврстината на црнодробното ткиво. Мотивот е поврзан со предметот на дисертацијата и ја истакнува потребата од споредба на двата метода кај исти испитаници. На тој начин е објаснета практичната причина за спроведување на истражувањето.

Во поглавјето ***Цели*** се дефинирани главната и конкретните цели на истражувањето. Тие опфаќаат споредба на ELF-вредностите меѓу групите определени со FibroScan, анализа на HA, PIIINP и TIMP-1, испитување на поврзаноста меѓу ELF-скорот и еластографската проценка и оцена на дијагностичката ефикасност на тестот. Целите овозможуваат да се разгледа дали лабораторискиот резултат може да помогне во препознавањето на поизразена фиброза и цироза.

Во поглавјето ***Материјал и методи*** е опишано проспективно клиничко истражување спроведено во 2024/2025 година, во соработка на Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип, ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија и ЈЗУ Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија при УКЦ „Мајка Тереза“ – Скопје. Вклучени се 80 испитаници, распределени во четири групи со по 20 лица: контролна група, група F0–F1, група F2–F3 и група F4. Распределбата е извршена според проценката со FibroScan. Опишани се критериумите за вклучување и исклучување и постапката за земање и обработка на серумски примероци. HA, PIIINP и TIMP-1 се определени на автоматизираниот анализатор Atellica IM (Siemens), со имунохемиска методологија и директна хемилуминисцентна детекција. Од нивните вредности е пресметан ELF-скорот според формулата наведена во трудот. Кај испитаниците е извршена и транзиентна еластографија, со резултат изразен во kPa.

Во поглавјето ***Статистичка обработка*** се наведени применетите методи за анализа со SPSS, верзија 26.0. Користени се описни статистички показатели, тестови за распределба на податоците и соодветни тестови за споредба меѓу групите. Поврзаноста на нумеричките показатели е анализирана со Spearman-коефициент на ранг-корелација. Дијагностичката ефикасност е проценета со ROC-анализа и површина под кривата (AUC), со ниво на статистичка значајност $p<0,05$.

Во поглавјето ***Резултати*** се прикажани групите според FibroScan, демографските карактеристики, концентрациите на биомаркерите, ELF-скорот, корелациите и дијагностичката изведба. Просечните FibroScan-вредности изнесуваат 4,45±1,51 kPa кај контролите, 5,33±1,56 kPa кај F0–F1, 10,25±1,94 kPa кај F2–F3 и 29,18±15,95 kPa кај F4. Разликата меѓу четирите групи е статистички значајна, p=0,00001.

Просечните концентрации на HA изнесуваат 34,28±27,25 ng/mL кај контролите, 49,83±34,16 ng/mL кај F0–F1, 61,13±30,77 ng/mL кај F2–F3 и 212,41±273,42 ng/mL кај F4. Вкупната разлика е статистички значајна, p=0,00001. Големата варијабилност во групата F4 покажува дека групниот просек треба да се разгледува заедно со распонот и медијаната.

Просечните концентрации на PIIINP се 7,78±2,18; 8,46±3,12; 9,80±4,42 и 13,66±8,53 ng/mL, соодветно во контролната група, F0–F1, F2–F3 и F4. Разликата меѓу групите е статистички значајна, p=0,0439. За TIMP-1 соодветните вредности се 197,91±39,81; 205,00±48,40; 252,25±69,48 и 309,80±101,07 ng/mL, со статистички значајна разлика, p=0,00001.

Просечниот ELF-скор во целиот примерок е 9,40±1,12. По групи изнесува 8,67±0,63 кај контролите, 9,02±0,86 кај F0–F1, 9,44±0,75 кај F2–F3 и 10,49±1,26 кај F4. Вкупната разлика е статистички значајна: Kruskal–Wallis H=25,177; p=0,00001. Дополнителните споредби покажуваат пониски ELF-вредности кај контролите во споредба со F2–F3 (p=0,0497) и F4 (p=0,00001), без значајна разлика со F0–F1 (p=1,0000).

Корелацијата меѓу ELF и FibroScan е умерена и позитивна, ρ=0,564; p=0,00001. Корелациите на ELF со HA, PIIINP и TIMP-1 се 0,931; 0,707 и 0,646, соодветно, сите со p=0,00001. Бидејќи овие три маркери се вклучени во формулата за ELF, нивната поврзаност со скорот не е независна валидација на неговата дијагностичка точност.

ROC-анализата покажува AUC=0,820 за групата F4, со 95% интервал на доверба 0,714–0,926 и p=0,0001. При прикажаниот праг 10,59, чувствителноста е 45%, а специфичноста 100% во испитуваниот примерок. За F0–F1 е прикажана AUC=0,604 (p=0,165), а за F2–F3 AUC=0,554 (p=0,474). Овие резултати покажуваат подобро разликување на цирозата и ограничено разликување на двете други категории.

Резултатите се изложени систематски и се проследени со табеларни и графички прикази. Тие ја покажуваат поврзаноста меѓу ELF-скорот и еластографската проценка, како и разликите во дијагностичката изведба меѓу испитуваните категории.

Во поглавјето ***Дискусија*** добиените резултати се споредени со претходно објавени истражувања за ELF-тестот и транзиентната еластографија. Разгледани се наодите што се согласуваат со резултатите на студијата и оние што се разликуваат. Објаснето е дека поврзаноста меѓу двата метода не значи целосна согласност или нивна заменливост. Дискусијата ја нагласува потребата резултатите да се толкуваат заедно со клиничките податоци и ги разгледува ограничувањата на примерокот и потребата од дополнителна потврда на дијагностичките прагови.

Во поглавјето ***Заклучок*** се сумирани главните наоди во однос на поставените цели. ELF-тестот има најјасна дополнителна вредност при проценка на цироза, додека неговата самостојна примена за разграничување на пониските стадиуми е ограничена. Се истакнува значењето на заедничкото толкување на лабораториските, еластографските и клиничките резултати. Во поглавјето ***Референци*** се наведени изворите користени за теоретската основа и за споредбата на резултатите со објавените студии, најголем дел од нив публикувани во 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: хроничното заболување на црниот дроб може да доведе до сериозни компликации, вклучувајќи прогресија на цирозата и развој на хепатоцелуларен карцином (HCC), раното откривање на промените на црниот дроб и степенот на фиброза во фаза кога интервенциите можат да ја променат прогресијата на болеста, се важен чекор за превенција на настанување на посериозни оштетувања на црниот дроб. Оваа состојба е тесно поврзана со значителен морбидитет и морталитет, што резултира со значителен товар на инвалидитет и зголемена употреба на здравствените ресурси. Заради оваа причина научните истражувања се фокусирани на евалуација на неинвазивни методи за проценка на фиброзата на црниот дроб.

Научниот придонес на дисертацијата е во споредбата на ELF-тестот и FibroScan кај исти испитаници во домашната клиничка средина. Истражувањето го прикажува зголемувањето на ELF-вредностите со повисок степен на фиброза и ја утврдува умерената позитивна поврзаност со еластографската проценка. Особено значаен е наодот за подобра дијагностичка ефикасност кај цирозата, заедно со утврдените ограничувања кај F0–F1 и F2–F3.

Практичната вредност на трудот се состои во поддршка на ELF-тестот како дополнителна лабораториска алатка. Резултатите придонесуваат за попрецизно определување на неговото место во проценката на пациентите со фиброза на црниот дроб.

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 самите по себе можат да бидат мотив за понатамошни истражувања и претклинички и клинички студии.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

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

Xhemile Jusufi, Sefedin Bilalli, Darko Serafimovski, Mimoza Bafqari-Bakiji, Fana Licoska Josifovic, Arzana Hasani Jusufi, Enfale Ismaili and Marija Darkovska Serafimovska (2026)

Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis - ELF test (Enhanced Liver Fibrosis Blood Test) Compared with FibroScan – публикуван на 05 Август 2026 Volume 10 Issue 9: 04-10. во Acta Scientific Medical Sciences (ASMS) (ISSN: 2582-0931)

https://actascientific.com/ASMS/pdf/ASMS-10-2278.pdf

Xhemile Jusufi, Mimoza Bafqari-Bakiji, Luzana Shabani, Fana Licoska Josifovic , Marija Darkovska Serafimovska (2026) The Role of the ELF Score in the Diagnosis of Liver Fibrosis - публикуван во MEDICUS International Medical Journal ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 31 (2) · 2026

https://www.medalb.com/revista/medicus-gusht-2026.pdf

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов **„ Клиничка важност на ELF-тестот (The Enhanced Liver Fibrosis Blood Test) споредбено со фиброскен за рана дијагностика и неинвазивна проценка на фиброза на црн дроб”** 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 **„ Клиничка важност на ELF-тестот (The Enhanced Liver Fibrosis Blood Test) споредбено со фиброскен за рана дијагностика и неинвазивна проценка на фиброза на црн дроб“,** пријавена и изработена од докторантката д-р Џемиле Јусуфи и да и одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Татјана Рушковска, претседател, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев" – Штип, с.р.

Проф. д-р Марија Даркова-Серафимовска, член и интерен ментор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев" – Штип, с.р.

Вонр. проф. д-р Сефедин Биљали, член и екстерен ментор, Факултет за медицински науки при Универзитетот во Тетово, с.р.

Проф. д-р Милка Здравковска, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев" – Штип с.р.

Проф. д-р Петраки Корнети, член, Факултет за медицински науки при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј" во Скопје, с.р.