

Universiteti i Tetovës  
Fakulteti i Shkencave Mjekësore  
Cikli i tretë i Studimeve të Doktoraturës

Fakultetit të Shkencave Mjekësore  
Këshillit Mësimor Shkencor të FSHM-së,  
Tetovë

Në bazë të Vendimit të datës **25.05.2022** për vlerësimin së punimit të disertacionit të doktoraturës të kandidatit **Vegim Zhaku** të miratuar nga **Këshilli - Mësimor Shkencor i Fakultetit të Shkencave Mjekësore të Universitetit të Tetovës**, u formua Komisioni për vlerësimin e punimit të disertacionit të doktoraturës të kandidatit **Vegim Zhaku** në përbërje: **Prof.Dr Xheladin Çeka, Prof.Dr Sadi Bexheti, Prof.Dr Sheqibe Beadini, Prof.Dr Nasir Behxheti dhe Prof.Dr Nevzat Elezi**. Komisioni për vlerësimin e punimit të disertacionit të doktoraturës pas shqyrtimit të kërkesës të kandidatit **Vegim Zhaku** paraqet këtë:

## Raport

për vlerësimin e punimit të disertacionit të doktoraturës të kandidatit **Vegim Zhaku** me titull:  
**“Roli i antioksidantëve në reduktimin e stresit oksidativ dhe përmirësimin e parametrave spermaticë tek meshkujt me oligoastenoteratozoospermi”**.

Punimi i disertacionit të doktoraturës së kandidatit **Vegim Zhaku** si në aspektin strukturor po ashtu edhe në aspektin përmbajtësor dhe hulumtues-shkencor i plotëson kriteret e një punimi të mirëfilltë të doktoraturës.

Punimi i disertacionit të doktoraturës është i konceptuar në **Kapituj dhe Nënkapituj** dhe në kuadër të punimi janë përfshirë: **232 faqe, 32 figura, 21 tabela dhe 46 grafikone**.

Punimi i disertacionit të doktoraturës së kandidatit **Vegim Zhaku** është i strukturuar për nga aspekti përmbajtësor dhe metodologjik në: **Hyrje, Qëllimi i studimit, Materiali dhe Metodat, Rezultatet, Diskutimi, Përfundimi dhe Bibliografia**.

## I. HYRJA

Tek **“Hyrja”** kandidati **Vegim Zhaku** paraqet në mënyrë të detajuar dhe eksplicite problematikën kryesore të tematikës së disertacionit të doktoraturës duke përshkruar në mënyrë të qartë definicionet, nomenklaturën, problematikën e studimit, etiologjinë, patogjenezën dhe duke u fokusuar në të arriturat e fundit mbi studimet e stresit oksidativ dhe rolin e antioksidantëve, shkallën e incidencës dhe prevalencës së infertilitetit mashkullor në Botë por duke gërshëtuar edhe statistika të studimeve autentike të realizuara nga ana e Fakultetit të Shkencave Mjekësore të Universitetit të Tetovës në dhjetëvjeçarin e fundit, si dhe citimi i literaturës më të fundit dhe kredibile të paraqitura në databazat me të besueshme hulumtuese-shkencore.

Infertiliteti, përkatësisht pamundësia e çiftit për të patur pasardhës, paraqet fushën klinike që ndërlihdë thellë në bazat e problematikës etiopatologjike vartësinë nga disa karakteristika të semenit human. Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSh) e ka definuar infertilitetin si pamundësi e një çifti seksualisht aktiv, për të arritur shtatzaninë spontane, gjatë një viti marrëdhëniesh seksuale të pambrojtura! OBSh konsideron infertilitetin si sëmundje dhe trajtimin e saj si një të drejtë themelore e individit.

Duke marrë parasysh se deri më tani çdoherë për mungesën e pasardhësve është fajësuar gjinia femërore, revolucioni që po ndodh në mendjet e njerëzve që jetojnë në hapësirat e shteteve në tranzicion, ku bën pjesë edhe Maqedonia e Veriut, kanë filluar të drejtojnë gishtin edhe nga faktori mashkull.

Studimet e mirëfillta shkencore nuk mund të saktësojnë shkakun e këtyre ndryshimeve, mirëpo, përparimet e fundit në shkencë hedhin dritë mbi këtë çështje duke konfirmuar arsyen, e cila është si rezultat i veprimt të radikaleve të lira – stresit oksidativ.

Pjesa më e madhe e rasteve me infertilitet mashkullor i takojnë grupës së diagnostikuar me oligoastenoteratozoospermi (OAT), që nënkupton ulje e numrit të spermatozoideve në ejakulat ndër 15 milion/ml, motilitet i zvogëluar i spermatozoideve ndër 32% për ml dhe çrregullime morfologjike të kokës, qafës apo bishtit të spermatozoideve ndër 4% për ml.

Aktualisht, në pothuajse 50% e meshkujve infertilë nuk mund të diagnostikohet shkakun specifik që ndërlihdet me problemin e tyre, porekzistojnë sasi të konsiderueshme të të dhënave që ndërlihdin stresin oksidativ me etiologjinë e infertilitetit mashkullor të paspjegueshëm dhe

shpesh spermatozoidet jonormale shfaqin karakteristika tipike të stresit oksidativ, d.m.th sasi të tepruara të specieve reaktive të oksigjenit (SRO) dhe kapacitet të ulur antioksidues. Edhe pse shumë studime të randomizuara tregojnë për efektin pozitiv të përdorimit të antioksidantëve, kundërthëniet ekzistojnë. Kjo për vetë faktin sepse ndoshta numri i mostrave të marra në studim ka qenë i pamjaftueshëm dhe nuk ka definim të qartë të dozave standarte që do të jepnin efektin e dëshiruar tek meshkujt e diangostikuar me OAT, prandaj përqëndrimi ynë do të jetë këtu: **matja e nivelit të stresit oksidativ dhe standardizimi i dozave dhe kombinimeve më të dobishme të antioksidantëve** për të pasur sa më shumë efekt në përmirësimin e parametrave spermatikë.

## II. QËLLIMI I PUNIMIT

Tek **“Qëllimi i hulumtimit”** kandidati **Vegim Zhaku** qartëson dhe identifikon në mënyrë të thuktë objektivat e këtij disertacioni të doktoraturës, duke ndërthurur aspektin teorik dhe punën praktike me informacionin nga fusha paraklinike dhe klinike e mjekësisë.

Vlerësimi i duhur i infertilitetit mashkullor në nivele të ndryshme është thelbësor për një menaxhim sa më efikas.

Gjithsesi se qëllim kryesor i këtij hulumtimi do të mbetet verifikimi i niveleve të stresit oksidativ, si kulprit kryesor në reduktimin e parametrave spermatikë si koncentrimi, motiliteti dhe morfologjia çrregullime solo apo të kombinuara.

Reduktimi i niveleve të stresit oksidativ nëpërmjet preparateve antioksiduese, identifikimi i dozës terapeutike ditore, kohëzgjatja e terapisë si dhe efektiviteti do të jenë caqet kryesore të këtij punimi të doktoraturës, kjo për vetë faktin se edhe reduktimi dhe neutralizimi total i radikaleve të lira nuk është në dobi të proceseve fiziologjike siç janë: maturimi i spermatozoideve, kapacitimi, hiperaktivimi, reaksioni akrozomal si dhe fuzionimi me qelizën vezë.

Gjithashtu identifikimi i korrelacioneve ndërmjet tre parametrave që janë edhe indeks i stresit oksidativ, malondialdehidi (MDA), kapaciteti total antioksidues (KTA) dhe kaspaza-3 (Cas-3), me parametrat spermatikë.

### III. MATERIALI DHE METIDAT E HULUMTIMIT

Tek “**Materiali dhe metodat e hulumtimit**” kandidati **Vegim Zhaku** i përmbahet strikt kritereve të punës laboratorike duke u bazuar në manualin e fundit të OBSH-së i botuar në vitin 2010 që ka të bëjë me mënyrën e analizimit dhe procesimit të semenit human, duke aplikuar të gjitha rekomandimet si dhe leximin e rezultateve konform vlerave referente të propozuara nga ky manual. Gjithashtu ky studim është i regjistruar në [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), një burim i ofruar nga U.S National Library of Medicine – National Institute of Health (NIH) me ID: **NCT05135143**.

Çdo pacient në vete është i ndryshëm dhe paraqet një entitet në vete, që le të nënkuptohet se edhe mënyra e trajtimit do të jetë e tillë. Mirëpo, kur bëhet fjalë për qasjen diagnostike ndaj mashkullit infertil, metodologjia dhe analizimi i të dhënave mbeten të ngjashme dhe të standartizuara për të gjithë, duke pasur për bazament rekomandimet që jep OBSH, si organi më i lartë rregullator. Ashtu siç ndodh gjat çdo evaluimi laboratorik, ekzaminimi bazik i ejakulatit duhet të bëhet duke marrë parasysh gabimet e mundshme dhe se si ato gabime të minimizohen. Me anë të trajnimit adekuat, kontrollit të kualitetit në mënyrë interne dhe eksterne, mund të merren rezultate të besueshme, por gjithashtu edhe pacientët duhet të përfshihen në dhënien e saktë të informacionit për sa i përket abstinencës dhe mbledhjes së mostrës.

Mostra e mbledhur në gotëza laboratorike sterile është analizuar pasi ka përfunduar lëngëzimi (30 minuta deri 1 orë), ku mëpastaj 1 ml është marrë për t’u procesuar parametrat spermatikë (koncentrim, motiliteti dhe morfologji) në hemocitometrin e përmirësuar të Neubauer<sup>®</sup>, kurse 1.2 ml për analizim të parametrave të stresit oksidativ (MDA, KTA dhe Cas-3) pas centrifugimit për 15 minuta në 3000 rrotullime/min. Pjesa e supernatantit është marrë dhe është analizuar duke matur gjatësitë valore të secilës mostër pas përpunimit me paketat (assay kit) specifike për secilin marker në spektrofotometër, konform kritereve dhe rekoamndimeve të manualit të V-të të OBSH-së.

Në këtë studim u përfshinë të gjithë meshkujt të cilit kanë prezentuar probleme të infertilitetit nëpër ordianca të mjekësisë së përgjithshme, ordianca gjinekologjike dhe laboratorë klinikë, duke kontaktuar fillimisht drejtuesit e këtyre institucioneve shëndetësore për referim të pacientëve të tillë deri tek ne.

Në këtë studim të randomizuar i njëanshëm i verbër i kontrolluar nga placebo, tek individët të cilët plotësuan kriteret inkluzive u performuan dy analiza të spermogramës dhe statusit oksidativ, gjegjësisht në fazën para marrjes së terapisë me antioksidues/placebo ( $K_0$ ) dhe analiza e dytë u performua pas përfundimit 6 mujor të terapisë ( $K_6$ ). Gjatë periudhës 38 mujore (Mars 2017 – Prill 2020) të ndjekjes së këtij studimi, gjithësej individë të përpunuar që janë paraqitur për të marrë pjesë në studim kanë qenë 345, prej të cilëve 106 u hoqën nga studimi për shkak të kriterëve ekskluzive ndërsa 28 ndërprejnë bashkëpunimin në ndonjërin nga fazat e ndjekjes. Në total, 211 individë përfunduan studimin, 161 meshkuj që plotësonin kriteret për studim (meshkuj infertilë,  $n=80$  nga grupa e trajtuar me antioksidantë dhe  $n=81$  nga grupa e trajtuar me placebo) kaluan nëpër të gjitha fazat e studimit, ndërsa 50 nga grupa fertile pa probleme me fertilizimin u ndoqën vetëm në fazën  $K_0$  dhe të dhënat e tyre u përdorën për qëllime krahasimi.

#### IV. REZULTATET DHE DISKUTIMI

Tek **“Rezultatet”** kandidati **Vegim Zhaku** ka paraqitur në mënyrë tabelare dhe grafike të gjitha të dhënat që janë përpunuar me anë të paketës statistikore softwerike IBM® SPSS®, për Windows, verzioni i 25-të (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Ky studim për nga lloji i tij është studim i parë që kryhet në Republikën e Maqedonisë së Veriut dhe përveç një studimi me një popullatë më të vogël i realizuar në Sërbi, mund të themi se paraqet sutdimin e parë për nga numri i individëve të përfshirë në studim, i vetmi për nga lloji për sa i përket kombinimit të terapisë antioksiduese e përdorur specifikisht në këtë studim. Ky fakt, e bënë mjaft inkurajues dhe unik këtë punim të doktoraturës, që besojmë se do të ndryshojnë qasjen ndaj dukurisë së infertilitetit mashkullor në Maqedoninë e Veriut, Ballkanin perëndimor e më gjërë, si dhe mënyrës së trajtimit, aty ku ka hapësirë dhe evidencë dhe përputhje të fakteve shkencore, se një terapi e tillë është dobiprurëse. Rezultatet dhe përfundimet e arritura në këtë hulumtim shkencor do t’iu vijnë në ndihmë individëve që përballen më këtë problematikë, mjekëve të familjes që janë porta e parë ku troket kjo problematikë si edhe spektrit më të gjërë të specialiteteve mjekësore që përveç trajtimit të avancuar mund të aderojnë edhe një terapi të këtyllë, gjithmonë duke i’u referuar rezultateve dhe evidencave të dalë nga ky punim.

Për të krahasuar parametrat spermatikë para dhe pas marrjes së suplementeve antioksiduese por edhe placebo terapisë fillimisht janë kryer testet e normalitetit duke përdorur testin e Kolmogorov-Smirnov, e pasi distribuimi ishte jonormal, atëherë u implementuan statistikat jo-

parametrike, gjejtësisht për të parë dallimet para dhe pas trajtimit me antioksidues ose placebo, u implementua testi i Mann-Whitney dhe  $p < 0,001$  u konsiderua statistikisht sinjifikante. Të dhënat nga të gjitha grupet e përfshira në studim u paraqiten si vlera mesatare, devijimin standard, gabimin standart të mesatares (SEM – standart errorr of mean) si dhe me Medianë (percentili i 25-të, 75-të). Korrelacioni i Spearman u përdor për të parë koeficientin e korrelacionit ndërmjet parametrave spermatike dhe niveleve të MDA, KTA dhe Cas-3 tek grupa kontrollë, si dhe te grupa infertile para dhe pas trajtimit. Raporti i gjasave (odds ratio – OR) u përdor për të parë efektivitetin e terapisë me antioksidantë në të gjitha subgrupet dhe grupet e trajtuara në tërësi.

Tek **"Diskutimi"** kandidati ka parashtuar në mënyrë te detajuar të gjitha rezultatet e fituara nga studimi i bërë duke i krahasuar ato me autorët më në zë të fushës së infertilitetit mashkullor në Europë dhe Amerikë që kanë realizuar studime të tilla dhe të cilat janë në kohezion me rezultatet e kandidatit të realizuara në këtë hulumtim shkencor. Gjithashtu janë paraqitur edhe punime kundërthënëse të cilat tregojnë se përdorimi i një terapie të tillë me agjensë të ndryshëm nuk ka dhënë rezultatet e pritshme, ndërsa kandidati është përpjekur të shpjegojë arsyet se pse një terapi e tillë nuk ka treguar efikasitetin pritur nga studiuesit, gjë që e ngrë nivelin e diskutimit shkencor lidhur me këtë fushë.

## V. PËRFUNDIMI

Tek **"Përfundimi"** kandidati **Vegim Zhaku** shtjellon në mënyrë decide të gjitha të arriturat përfundimtare nga ky hulumtim shkencor, duke u nisur që nga doza terapuetike adekuate e përdorimit ditor të formulës antioksiduese, kombinimit substancial të agjensëve për një efikasitet më të lartë, efektin e një terapie të tillë, subgrupën tek e cila kjo terapi tregoi më shumë efikasitet si dhe efikasitetin në tërësi tek individët infertilë gjithmonë duke krahasuar edhe rezultatet nga terapia me placebo.

Gjithsesi se edhe rekomandimet e këtij hulumtimi shkencor duke parë edhe aspektin e kosto-benefitit nga përdroimi i një terapie të tillë, atëherë kur ka indikacione dhe bazë racionale, si dhe pas marrjes së rezultateve ku individët tregojnë vlera të rritura të parametrave oksidativë dhe ndjekja të paktën në periudhë 6 mujore është në dobi të individit dhe shëndetit të tij riprodhues.

Para dhënies së një terapie të tillë çdoherë të shihet gjëndja shëndetësore e individit si dhe të ndiqen kriteret inkluzive dhe ekskluzive që janë përmendur në këtë disertacion doctoral.

Të mos bëhet tejkalimi i dozave individuale nga ky kombinim i antioksiduesve, sepse tejkalimi i dozave ka pothuajse të njëjtin efekt negativ ashtu siç kanë edhe nivelet e rritura të radikaleve të lira.

Preferohet gjithnjë e më tepër që metodat klasike të numërimit të spermatozoideve të shmangen dhe në vend të saj të përdoret sistemi CASA (Computer Asisted Sperm Analysis). Gjithashtu për shkak të kosotos së ulët dhe efektivitetit të rezultateve të marra të mund që laboratorit që teston këto lloj analizash të pajiset me aparatit për matjen e potencialit oksidoreduktues të lëngut spermatik i quajtur MiOXSYS®.

## VI. BIBLIOGRAFIA

Tek **“Bibliografia”** kandidati **Vegim Zhaku** është përpjekur që të konsultojë dhe citojë literaturën më bashkëkohore të fushës së ngushtë të këtij hulumtimi shkencor, literaturë e marrë kryesisht nga bibliotekat standarte digjitale si: PubMed, Elsevier, Springer Science, Wiley Online Library, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Researchgate, Medline dhe Google Scholar si dhe me fokus të veçantë në disa revista që merren kryesisht me çështjet e infertilitetit mashkullor si Andrologia, Fertility and Sterility®, Human Reproduction, Middle East Fertility Society Journal, Journal of Human Reproductive Sciences, International Journal of Urology, Urologia Journal, The Journal of Urology, The World Journal of Men’s Health, Global Journal of Fertility and Research, Reproductive Biomedicine Online, Reproductive Biology and Endocrinology, Antioxidants and Redox Signaling, Antioxidants dhe revista të tjera që lidhen ngushtë me fushën. Gjithashtu për ndërtimin e sfodnit teorik të ojesës hyrëse janë përdorur librat e botimeve të fundit të Fiziologjisë së Guyton-it, Vander-it, Gangon-it, Histologjisë së Ross-it, Gunasegaran-it, atlas të andrologjisë si dhe libra të endokrinologjisë duke plotësuar me literaturën më adekuate çdo pore të këtij disertacioni të doktoraturës.

Literatura e përzgjedhur është konform kërkesave të fushës hulumtuese dhe citimi i referencave është bërë në mënyrë të drejtë. Nga referencat e cituara shohim se shumica e tyre janë të dhjetë-vjeçarit të fundit duke plotësuar kështu çdo standart për ta klasifikuar si një punim të mirëfilltë të doktoraturës.

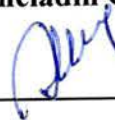
Dukë u bazuar në të dhënat e punimit të disertacionit të doktoraturës, konsiderojmë se ky punim do të kontribuojë bujarisht në identifikimin e rasteve të reja, përcaktimin e prevalencës së infertilitetit mashkullor në rajonet e Maqedonisë perëndimore, marrjen e hershme të masave për tejkalimin e problemeve të infertilitetit, aktualizimin e çështjes së infertilitetit mashkullor dhe bërjen e politikave shëndetësore të mirëfillta që do të mbështesin individët që përballen me këtë problematikë si dhe do të sjellë një risi tek mënyra e trajtimit të individëve dhe implementimin e terapisë me formulën antioksiduese të përdorur në këtë hulumtim shkencor, sigurisht aty ku ka evidencë dhe bazë për përdorimin e një terapie të tillë. Gjithashtu futja e metodologjisë së matjes së parametrave të stresit oksidativ gjatë analizës rutinë të evaluimit të mashkullit infertilë, si një e dhënë mjaftë e rëndësishme për implementimin e terapisë me antioksidantë.

Prandaj kërkojë nga **Këshilli Mësimor Shkencor të Fakultetit të Shkencave Mjekësore**, që ta miratojë pozitivisht punimin e disertacionit të doktoraturës të kandidatit **Vegim Zhaku** me titull: **“Roli i antioksidantëve në reduktimin e stresit oksidativ dhe përmirësimin e parametrave spermatikë tek meshkujt me oligoastenoteratozoospermi”**.

Tetovë më, 03.06.2022

**Anëtarët e komisionit:**

**Prof.Dr. Xheladin Çeka - Kryetar**



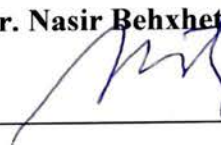
**Prof.Dr. Sadi Bexheti- anëtar**



**Prof. Dr. Sheqibe Beadini - anëtar**



**Prof. Dr. Nasir Behxheti- anëtar**



**Prof.Dr.Nevzat Elezi – anëtar**

