

**Научно-наставном вијећу Медицинског факултета  
Универзитета у Бањалуци**

**Сенату Универзитета у Бањалуци**

Одлуком Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци број 18-3-436/2012 од 18.06.2012.године, именована је Комисија за оцјену подобности теме „Евалуација дијагностичког алгорита код амиотрофичне латералне склерозе“ кандидаткиње Мр сци мед Александре Доминовић-Ковачевић, специјалисте неуролога, у саставу:

1. Проф. др Милан Арбутина, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци, ужа научна област неурологија; предсједник
2. Проф. др Тихомир Илић, редовни професор, Медицинског факултета Војномедицинска академија Београд, ужа научна област неурологија; члан
3. Доц. др сци Душко Рачић, доцент на Медицинском факултету Универзитета у Бања Луци, ужа научна област неурологија; члан

Након детаљног прегледа пријаве докторске дисертације и библиографије кандидаткиње Мр сци мед Александре Доминовић-Ковачевић, Комисија Научно-наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци и Сенату Универзитета у Бањалуци подноси

**ИЗВЈЕШТАЈ  
О ОЦЈЕНИ ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ  
И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ТЕЗЕ**

**1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА**

Мр сци мед Александра Доминовић-Ковачевић је рођена 11.08.1966. год. Основну и Средњу школу је завршила у Бања Луци, а Медицински факултет 1991. год. у Београду. Од 1991.-1993. год. је била ангажована у ОС ВРС као трупни лекар. Од 1993. год. је запослена на Клиници за неурологију КЦ Бања Лука. 1998. год. је завршила специјализацију из неурологије на ВМА Београд, а 1999. год. је завршила едукацију из електромиографије (ЕМНГ) и евоцираних потенцијала (ЕП) на ВМА Београд у оквиру субспецијализације из клиничке неурофизиологије. Од тада је поново покренула рад Кебинета за електромиографију на Клиници за неурологију. 2008. год. је на Медицинском факултету у Бањалуци завршила постдипломску наставу, а 2010. год. одбранила магистарски рад под називом "Оптимални протоколи електрофизиолошког испитивања код болесника са цервикалним радикулопатијама". На Катедри за неурологију је била у звању асистента, стручног сарадника, а од 2011. год. је у звању вишег асистента. 2010.

год. је на Институту за неурологију у Београду завршила едукацију из примјене ботулинског токсина који успјешно даје за обољеле од фокалних дистонија на Клиници за неурологију.

Од 2006. год. је шеф Одјељења за општу неурологију са поликличким трактом на Клиници за неурологију КЦ Банја Лука..

Објавила је више научних радова публикованих у домаћим и страним часописима или приказаних на међународним и стручним скуповима.

2006. год. едукација у Мађарској - ГСП

Учесник сам три међународне мултицентричне студије фазе 2б и 3а

Члан је Европског удружења неуролога (ЕФНС) и Удружења неурофизиолога Србије, као и Српског Удружења за болести периферног нервног система и Удружења неуролога Републике Српске.

Говори енглески језик.

#### **Оригинални научни радови публиковани у часописима међународног значаја**

- 1) Ilić TV, Stanković S, Ilić NV, Kostić SV, Đajić V, **Dominović-Kovačević A.** Neurofiziološka evaluacija bolesnika sa degenartivnim obolenjima cervikalne kičme. Vojnosanit Pregl. 2011 Mar;68(3):241-7.
- 2) Grgić S, **Dominović-Kovačević A**, Vukojević Z, Račić D. Pain in Multiple sclerosis patients. Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011 Sep;(3) 17-24
- 3) Račić D, Slankamenac P, Vujković Z, Miljković S, Đajić V, **Dominović-Kovačević A.** Vascular dementia: Clinical and Neuroradiological correlation. Med Pregl 2011;(3)152-6
- 4) Grgić S, Drulović J, Arbutina M, Pekmezović T, **Dominović-Kovačević A**, Vukojević Z, Račić D. Prevalencija depresije kod oboljelih od multiple skleroze. Aktualnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja 2009;(3-4):20-24

#### **Оригинални научни радови публиковани у часописима националног значаја**

- 1) Vujnić M, Rašeta N, Kulauzov M, Račić D, **Dominović-Kovačević A.** Uticaj metaboličkog sindroma na pojavu ishemijskog moždanog udara. Scr Med 2011; 42:80-3
- 2) Grgić S, Drulović J, **Dominović-Kovačević A**, Vukojević Z, Arbutina M. Epidemiološke karakteristike multiple skleroze u RS u periodu od 1995.-2004. god. Scripta medica 2005;(36):83-85

#### **Research article публиковани у часописима међународног значаја**

- 1) Vukojević Z, **Dominović-Kovačević A**, Grgić S. Efficiency of intravenous immunoglobulin, corticosteroids and immunosuppressives within the treatment of diabetic amyotrophy. Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011 Sep;(3) 1-8
- 2) Gašić B, **Dominović-Kovačević A**, Balaban I, Vlatković V, Miljković S, Đajić V, Grbić A. Correlation of renal impairment and duration of hemodialysis with electromyoneurographic findings in chronic kidney disease. Current topics in neurology, psychiatry and related disciplines 2010;18:24-29

#### **Стручни radovi publikovani u časopisima međunarodnog značaja**

- 1) **Dominović-Kovačević A**, Ilić T, Vukojević Z, Grgić S, Račić D, Ilić N. Myasthenia gravis and pregnancy. Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2010 Dec;(18) 40-3
- 2) Vukojević Z, **Dominović-Kovačević A**, Grgić S, Račić D, Čato S. Anterior Interosseus Nerve Syndrome. Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011 June;(2 ) 28-30
- 3) Račić D, Kovačević M, **Dominović-Kovačević A**, Vujković Z, Arbutina M, Grgić S. Homonimna hemianopsija kao jedina manifestacija moždanog udara. Srpski oftalmološki arhiv 2004;1(1):72-77
- 4) Račić D, **Dominović A**, Kovačević M, Žikić M, Arbutina M, Đajić V, Vujković Z, Grgić S. Parinaudov sindrom nakon jednostrane infarktne lezije rostralnog mezencefalona. Aktualnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja 2001;9(3-4):33-36
- 5) Đajić V, Vujković Z, Arbutina M, Žikić M, **Dominović A**, Miljković S, Kovačević M, Račić D, Petrović N. Atetozna kao jedini simptom intracerebralnog krvarenja. Aktualnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja 2000;8(4):40-43

#### **Стручни radovi publikovani u časopisima nacionalnog značaja:**

- 1) **Dominović-Kovačević A**, Ilić TV, Grgić S, Vukojević Z, Kovačević-Dragosavljević V. Spontaneous Resolution of Spinal Epidural Hematoma. Scr Med 2011;42:26-7
- 2) **Dominović-Kovačević A**, Grgić S, Vukojević Z, Lavrnić D, Popović Lj, Arbutina M. Brown-Sequardov sindrom kao jedina manifestacija multiple skleroze. Scripta medica 2005;(36):103-105
- 3) Grgić S, **Dominović A**, Vukojević Z, Račić D, Đajić V, Arbutina M. Morbus Gaucher tip III-raritet u neurologiji. Scripta medica 2004;(35):51-53

Objavljeni radovi u zborniku radova međunarodnog naučnog skupa:

- 1) **Dominović-Kovačević A**, Vukojević Z, Grgić S, Račić D. Correlation of EMNG findings in patients taking peroral antidiabetics and insulin. Clinical Neurophysiology 2009. Vol 120(3) 131-132
- 2) Vukojević Z, **Dominović-Kovačević A**, Grgić S. Diabetic polyneuropathy in department of neurology Banja Luka 2001-2005. Clinical Neurophysiology 2008. Vol. 119(3):73.
- 3) Đajić V, Kovačević M, Arbutina M, Karadža V, **Dominović A**, Grgić S, Vujković Z, Račić D. Funkcionalna onesposobljenost bolesnika oboljelih od intracerebralnog krvarenja. Peti kongres neurologa Jugoslavije, Zlatibor. Knjiga sažetaka, str 54.
- 5) **Dominović-Kovačević A**. Dijagnoza dijabetične neuropatije. III radionica o Diabetes mellitusu i komplikacijama. Barselona; 2009: Zbornik radova 45-7
- 6) **Dominović-Kovačević A**. Alfalipoična kiselina u liječenju dijabetičnih polineuropatija V radionica o Diabetes mellitusu i komplikacijama. Palermo 2011: Zbornik radova 209-18

## 2.3. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### • Значај истраживања

Кандидат у вези са значајем истраживања даје низ података који показују да би предмет истраживања била ријетка болест ( амиотрофична латерална склероза – АЛС) , непознате етиологије са просјечним преживљавањем од 26-43 мјесеца за коју до сада није пронађен адекватан лијек. Годишња инциденца болести је 1-3 на 100.000 становника, са већом учесталošћу мушкараца (1,35:1). Инциденција болести расте са старošћу и достиже свој максимум између 65 и 75 године живота, али је примјећен пораст обољелих у знатно млађој животной доби код радно активног становништва. Географски фокус болести налази се у Јапану, али и у другим регионима је као и у нашем примјећен пораст обољелих .

Класичан облик амиотрофичне латералне склерозе (АЛС) карактеришу атрофије, прогресивна слабост мишића руку, прије свега шака, хипотрофија и прогресивна слабост ногу, појачани мишићни рефлекс, спастицитет, фасцикулације, поремећај говора и гутања са атрофијом, фасцикулацијама и парализом језика. Смрт настаје усљед губитка функције респираторних мишића.

Дијагноза АЛС се заснива на клиничкој слици. Знаци лезије централног моторног неурона ( ЦМН ) се идентификују клиничким прегледом, док се знаци лезије периферног моторног неурона ( ПМН ) утврђују електромиографијом (ЕМНГ) и клиничким прегледом. Свјетска Неуролошка Федерација је 1994. год. у *El Escorialu* у Шпанији утврдила клиничке и електрофизиолошке критеријуме за постављање дијагнозе АЛС које је ревидирала 1998. године.

Клиничка евалуација знакова оштећења ПМН и ЦМН по *El Escorial* критеријумима је:

1) знаци оштећења ПМН: слабост, атрофија мишића, фасцикулације, ослабљени или угашени рефлекс у 4 региона: булбарном, цервикалном, торакалном и лумбосакралном .

2) знаци оштећења ЦМН: хиперрефлексија и клонус, патолошки рефлекс, псеудобулбарни знаци у булбарном, цервикалном, торакалном и лумбосакралном региону.

Д- Електрофизиолошки (ЕМНГ) критеријуми за лезију ПМН су:

- моторна и сензитивна брзина провођења за испитане нерве на горњим и доњим екстремитетима су у граници референтних вриједности, испитано електронеурографијом
- денервациони потенцијали типа фибрилација и позитивних денервационих потенцијала уз неурогене карактеристике потенцијала моторне јединице (ПМЈ): полифазија, продужено трајање акционог потенцијала, више амплитуде, редукција интерферентног узорка утврђени електромиографски

Однедавно промјењени критеријуми тзв. *Awaji-Shima* су присуство денервационих потенцијала типа комплексних фасцикулација, као знак акутне денервације у релаксираном мишићу ставили у једнак положај са фибрилацијама и позитивним денервационим потенцијалима који су били у *El Escorial* критеријумима, уз неурогене карактеристике потенцијала моторне плоче. По *Awaji-Shima* критеријумима наведене промјене морају да се нађу у најмање два мишића

цервикалног и лумбосакралног региона и једном мишићу булбарног и торакалног региона да би он био дефинисан као ледиран.

*Awaji-Shima* критеријуми дефинишу субкласификацију дијагностичких критеријума у 3 групе:

- 1) МОГУЋА АЛС: Знаци лезије ЦМН или ПМН у 1 региону или знаци лезије ЦМН у 2 региона, или знаци ПМН, а изнад знаци ЦМН
- 2) ВЈЕРОВАТНА АЛС: Знаци лезије ЦМН и ПМН у 2 региона
- 3) ДЕФИНИТИВНА АЛС: Знаци лезије ЦМН и ПМН у 3 региона

Кандидат планира између осталог да дође до сазнања да ли би примјена *Awaji-Shima* критеријума довела до брже класификације обољелих у категорију дефинитивне АЛС, с обзиром да су досадашња истраживања показала да се болест просјечно дијагностикује након 1-1,5 год. од почетка сметњи.

- **Преглед истраживања**

Уважавајући *Awaji-Shima* критеријуме требало би раније да се утврди категорија дефинитивне болести, што је веома значајно, јер се на тај начин болесници могу раније да укључе у клиничке тријале у којима се испитују нови лијекови, с обзиром да се ради о инфаустној болести за коју до сада није пронађен адекватан лијек. Цитирана литература је адекватна и рецентна. Наглашено је да у литератури практично нема радова који су истовремено пратили сензитивност и специфичност *Awaji-Shima* критеријума. Наведено је да су према истраживањима других аутора у Јапану и Белгији добијена већа сензитивност *Awaji-Shima* критеријума, али само за булбарну форму АЛС. Досадашње студије везане за АЛС су већином урађене у Јапану јер се тамо налази географски фокус болести, а према мишљењу *Denglera*, то и јесте једна значајна мањкавост, јер постоји пораст обољелих од АЛС у цијелом свијету. Појединачни радови и даље истичу да су промјене електрофизиолошких критеријума везаних за афекцију ПМН и за регију јако значајне у *Awaji-Shima* критеријумима, али недовољно испитане, а и то да неурофизиологија још није дала своју коначну ријеч, да ли нови критеријуми убрзавају постављање дијагнозе АЛС. Из тог разлога истраживање треба наставити широм свијета јер се у току истраживања могу уочити и нови параметри који до сада нису евидентирани, а који би допринијели у бољем разумијевању болести.

- **Радна хипотеза са циљем истраживања**

На основу напријед наведеног постављена је радна хипотеза и дефинисани су сљедећи циљеви истраживања

#### Р А Д Н А Х И П О Т Е З А

1. Утврђивањем комплексних фасцикулација у одређеним регионима, уважавајући *Awaji-Shima* критеријуме, раније се постиже категорија вјероватне или дефинитивне дијагнозе амиотрофичне латералне склерозе ( АЛС).

## ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- 1) Утврдити специфичност и сензитивност ревидираних *El Escorial* критеријума при постављању вјероватне и дефинитивне дијагнозе АЛС на популацији пацијената из Републике Српске
- 2) Утврдити специфичност и сензитивност *Awaji-Shima* критеријума при постављању вјероватне и дефинитивне дијагнозе АЛС на популацији пацијената из Републике Српске
- 3) Утврдити за колико времена се раније поставља категорија дефинитивне АЛС, у зависности од примјених критеријума.
- 4) Утврдити корелацију између пацијената са дефинитивном и вјероватном дијагнозом АЛС и броја позитивних ЕМГ региона.

### • Материјал и метод рада

#### Испитаници

Наведена студија је проспективна, а у групи ће бити 35 испитаника, са знацима и/или симптома АЛС у различитим фазама болести. Добра структура пацијената биће до 75 год. У истраживање ће бити укључени сви болесници који су прегледани и хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Бања Лука са знацима и/или симптомима АЛС.

Од свих испитаника ће се тражити писмени пристанак о извођењу свих потребних дијагностичких процедура. Испитивање ће бити спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом, а све процедуре су одобрене од стране Етичког комитета КЦ Бања Лука.

Све касније наведене процедуре ће обављати аутор овога истраживања.

Примјениће се:

- стандардизовани упитник / интервју
- скала оцјене функционалности код АЛС
- структурисани неуролошки преглед којим ће се квалификовати клиничка захваћеност лезије ЦМН или ПМН у 4 региона: булбарни, цевикални, торакални лумбосакрални
- ЕМНГ преглед

#### ЕМГ (електромиографија)

ЕМГ преглед ће се обављати концентричном игленом електродом за једнократну употребу. ЕМГ (избор мишића) - из цервикалног и лумбосакралног региона по 2 репрезентативна мишића инервисана са различитим корјеновима нерава цервикалног и лумбосакралног плексуса, а из булбарног и торакалног по 1 репрезентативни мишић.

Позитивним ЕМГ налазом сматраће се:

- присуство денервационих потенцијала (типа фибрилација и позитивних денервационих потенцијала и фасцикулација са комплексном морфологијом),
- неурогене карактеристике потенцијала моторне јединице (ПМЈ): полифазија, продужено трајање акционог потенцијала, више амплитуде редуција интерферентног узорка .

## ЕНГ ( електронеурографија- студије нервне проводљивости)

Студије нервне проводљивости биће изведене на конвенционалан начин (регистрањем М одговора и касних Ф таласа) површном биполарном електроодом у нивоу ручног и скочног зглоба. Испитиваће се моторна брзина провођења ( МБП) за *n. medianus* и *n. ulnaris* на горњим екстремитетима и *n. peroneus* и *n. tibialis* на доњим екстремитетима као и сензитивна брзина провођења (СБП) за *n. medianus* и *n. ulnaris* на горњим екстремитетима и *n. suralis* на доњим екстремитетима.

Електрични стимулуси биће генерисани електричним стимулатором интегрисаним у оквиру ЕМНГ апарата типа *Medelec Synergy (VIASIS, United Kingdom)* у контролисаним условима спољне средине ( температура екстремитета 30°C).

### Временски слијед испитивања

Клинички и електромиографски прегледи ће се обављати свака 3 мјесеца, до постизања критеријума дефинитивне дијагнозе АЛС, или до смртог исхода испитаника, уколико се ова категорија за живота не постигне, након чега ће испитаници бити разврставани у категорије уважавајући *El Escorial* критеријуме и *Awaji-Shima* критеријуме.

Пратиће се вријеме које је неопходно да испитаници дођу у категорију дефинитивне АЛС уважавајући *El Escorial* насупрот *Awaji-Shima* критеријумима

### Начин обраде података

Подаци ће бити анализирани примјеном метода дескриптивне ( $\bar{x}$  и *St.D.*) и аналитичке (*Mann-Whitney U* тест, *Hi* квадрат тест, *Fisherov* тест егзактне вјеротаноће, *Wilcoxon* тест корелације рангова ) обраде података.

Сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вриједност оба критеријума ( ревидирани *El Escorial vs. Awaji-Shima* ) ће бити одређивани у складу са опште прихваћеним калкулацијама. Вријеме неопходно за постизање појединих дијагностичких категорија АЛС биће корелирано са бројем ЕМГ позитивних региона и обрасцем настанка болести ( булбарна vs. спинална форма), када ће бити примјењиван *Mc-Nemar* тест.

Статистички значајном разликом сматраће се вриједности  $p < 0,05$ . Статистичке анализе ће бити изведене примјеном апликације за обраду података " *SPSS*" version 10.0, *SPSS Inc., an IBM Company Headquarter Chicago, IL*.

Резултати ће бити приказани сликама и табелама.

- **Научни допринос истраживања**

Уважавајући *Awaji-Shima* критеријуме требало би раније да се утврди категорија дефинитивне дијагнозе болести, што је веома значајно, јер се на тај начин болесници могу раније да укључе у клиничке тријале у којима се испитују нови лијекови, с обзиром да се ради о инфаустној болести за коју до сада није пронађен адекватан лијек. Међутим, и даље наука није дала своју коначну ријеч колико електромионеурографија ( ЕМНГ ) доприноси у постављању ране дијагнозе АЛС.

Уважавајући *Awaji-Shima* критеријуме колико прије ћемо доћи до дефинитивне дијагнозе? Наведено није испитивано на популацији у Републици Српској. Урадили су га дјелимично Белгијанци и Јапанци, јер се у Јапану налази географски фокус болести. С обзиром да се ради о болести непознате етиологије без могућности лијечења, неопходно је провести мултицентрично испитивање, како у Републици Српској тако и у земљама у окружењу, јер до сада није уређено, а ради се о болести која у неурологији представља еквивалент са малигном болешћу.

### **3.ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ.**

#### **Кратка оцјена о научном и стручним квалификацијама кандидата**

Александра Доминовић-Ковачевић, специјалиста неуролог и магистар медицинских наука је у свом досадашњем раду показала инвентивност, мотивацију и успјех у истраживањима из области неурологије и клиничке неурофизиологије. То потврђују и међународно публиковани радови проистекли из властитих истраживања праћења и анализе електромиоенеурографских налаза у различитим болестима. .

Кандидат Александра Доминовић-Ковачевић је показала знање и способност у области клиничке неурофизиологије-електромиоенеурографије и својим дугогодишњим радом и стручним усваршавањем у неурофизиологији, посебно у дијелу који се односи на електромиоенеурографију, и тиме стекла искуство које преноси у раду са колегама а које се може пренијети и студентима.

Поред евидентне научне компетентности, Александра Доминовић-Ковачевић учествује у раду и изради протокола за лијечење болести периферног нервог система при Српском Удружења за болести периферног нервног система у Београду.

Кандидат Александра Доминовић-Ковачевић је вриједан и цијењен члан колектива Клинике за неурологију, која је временом доказала да може самостално учествовати у планирању научних пројеката, због чега је Комисија сматра квалификованом за научни и стручни рад.

#### **Мишљење о предложеној методи истраживања**

Тема докторске дисертације представља актуелан и недовољно истражен проблем у Републици Српској, земљама региона и широм свијета.

Томе говоре у прилог чињенице да су досадашња истраживања углавном била у Јапану и сасвим мало у пар центара у Белгији , али да код нас таква истраживања до сада нису извођена.

Истраживање задовољава критеријуме добро дизајнираног истраживања. Критеријуми за избор испитаника су слични критеријумима које су спровели малобројни центри у којима су вршена слична испитивања. Методологија је савремена и међународно призната у неурофизиологији. У анализи електрофизиолошких критеријума користиће се доступна литература слична као и



у другим студијама које се баве овом проблематиком.

**Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата**

Приједлог теме докторске дисертације кандидаткиње Александре Доминовић-Ковачевић, магистра медицинских наука и специјалисте неуролога под називом „Евалуација дијагностичког алгорита код амиотрофичне латералне склерозе“ задовољава све критеријуме за Пријаву теме докторске дисертације.

Кандидаткиња је показала способност да јасно дефинише научни проблем и циљеве истраживања након опсежног и детаљног прегледа научне литературе, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада.

**На основу детаљне анализе Пријаве докторске дисертације Комисија упућује позитивну оцјену Научно-наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци и Сенату Универзитета у Бањалуци и предлаже да се позитивна оцјена прихвати и одобри, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације Мр сци мед Александре Доминовић-Ковачевић.**

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Милан Арбутина, ванредни професор

-----

Проф. др Тихомир Илић, редовни професор

-----

Доц. др сци Душко Рачић, доцент

-----

Бања Лука, јули 2012. године.