

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ



ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149 Закона о високом образовању Републике Српске (Службени гласник Републике Српске број 73/10, 104/11 и 84/12) и члана 54 Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној дана 12.05.2014. год. број: 18-3-277/2014 донијело је одлуку о именовању комисије за оцјену и одбрану урађене докторске тезе *mr* Александре Доминовић-Ковачевић, доктора медицине под називом „Евалуација дијагностичког алгорита код амиотрофичне латералне склерозе „ у саставу:

1. Др Душко Рачић, ванредни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;
2. Др Тихомир Илић, редовни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Војномедицинске акедмије Универзитета у Београду, члан;
3. Др Милан Арбутина, ванредни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације кандидата *mr* Александре Доминовић-Ковачевић, именована комисија Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци подноси сљедећи извјештај:

1. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСKE ТЕЗЕ

Докторска теза кандидата mr Александре Доминовић-Ковачевић, доктора медицине, написана је латиничним писмом (Фонт *Times New Roman*, величина 12, проред 1,5) и штампана на А 4 формату. Теза је написана прегледно, јасно и језички коректно на 97 страница уз цитирање 175 научних референци. Садржи 26 табела, 9 графикона, 2 дијаграма и 15 слика.

У складу са методологијом писања научноистраживачких радова докторска теза садржи девет поглавља: 1. Увод 2. Радну хипотезу, 3. Циљеве истраживања, 5. Материјал и метод истраживања, 5. Резултате истраживања, 6. Дискусију, 7. Закључке, 8. Литературу, 9. Додатке.

2.УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Уводни дио са прегледом литературе тј. навођења референци је на 25 страна и детаљно сагледава све аспекте болести амиотрофичне латералне склерозе (АЛС) почев од анатомских структура централног нервног система које су захваћене са овом болешћу, преко епидемиолошких података који показују да амиотрофична латерална склероза спада у ред ријетких болести чији се географски фокус налази у Јапану, али је примјећено ширење болести и у другим крајевима свијета. Ради се о болести са прогресивним током и леталним исходом без могућности лијечења. Надаље се сагледавају могући етиопатогенетски механизми настанка болести, као и патохистолошке карактеристике промјењених дијелова централног и периферног нервног система. Описане су могуће клиничке варијације испољавања болести као и варијанте ширења болести. Посебан акценат је стављен на дијагнозу болести која је фундаментално клиничка, односно лезија периферног моторног неурона се дефинише клиничким прегледом и ЕМНГ прегледом, док се лезија централног моторног неурона детектује само клиничким прегледом. Упркос бројним покушајима нису до сада идентификовани биомаркери за ову болест као ни неурорадиолошки колерат који би помогао у постављању ове дијагнозе. Светска неуролошка федерација је 1994. год. у *El Escorialu* утврдила критеријуме за постаљање дијагнозе који су ревидирани 1998. год. Наведени критеријуми нису дали жељени ефекат те су онедавно промјењени тзв.*Awaji-Shima* критеријуми изазвали велико интересовање у жељи за што бржим дијагностиковањем болести и укључивањем болесника у клиничке студије у нади да ће се пронаћи начин адекватног лијечења.

Уважавајући напријед наведене чињенице циљеви истраживања ове докторске тезе су осмишљени на следећи начин:

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 i- 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 примјењених критеријума.
4. Утврдити корелацију између пацијената са дефинитивном и вјероватном дијагнозом АЛС и броја позитивних ЕМГ региона.

Да би нас боље увео у ову тему кандидат расчлањује *El Escorial* и *Awaji-Shima* критеријуме у категорије могуће АЛС, вјероватне АЛС лабораторијски подржане, вјероватне АЛС и дефинитивне АЛС, детаљно описујући електромиографске карактеристике неопходне за постизање одговарајуће категорије, а све то тестирајући у четири региона (регион главе, цервикални, торакални и лумбосакрални регион). За наведене регионе су јасно дефинисани клинички знаци лезије централног и периферног моторног неурона.

У навођењу литературе посебно значење за кандидата има истраживање које је радио Dengler (2012. god.) који даје свој критички осврт на присуство комплексних фасцикулација као електромиографског критеријума. Carvalho у своме истраживању (2013. god.) комплексне фасцикулације које су постављене у еквивалентан положај са фибрилацијама и позитивним денервационим потенцијалима „ храбро назива раним маркерима амиотрофичне латералне склерозе“. За кандидата је значајно и истраживање Yu-ichi Noto (2012. god.) који је уочио већу сензитивност *Awaji-Shima* критеријума за болеснике чији почетак болести је везан за булбарну форму.

На крају кандидат објашњава кроз навођење литературе значај истраживања с обзиром да се ради о ријеткој болести, непознате етиологије, без могућности лијечења , а која у неурологији представља еквивалент са малигним болестима. С обзиром на кратак животни вијек обољелих значајно је што прије поставити дијагнозу јер се тада отварају могућности укључивања болесника у клиничке тријале.

Већи дио навода или пасуса праћен је одговарајућим референцама било историјског прегледа ове проблематике и истраживања на том подручју до новијих референци (2013. год.) и навода из литературе који говоре у прилог још увијек недовољно истражености овог комплексног проблема.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Изабрана методологија је усклађена са циљем истраживања и описана је на 7 страница текста.

Истраживање је обављено на Клиници за неурологију и кабинету за електромиографију КЦ Бања Лука током 2012. и 2013. године. Испитивањем су обухваћени болесници са знацима и /или симптомима амиотрофичне латералне склерозе. Од свих испитаника је тражен писмени пристанак о извођењу свих потребних дијагностичких процедура. Испитивање је спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом, а све процедуре су претходно представљене Етичком комитету КЦ Бања Лука. Све касније наведене процедуре је обављао аутор овог истраживања.

Наведена студија је била проспективна, и обухватила је преглед 68 испитаника суспектних на амиотрофичну латералну склерозу, али је дефинитивно у студију укључено и испраћено до категорије дефинитивне АЛС или су умрли 30 испитаника са клиничким презентацијама булбарне и спиналне форме болести.

Кориштени мјерни инструменти су били структурисани упитник за опште податке, клинички преглед који је обухватао детектовање лезије периферног и централног моторног неурона у четири региона, електромиографски преглед као и ревидирана функционална скала онеспособљености који су рађени свака 3 мјесеца до постизања категорије вјероватне или дефинитивне дијагнозе амиотрофичне латералне склерозе, или до смртног исхода, уколико се ова категорија за живота није постизала, након чега су испитаници разврстани у категорије уважавајући *El Escorial* и *Awaji-Shima* критеријуме. Поред наведеног праћено је и вријеме неопходно да испитаници дођу у категорију дефинитивне амиотрофичне латералне склерозе уважавајући *El Escorial* насупрот *Awaji-Shima* критеријумима.

Електромиографски преглед је дефинисао тестирање мишиће из сваког региона и то на сљедећи начин. Из региона главе је тестиран *M. mentalis*, из торакалног тегиона *MM. paravertebralis toracalis*, из цервикалног региона *M. deltoideus*, *M. biceps brachii*, *M. abductor pollicis brevis*, а из лумбосакралног региона *M. vastus lateralis*, *M. tibialis anterior*, *M. extensor digitorum brevis* и *M. flexor hallucis brevis*.

Примјењене методе које је користио кандидат су адекватне и савремене. Испитивани параметри су дали довољно елемената за адекватно закључивање а није било промјене направљеног плана истраживања. Добивени резултати су јасно приказани, логични и корисни.

Кроз резултате је показано да ова докторска теза има свој научни допринос јер нам открива значај примјене *Awaji-Shima* критеријума што у својој коначници доводи до бржег постизања категорије дефинитивне дијагнозе амиотрофичне латералне склерозе, а то омогућава болесницима брже укључивање у клиничке студије и могућност проналаaska адекватног лијечења, с обзиром да се ради о

прогресивној фаталној болести за коју до сада није пронађен лијек.

Статистичка обрада података је адекватна.

Подаци су анализирани примјеном методе дескриптивне (\bar{x} , *St.D.*, *medijana i t-test*) и аналитичке (*Mann-Whitney U test*, *Hi kvadrat test*, *Fisherov test* *egzaktne vjerotanoće*, *Wilcoxon test* *korelacije rangova*) обраде података.

Сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вриједност оба критеријума (*revidirani El Escorial vs. Awaji-Shima*) су одређени у складу са опште прихваћеним калкулацијама. Вријеме неопходно за постизање појединих дијагностичких категорија амиотрофичне латералне склерозе је корелирано са бројем ЕМГ позитивних региона и обрасцем настанка болести (булбарна или спинална форма), када је примјењиван *Mc-Nemar* тест. Резултати су представљени као средње вриједности \pm стандардне девијације, а статистички значајном разликом сматране су вриједности $P < 0.05$

Статистичке анализе су изведене примјеном апликације за обраду података „SPSS” version 16.0, SPSS Inc., an *IBM Company Headquarter Chicago, IL*. Резултати су приказани графиконима, табелама и сликама.

4. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Добијени резултати су приказани на 22 странице, а анализирани кроз дискусију на 12 страница. Дискусија показује способност кандидата да синтетизује податке, разматра резултате, доводи их у међусобну везу и упоређује са доступним подацима из новије литературе.

Истраживање је показало да мушкарци обољевају чешће, али да жене обољевају у старијој животној доби, али без статистичке значајности $P = 0,093$. Када се поредила животна доб и почетна форма болести утврђено је да болесници са почетном булбарном формом болести су старији при чему постоји статистичка значајност $P = 0,010$. Када се пореде захваћени региони испитаници са почетним захваћеним лумбосакралним регионом су старији у односу на испитанике којима је почетни регион био цервикални, али без статистичке значајности, $P = 0,091$. Анализом свих испитаника добијено је да су се први симптоми јавили 8.5 мјесеци \pm 5.11 мјесеци прије првог јављања лекару и да је просјечна животна доб на почетку субјективно примјећених симптома 58,36 \pm 10,9 година распон од 39-75 година. Код 73,33% испитаника у личној анамнези није нађена траума главе и кичменог стуба, те се иста не може довести у везу са могућим иницијалним фактором. Клиничким прегледом је утврђено присуство фасцикулација као знакова лезије периферног моторног неурона код 92,3% испитаника са булбарном формом болести, док у спиналној форми болести код 41,2% испитаника су регистроване фасцикулације на екстремитетима при првом прегледу.

Поређењем процента АЛС пацијената који су достигли категорију вјероватне и

дефинитивне дијагнозе АЛС уважавајући ревидиране *El Escorial* и *Awaji-Shima* критеријуме након 3 мјесеца од првог прегледа није добијена статистичка значајност $P=0,125$. Када се исто тестирање поновљено након 6 мјесеци добијена је висока статистичка значајност при чему је $P<0,0001$ уколико се примјене *Awaji-Shima* критеријуми, односно 96,7% испитаника је дошло у категорију вјероватне и дефинитивне АЛС. При тестирању испитаника зависно од форме болести (булбарна или спинална), примјљујући оба критеријума (revidirani *El Escorial* vs. *Awaji-Shima*), 3 мјесеца од првог прегледа у категорију вјероватне и дефинитивне АЛС је дошло 7,7% болесника по оба алгорита, без статистичке значајности, $P=1$. При истом тестирању поновљеном након 6 мјесеци од првог прегледа добијена је висока статистичка значајност при чему је $P<0,000$ за болеснике у булбарној форми болести који су примјеном *Awaji-Shima* критеријума дошли у категорију вјероватне и дефинитивне АЛС. Тестирање спиналне форме болести по оба алгорита 3 мјесеца од иницијалног прегледа није показало статистичку значајност зависно од примјењених критеријума ($P<0,125$), али након 6 мјесеци од иницијалног прегледа постоји статистички значајна разлика ($P<0,000$) уколико се примјене *Awaji-Shima* критеријуми, односно 94,1% испитаника је дошло у категорију вјероватне и дефинитивне АЛС. Специфичност је увијек била 100% са интервалом поузданости (ИП) од 96-100%, јер није било лажно позитивних налаза.

У већини случајева није било значајне разлике у проценту броја позитивних ЕМГ региона између *El Escorial* и *Awaji-Shima* алгорита. Статистички значајна разлика ($P<0,031$) у проценту броја позитивних ЕМГ региона између оба алгорита је забиљежена на прегледу 6 мјесеци од иницијалног прегледа за 2 или више захваћених региона. Статистичка значајност ($P<0,05$) забиљежена је и 9 мјесеци од иницијалног прегледа за 3 и више захваћених региона.

Поређењем скорова функционалне скале онеспособљености обољелих од АЛС који су достигли категорију вјероватне и дефинитивне АЛС утврђена је статистичка значајност ($P=0,017$) 6 мјесеци од иницијалног прегледа уколико се примјене *Awaji-Shima* критеријуми.

Примјеном *Awaji-Shima* критеријума дефинитивна дијагноза је постављена за просјечно 9.81 +/- 1.81 мјесеци од иницијалног прегледа, а за период праћења од 12 мјесеци од иницијалног прегледа ниједан пацијент није постигао категорију дефинитивне АЛС примјеном ревидираних *El Escorial* критеријума.

Присуство комплексних фасцикулација у испитаним мишићима доњих екстремитета је нађено код 50% испитаника у *M. extensor digitorum brevis*, а при тестирању мишића горњих екстремитета код 45% испитаника комплексне фасцикулације су нађене у *M. abductor pollicis brevis*.

Снижене сензитивне брзине провођења за *N. Medianus* и *N. Suralis*, су нађене код 7% испитаника булбарне форме.

На основу добијених резултата кандидат је извео сљедеће закључке:

- 1) Уважавајући ревидиране *El Escorial* критеријуме на популацији пацијената из РС утврдили смо да је специфичност наведених критеријума 100%, а да се сензитивност мијењала кроз вријеме тако да је 3 мјесеца након првог прегледа била 6.5%, након 6 мјесеци од првог прегледа 33%, након 9 мјесеци од првог прегледа 47%, а након 12 мјесеци од првог прегледа 100% за категорију вјероватне и дефинитивне АЛС.
- 2) Уважавајући *Awaji-Shima* критеријуме на популацији пацијената из РС утврдили смо да је специфичност наведених критеријума 100%, а да се сензитивност мијењала кроз вријеме тако да је 3 мјесеца након првог прегледа била 20%, након 6 мјесеци од првог прегледа 97%, након 9 мјесеци од првог прегледа 100%, а након 12 мјесеци од првог прегледа 100% за категорију вјероватне и дефинитивне АЛС.
- 3) Примјена *AWAJI* критеријума 12 мјесеци од иницијалног прегледа је довела 83,33% пацијената у категорију дефинитивне АЛС.
- 4) Примјеном *Awaji Shima* критеријума за спиналну форму болести 70,6% пацијената више је дошло у категорију вјероватне и дефинитивне АЛС, док је код булбарне форме болести више за 53,8% пацијената у категорији вјероватне и дефинитивне АЛС.
- 5) Будући да примјеном *Awaji – Shima* критеријума дефинитивна дијагноза Постављена за просјечно 9.81 +/- 1.81 мјесец од иницијалног прегледа, а да за период праћења од 12 мјесеци након иницијалног прегледа нити један пацијента примјеном ревидираних *El Escorial* критеријума није постигао категорију дефинитивне АЛС може се рећи да примјеном *Awaji – Shima* критеријума дијагноза АЛС поставља најмање 2 мјесеца раније.

6) Примјеном *Awaji – Shima* критеријума се детектује већи број ледираних ЕМГ региона што у својој коначници доводи пацијента брже у категорију вјероватне и дефинитивне АЛС и на тај начин омогућује улазак у клиничке студије што је значајно с обзиром да се ради о фаталној болести за коју до сада није пронађен лијек.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска теза „Евалуација дијагностичког алгорита код амиотрофичне латералне склерозе“ израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве тезе. Теза је урађена по правилима и принципима израде научноистраживачког рада. Теза је методолошки добро постављена, а материјал је статистички адекватно обрађен. Закључци су засновани на релевантним чињеницама. Резултат је оригиналног, стручног и научног рада кандидата, а вриједност се огледа кроз практичну примјењљивост добијених резултата.

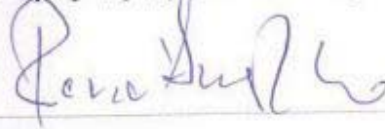
Ово је први рад у Босни и Херцеговини а и у региону који је обрадио примјењљивост нових дијагностичких критеријума који су праћени кроз вријеме, на ријетком, фаталном обољењу за које још увијек не постоји лијек, а обољели од амиотрофична латералне склерозе просјечно преживљавају од 26 - 43 мјесеца. Велики допринос рада је и у томе што ће љекари електромиографи имати јасне препоруке о неопходном присуству денервационих потенцијала и карактеристикама акционих мишићних потенцијала да би мишић могао бити дефинисан као ледиран. Из свега наведеног проистиче да је посебан значај у томе што примјеном *Awaji-Shima* критеријума се раније постиже категорија дефинитивне дијагнозе амиотрофичне латералне склерозе и тиме омогућава улазак обољелих у клиничке тријале, а све у циљу боље спознаје етиопатогенезе обољења и могућег открића лијека за болест која у неурологији представља еквивалент са малигном болешћу.

Анализа досадашњих сличних испитивања је показала да се ради о актуелној теми коју су прво Јапанци ставили у фокус 2011. год. с обзиром да се у Јапану налази географски фокус ове болести. Ниједно испитивање у Јапану током 2012. и 2013. год. као и испитивање спроведено у Белгији није пратило примјењљивост критеријума кроз вријеме, што такође даје значај овом истраживању.

Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену докторске тезе под називом „Евалуација дијагностичког алгоротма код амиотрофичне латералне склерозе,, кандидата mr Александре Доминовић-Ковачевић и предлаже Научнонаставном вијећу Медицинског факултета и Сенату Унверзитета у Бањој луци да прихвати овај извјештај и омогући кадидату да своју тезу јавно брани.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ


1. Проф. др Душко Рачић, председник



2. Проф. др Тихомир Илић, члан



3. Проф. др Милан Арбутина, члан



Бања Лука, Београд,

мај, 2014