



## ИЗВЈЕШТАЈ

### *о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације*

#### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 13.12.2016.

Број одлуке: 18/3.923/2016

Састав комисије:

- |   |                   |   |
|---|-------------------|---|
| 1. Др Рајковача Звездана                      | редовни професор  | Медицина, ужа научна област<br>Физиологија        |
| Презиме и име                                 | Звање             | Научно поље и ужа научна област                   |
| Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци |                   | предсједник                                       |
| Установа у којој је запослен-а                |                   | Функција у комисији                               |
| 2. Др Скробих Милан                           | ванредни професор | Медицина, ужа научна област<br>Нуклеарна медицина |
| Презиме и име                                 | Звање             | Научно поље и ужа научна област                   |
| Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци |                   | члан  |
| Установа у којој је запослен-а                |                   | Функција у комисији                               |
| 3. Др Драгана Шобић-Шарановић                 | редовни професор  | Медицина, ужа научна област<br>Нуклеарна медицина |
| Презиме и име                                 | Звање             | Научно поље и ужа научна област                   |
| Медицински факултет Универзитета у Београду   |                   | члан  |
| Установа у којој је запослен-а                |                   | Функција у комисији                               |

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Синиша (Велимир) Станковић
2. Датум рођења: 30.07.1975. Мјесто и држава рођења: Славонски Брод, Хрватска

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Општа медицина

Звање: Доктор медицине

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинска истраживања

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Нуклеарна медицина

Наслов завршног рада: Перфузиона скинтиграфија миокарда са  $^{99m}\text{Tc}$ -*sestamibi* у евалуацији коронарне артеријске болести код болесника са *diabetes mellitus* тип 2

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: \_\_\_\_\_

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Број ЕЦТС до сада остварених:  Просјечна оцјена током студија:

#### II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>1</sup>
1.	Stanković S, Malešević G, Skrobić M. Perfuziona scintigrafija miokarda u procjeni sistolne funkcije lijeve komore bolesnika sa dijabetesom tip 2. Osmi međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“. Zbornik radova 2016:378-383 (бр. страна 6) (Оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су показали да је перфузиона скинтиграфија миокарда неинвазивна дијагностичка метода, која се може користити за процјену систолне функције лијеве коморе. Ово је посебно важно код обољелих од дијабетеса, јер су код њих симптоми често одсутни или атипични. Истраживање је обухватило 50 болесника са <i>diabetes mellitusom</i> тип 2 и контролну групу од 50 болесника без дијабетеса. Свим болесницима су узети подаци везани за доб, пол и врсту антидијабетичке терапије и урађена им је перфузиона скинтиграфија миокарда са <sup>99m</sup>Tc-sestamibi и одређена ејекциона фракција. Проведеном анализом нису уочене разлике везане за пол и доб испитиваних група. Ејекциона фракција код болесника са дијабетесом (51,04±14,96%) је била нижа у односу на испитанике контролне групе (61,82±10,17%)(<math>p=0,002</math>). Није нађена битна разлика у висини ејекционе фракције између испитаника са дијабетесом на инсулину (47,04±14,05%) и на оралним антидијабетитцима (54,73±15,08%)(<math>p=0,069</math>). Перфузионом скинтиграфијом миокарда су добијени значајни подаци о систолној функцији лијеве коморе и уочено је да испитаници са дијабетесом имају нижу ејекциону фракцију у односу на испитанике без дијабетеса, а да врста антидијабетичке терапије нема значајан утицај на њену вриједност код испитаника са дијабетесом.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>      <u>ДА</u>            НЕ            ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Malešević G, Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V, Stanković S. Albuminurija i intima-media kompleks karotidnih arterija kao surogat markeri ateroskleroze kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Biomedicinska istraživanja 2016;7(1):27-32 (бр. страна 6) (Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја) DOI: 10.7251/ВП1601027M UDC: 616.379-008.64:616.12-073.97:612.461.1	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У овом раду аутори су показали да се клиничко процјењивање атеросклеротских компликација у типу 2 <i>diabetes mellitusa (DM)</i> може изводити откривањем субклиничких облика атеросклерозе примјеном неинвазивних дијагностичких метода. Сурогат маркери субклиничке атеросклерозе су интима медиа комплекс (<i>ИМК</i>) каротидних артерија и албуминурија. Циљ рада је био да се анализира повезаност присуства албуминурије и дебљине <i>ИМК</i> каротидних артерија са нијемом исхемијом миокарда код пацијената са типом 2 <i>DM</i>. Истраживање је обухватило 62 испитаника обољела од типа 2 <i>DM</i> без историје о присутности кардиоваскуларних болести (<i>KVB</i>), старосне доби 40-70 година. Испитаницима је урађена ергометрија и на основу добијених резултата о присутности</p>		

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикацији научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

<p>исхемијске болести срца (<i>IBS</i>) подијељени су у двије групе. Прву групу је сачињавало 25 испитаника којима је доказана <i>IBS</i>, а другу групу 37 испитаника без <i>IBS</i>. Испитаницима је ултразвучно измјерена дебљина <i>IMK</i> каротидних артерија и одређен албумин у 24-часовном урину, те су добијене вриједности упоређене са резултатима ергометријског тестирања у обе групе. Добијени су следећи резултати: Пацијенти са <i>IBS</i> су били старији, са дужим трајањем дијабетеса, дислипидемијом и вишим вриједностима <i>HbA1c</i> у односу на групу без <i>IBS</i> (<math>p &lt; 0,05</math>). Утврђена је статистички значајно већа вриједност дебљине <i>IMK</i> каротидних артерија у групи испитаника са <i>IBS</i> (<math>1,08 \pm 0,17 \text{ mm}</math>) у односу на испитанике без <i>IBS</i> (<math>0,78 \pm 0,17 \text{ mm}</math>) (<math>p &lt; 0,001</math>). У групи испитаника са <i>IBS</i>, албуминурија је била присутна код 22 испитаника, док је код испитаника без <i>IBS</i>, албуминурија била присутна код 9 испитаника, што је статистички значајно више у групи испитаника са <i>IBS</i> у односу на контролну групу (<math>p &lt; 0,001</math>). На основу овога аутори су закључили да пацијенти са повећаном дебљином <i>IMK</i> каротидних артерија и присутном албуминуријом имају већи ризик од настанка <i>IBS</i>.</p>
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације:      <u>ДА</u>      НЕ      ДЈЕЛИМИЧНО</p>

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	<p>Микач G, Stanković S. Thyroglobulin value in patients surgically treated for differentiated thyroid carcinoma. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 2016;144(7-8):397-401 (бр. страна 5) (Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја) DOI: 10.2298/SARH1608397M UDC: 616.441-006.6</p>	
<p><i>Кратак опис садржине:</i>  У овом раду аутори су показали значај тиреоглобулина (<i>Tg</i>) као туморског маркера код болесника са диферентованим карциномом штитне жлијезде, након хируршког лијечења и аблације са радиоактивним <math>^{131}\text{I}</math>. <i>Tg</i> је по саставу гликопротеин, а синтетишу га фоликуларне ћелије штитне жлијезде. Лијечење диферентованих тиреоидних карцинома подразумијева тоталну тиреоидектомију, након које слиједи радиојодна аблација евентуално преосталог ткива. Мјерење <i>Tg</i> у постоперативном праћењу може послужити као показатељ туморског раста или рецидива болести. Циљ рада је био испитати вриједности <i>Tg</i> у серуму болесника оперисаних због диферентованих карцинома штитне жлијезде који су имали метастазе у лимфним нодусима врата и оперисаних болесника без евидентних метастаза. Анализирана је вриједност <i>Tg</i> у серуму 58 болесника. Формиране су двије групе. <i>Tg</i> је одређиван радиоимунолошким сетовима, <i>IRMAhTg</i> (<math>^{125}\text{I}</math>). Нормалне вриједности су од 2 <i>ng/ml</i> до 65 <i>ng/ml</i>. Код свих 58 болесника <i>Tg</i> је одређен три пута. Први, преаблациони <i>Tg</i> је одређен непосредно пред апликацију аблационе дозе <math>^{131}\text{I}</math>. Друго одређивање је вршено 6–8 мјесеци након аблације, а треће након једне године. Добијени су следећи резултати: Прву групу чини 14 болесника са патохистолошки доказаним метастазама у лимфним нодусима врата, а другу 44 болесника без евидентних метастаза. Просјечна вриједност преаблационог <i>Tg</i> код пацијената прве групе је била 43,45 <i>ng/ml</i>, док је у другој групи била 7,57 <i>ng/ml</i>. Левинов тест (при чему је <math>p=0,00</math>, тј. <math>p &lt; 0,05</math>) доказује значајну статистичку разлику. Такође, у обе групе је утврђена значајна статистичка разлика између преаблационих и постаблационих вриједности <i>Tg</i> (<i>t</i>-тест, при чему је <math>p &lt; 0,05</math>). Аутори су закључили да је просјечна вриједност <i>Tg</i> значајно виша у групи болесника са метастазама у лимфним нодусима врата, те сматрају да одређивање <i>Tg</i>, упркос појединачним одступањима, може послужити као добар индикатор у праћењу болесника оперисаних због диферентованог карцинома штитне жлијезде.</p>		
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације:      ДА      НЕ      <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Soldat-Stanković V, Stanković S, Popović-Pejičić S. Poremećaj glukozne tolerancije i aterogeni parametri u pacijenata sa koronarnom bolešću. Osmi međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“. Zbornik radova 2016:366-370 (бр. страна 5) (Стручни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i>  Аутори су указали на проблем недијагностиковане хипергликемије, која је честа код пацијената са коронарном болешћу (<i>KB</i>). Не постоји консензус о оптималном начину за скрининг хипергликемије у овој популацији. Циљ ове студије је био одредити преваленцу недијагностикованог дијабетеса и преддијабетеса код пацијената са <i>KB</i> подвргнутих коронарној ангиографији и анализирати атерогене факторе ризика у групама различитог гликемијског статуса. Код 106 пацијената са ангиографски дијагностикованом коронарном болешћу, евалуиран је гликемијски статус на основу теста оралног оптерећења глукозом (<i>OGTT</i>) и класификовани у нормогликемију (<i>NGT</i>), преддијабетес (<i>IGF/IGT</i>) и дијабетес типа 2 (<i>T2DM</i>). Код свих су урађена мјерења тјелесне тежине (<i>TT</i>), обима струка (<i>OS</i>), индекса тјелесне масе (<i>BMI</i>), одређени липиди, индекс инсулинске резистенције <i>HOMA</i>, инсулин. Добијени су следећи резултати: 32,1% коронарних болесника имало је новооткривени <i>T2DM</i>, 35,8% преддијабетес и 32,1% нормалну глукозну толеранцију. У односу на класичне кардиоваскуларне факторе ризика није било разлика између три групе коронарних болесника у односу на пол, пушачки статус, тјелесну масу, присуство хипертензије и хередитет коронарне болести. Пацијенти са <i>T2DM</i> у односу на пацијенте са нормогликемијом са били старији (<math>p=0,036</math>), имали већи обим струка (<math>p=0,028</math>), <i>BMI</i> (<math>p=0,045</math>) и <i>HOMA-IR</i> (<math>p=0,001</math>). На основу овога аутори су закључили да постоји висока учесталост дијабетеса и преддијабетеса у популацији пацијената са стабилном хроничном коронарном болешћу. Такође, уочена је повезаност гојазности, нарочито централне, старости и инсулинске резистенције са <i>T2DM</i>, што потврђује улогу ових фактора у настанку болести.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>      <u>ДА</u>            НЕ            ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Stanković S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Skrobić M, Mikač G, Rajkovača Z. Radioaktivni jod u liječenju papilarnog karcinoma štitne žlijezde sa plućnim metastazama. Respiratio 2016;6(1-2):260-264 (бр. страна 5) (Приказ случаја у научном часопису националног значаја)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i>  У овом раду аутори су указали на значај радиоактивног јода (<math>^{131}I</math>), који се примјењује као терапијски радионуклид у лијечењу добро диферентованих карцинома штитне жлијезде, али и као радиофармак који омогућава сцинтиграфску детекцију и праћење туморских промјена овог типа, првенствено метастаза. Карциноми штитне жлијезде су најчешћи ендокрини тумори, од којих се папиларни карцином (<i>PTC</i>) јавља у 80% случајева. Углавном метастазира у регионалне лимфне чворове. Плућа и кости представљају најчешћа мјеста за појаву удаљених метастаза. Плућне метастазе овог тумора често накупљају <math>^{131}I</math>, те се стога могу успјешно лијечити са овим радионуклидом. Већини болесника са плућним метастазама се дају понављане дозе <math>^{131}I</math>, све док оне показују авидитет за њим. Приказан је случај 70-годишње болеснице, којој је након тироидектомије постављена дијагноза папиларног карцинома са плућним метастазама без захваћености регионалних лимфних чворова. Вриједност тиреоглобулина (<i>Tg</i>) у серуму била је 549,8 <i>ng/ml</i>. Болесница је у периоду нешто мањем од 3 године лијечена са три терапијске дозе <math>^{131}I</math>. Након треће терапијске дозе <i>Tg</i> је износио 0,814 <i>ng/ml</i>, а сцинтиграфски верификоване</p>		

плућне метастазе након прве терапијске дозе су након треће терапијске дозе готово потпуно ишчезле. Иако се већина болесника са папиларним карциномом штитне жлијезде може успјешно лијечити, укључујући и оне са плућним метастазама, то умногоме зависи од биолошког понашања самог тумора. Упркос узнатредовалој болести и старијој животној доби, ова болесница је показала изузетно добар терапијски одговор и готово потпуну резолуцију плућних метастаза, у првом реду захваљујући авидности тумора за <sup>131</sup>I.

Рад припада проблематици докторске дисертације:      ДА      НЕ      **ДЈЕЛИМИЧНО**

Да ли кандидат испуњава услове?

**ДА**

НЕ

### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Проф. др Милан Скробић, ванредни професор, ужа научна област Нуклеарна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци.

Рођен је 07.10.1947. г. у Градишци. 1971. г. завршио Медицински факултет у Загребу, а 1987. г. у Загребу одбранио магистарски рад под називом "Вриједности тиреоглобулина код упале штитне жлијезде". Докторску дисертацију под називом "Тиреоглобулин у тиреоидним и нетиреоидним обољењима" одбранио 1990. г. у Бањој Луци. 2006. г. на Медицинском факултету у Бањој Луци изабран у звање доцента на Катери за нуклеарну медицину, а 2011. г. у звање ванредног професора. Од 1971.-1977. г. запослен у Дому здравља Козарска Дубица, од 1977.-2008. г. у Заводу за нуклеарну медицину КЦ Бања Лука, од 2008.-2011. г. у Министарству здравља и социјалне заштите у Влади Републике Српске, а од 2011. г. на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Обављао је функције Генералног директора Клиничког центра Бања Лука, Савјетника министра здравља у Влади Републике Српске и Декана Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци. Аутор је и коаутор већег броја научних и стручних радова.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Stanković S, Malešević G, Skrobić M. Perfuziona scintigrafija miokarda u procjeni sistolne funkcije lijeve komore bolesnika sa dijabetesom tip 2. Osmi međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“. Zbornik radova 2016:378-383 (бр. страна 6)
2.	Stanković S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Skrobić M, Mikač G, Rajkovača Z. Radioaktivni jod u liječenju papilarnog karcinoma štitne žlijezde sa plućnim metastazama. Respiratio 2016;6(1-2):260-264 (бр. страна 5)
3.	Rajkovača Z, Biuković M, Mikač G, Skrobić M. Korelacija ultrazvučnog i radioizotopskih ispitivanja tokom subakutnog De Quervainovog tireoditisa. Med pregl 1999;LII(3-3-5):141-145 (бр. страна 5)
4.	Mikač G, Mikeš A, Biuković M, Skrobić M, Zubović I. Korelacija citoloških i scitnigrafskih nalaza sa patohistološkom dijagnozom oboljenja štitaste žlijezde. Srp arh celok lek 1994;122(11-12):331-334 (бр. страна 4)

Да ли ментор испуњава услове?

**ДА**

НЕ



## IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Значај перфузионе скинтиграфије миокарда са  $^{99m}\text{Tc-mibi}$  у прогнози коронарне болести код болесника са *diabetes mellitusom* тип 2

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

### IV.2 Предмет истраживања

Прогностичка вриједност налаза перфузионе скинтиграфије миокарда за настанак будућих кардиоваскуларних догађаја код болесника са *diabetes mellitusom* тип 2, са посебним освртом на специфичне субпопулације: асимптоматских болесника, болесника са уредним налазом перфузионе скинтиграфије миокарда и особа женског пола.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

### IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

На основу изабране литературе, издвојићемо неколико новијих истраживања из области предмета истраживања ове дисертације: *Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engle S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study.*[13], *Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology.*[14], *Salehi Y, Fard-Esfahani A, Fallahi B, Aghahosseini F, Beiki D, Emami-Ardekan A, Fard-Esfahani P, Ansari M, Eftekhari M. The myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic diabetic patients.*[15], *Merz CB. Women and ischemic heart disease: Paradox and pathophysiology.*[19], *Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller V. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease.*[17] и *Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging an ventricular function in japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes.*[30].

*Wackers* и сарадници су се овом проблематиком бавили у великој *DIAD* студији (*Detection*

*of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects* – Детекција нијеме миокардне исхемије код асимптоматских особа са дијабетесом), која је дизајнирана да се утврди преваленца и озбиљност коронарне артеријске болести у асимптоматских болесника са дијабетесом и да се изврши процјена могућности садашњих ADA (*American Diabetes Association*) водича у откривању оних са нијемом исхемијом. Укључен је велики број боленика са дијабетесом тип 2, а без ранијих симптома коронарне артеријске болести, без до тада урађеног ергометријског тестирања или коронарне ангиографије. Свим болесницима је урађена перфузиона сцинтиграфија миокарда, а 22% је имало позитиван (патолошки) налаз, а 6% је било изразито патолошких са средњим или великим дефектом у накопљању радиофармака у оптерећењу. Према ADA водичима 60% испитаника укључених у студију су задовољавали критерије за “*screening*” перфузиону сцинтиграфију миокарда, тј. имали су промјене у ЕКГ-у у мировању које указују на исхемију или инфаркт, периферну артеријску болест, старост преко 35 година, два или више фактора ризика за кардиоваскуларну болест уз дијабетес. 22% ових испитаника је имало позитиван (патолошки) налаз перфузионе сцинтиграфије миокарда, идентично као и остатак кохорте. Такође, није било разлике у инциденци изразито патолошких налаза између ове двије подгрупе. Истакнуто је, да би 41% свих позитивних (патолошких) налаза било непримјешено “*screeningom*” само болесника који задовољавају критерије према ADA водичима, што је навело ауторе да укажу да сви болесници са дијабетесом могу имати користи од “*screening*” перфузионе сцинтиграфије миокарда[13].

У још новијем раду *Perrone-Filardi* и сарадници су закључили да за сада нема чврстих доказа да употреба перфузионе сцинтиграфије миокарда у стратификацији ризика код свих асимптоматских болесника са дијабетесом има повољан клинички исход[14].

Насупрот овом постоје и потпуно опречни ставови којим се због учесталости испада перфузије, перфузиона сцинтиграфија миокарда предлаже као скрининг тест за све асимптоматске болеснике са дијабетесом без познате коронарне болести, што су у недавном раду показали *Salehi* и сарадници[15]. За сада на глобалном нивоу не постоји јасан договор на које међу асимптоматским болесницима са дијабетесом би требало примјенити овај скрининг.

*Merz* и сарадници су у великој студији нашли три парадокса везана за коронарну артеријску болест код жена. Прво, жене имају већу преваленцу ангине у поређењу са мушкарцима иако имају мању преваленцу атеросклерозе и коронарне артеријске болести. Друго жене са симптомима, којима је урађена коронарна ангиографија, су имале блажи облик коронарне болести у поређењу са мушкарцима, упркос томе што су биле старије и



имале веће оптерећење факторима ризика. Треће, упркос блажој форми коронарне болести, жене су имале лошију прогнозу у поређењу са мушкарцима. Ови парадокси се могу објаснити постојањем коронарне микроваскуларне дисфункције[19].

Раније су донесене препоруке, да под нормалним условима катетеризација срца није оправдана, ако је перфузиона сцинтиграфија миокарда уредна. *Giri* и сарадници су у својој студији проширили посматрање ниске стопе срчаних догађаја везане за нормалну перфузиону сцинтиграфију миокарда на популацију болесника са дијабетесом. Преживљавање током прве двије године праћења, код болесника са уредном перфузионом сцинтиграфијом миокарда је било идентично, без обзира на дијабетички статус болесника. Ипак, након двије године стопа је порасла код болесника са дијабетесом, али не и код контролне групе без дијабетеса. Овакви резултати се могу објаснити бржом прогресијом коронарне болести код болесника са дијабетесом. На основу овога и због повезаности са високом стопом срчаних догађаја, препоручују да ретестирање болесника са дијабетесом који имају уредну перфузиону сцинтиграфију миокарда треба извести раније него код болесника без дијабетеса[17].

У скорашњем раду јапанских аутора (*Matsuo* и сарадници) указује се на повезаност уредног налаза перфузионе сцинтиграфије миокарда и ниског ризика кардиоваскуларних догађаја чак и код болесника са дијабетесом и не препоручује се даље тестирање већ само праћење фактора ризика[30]. Иако је ниска стопа срчаних догађаја код болесника са нормалном перфузионом сцинтиграфијом миокарда добро документована, период гаранције у неких болесника може бити краћи, вјероватно због брзе прогресије болести, укључујући болеснике са дијабетесом, посебно жене, болеснике који нису у могућности извести тест физичким оптерећењем и старије. Потребна су даља истраживања да би се утврдио оптималан и финансијски прихватљив временски период до ретестирања.

Списак литературе:

1. Salerno M, Beller GA. Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:412-424
2. Lloyd-Jones D et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:c46-c215
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa J, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234

4. Bourque JM, Patel CA, Ali MM, Perez M, Watson DD, Beller GA. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:466-477
5. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms. *Diabetes Care* 2010;33:442–449
6. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *The British Journal of Radiology*, 2011;84:280–295
7. Baggish AL, Boucher CA. Radiopharmaceutical Agents for Myocardial Perfusion Imaging. *Circulation*. 2008;118:1668-1674
8. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijf JD, Freeman MR, Barrett EJ; Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1295–1304
9. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, Amanullah AM. Comparative ability of myocardial perfusion single photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137:949–957
10. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:43–49
11. De Lorenzo E, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;90:827–832
12. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, , Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713-721

13. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engle S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954–1961
14. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986-1993
15. Salehi Y, Fard-Esfahani A, Fallahi B, Aghahosseini F, Beiki D, Emami-Ardekan A, Fard-Esfahani P, Ansari M, Eftekhari M. The myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic diabetic patients. *Iran J Nucl Med* 2015;23(1):27-35
16. Prior JO. Myocardial perfusion scintigraphy in diabetes: current status and limitations. In: Movahed A, Gnanasegaran G, Buscombe JR, Hall M. *Integrating cardiology for nuclear medicine physicians*. Verlag Berlin Heidelberg:Springer 2009:305-323
17. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller V. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;105:32–40
18. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch, Shaw LJ. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;138:1025–1032
19. Merz CB. Women and ischemic heart disease: Paradox and pathophysiology. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2011;4(1):74-7
20. Cerci MJ, Cerci JJ, Cerci RJ, Neto CP, Trindade E, Delbeke D, da Cunha CP, Vitola JV. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:880-8

21. Hage FG, Lusa L, Dondi M, Giubbini R, Iskandrian AE; IAEA Diabetes Investigators. Exercise stress tests for detecting myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013;112(1):14-20
22. Ghatak A, Padala S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. Risk stratification among diabetic patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(4):529-38
23. Chareonthaitawee P, Sorajja P, Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *Am Heart J*. 2007;154(3):567-74
24. Ehl NF, Kühne M, Brinkert M, Müller-Brand J, Zellweger MJ. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction--irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):945-51
25. Htay T, Mehta D, Heo J, Iskandrian AE. Left ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2005;95:798-801
26. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23
27. Ak C, Sahin A, Capoglu I. The Diagnostic Value of Tc-99m MIBI Gated Myocardial Perfusion SPECT in Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med*. 2008;40(2):62-7
28. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55
29. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99 m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:57-62
30. Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese

asymptomatic patients with type 2 diabetes. Circ J 2010;74:1916-1921

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.4 Циљеви истраживања

1. Узимајући у обзир налаз перфузионе сцинтиграфије миокарда, упоредити учесталост настанка великих кардиоваскуларних догађаја између група испитаника са и без *diabetes mellitusa*.
2. Утврдити утицај *diabetes mellitusa* на учесталост великих кардиоваскуларних догађаја код испитаника са уредним налазом перфузионе сцинтиграфије миокарда.
3. Утврдити учесталост поремећене перфузије миокарда и великих кардиоваскуларних догађаја код асимптоматских испитаника са *diabetes mellitusom*.
4. Испитати утицај пола на учесталост поремећаја перфузије миокарда и великих кардиоваскуларних догађаја код испитаника са *diabetes mellitusom*.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Болесници са дијабетесом имају већу учесталост великих кардиоваскуларних догађаја, како фаталних тако и нефаталних, у односу на болеснике без дијабетеса.
2. Перфузиона сцинтиграфија миокарда даје квантитативне и квалитативне податке и омогућава идентификацију и диференцијацију болесника са дијабетесом који имају низак и високи ризик за будуће кардиоваскуларне догађаје.
3. Болесници са дијабетесом имају већу учесталост и тежи облик коронарне болести у односу на болеснике без дијабетеса.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Према свему до сада изнесеном перфузиона сцинтиграфија миокарда има значајну улогу у прогнози настанка кардиоваскуларних догађаја код болесника са дијабетесом, али и даље постоје бројна питања на која нема адекватног одговора. То се посебно односи на

примјену перфузионе сцинтиграфије миокарда код појединих субпопулација болесника са дијабетесом као што су асимптоматски болесници, болесници са уредним налазом перфузионе сцинтиграфије миокарда и жене. Ово истраживање би требало дати одговоре на нека од ових питања. Према доступним подацима из литературе, очекује се да ће болесници са дијабетесом, узимајући у обзир налаз перфузионе сцинтиграфије, имати лошију прогнозу, тј. већу учесталост кардиоваскуларних догађаја. Исти резултати се очекују и за ове специфичне субпопулације болесника, мада ће ови резултати бити посебно интересантни, јер постоје бројни контрадикторни литературни подаци.

**Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ**

#### **IV.7 План рада и временска динамика**

Истраживање ће се провести у 5 фаза, а планирано је као проспективна студија:

1. Прва фаза: Одабир и укључивање испитаника у истраживање  
Након детаљног информисања испитаника о циљевима и начину провођења истраживања у усменој и писменој форми, испитаници ће потписати сагласност за учествовање у истраживању. Пристанак на учествовање у истраживању ће бити на добровољној основи. Истраживање ће у потпуности бити у складу са Хелсиншком декларацијом.
2. Друга фаза: Анамнеза и физички преглед  
Свим испитаницима ће се узети анамнестички подаци (пол, доб, раније болести, досадашње лијечење), урадити физички преглед (мјерење тјелесне масе и висине) и прегледати ранија медицинска документација (досадашње лијечење и медицинске процедуре, лабораторијске анализе).
3. Трећа фаза: Извођење перфузионе сцинтиграфије миокарда са  $^{99m}\text{Tc-mibi}$ 
  - извођење оптерећења (ергометријског или фармаколошког) са мјерењем крвног притиска прије оптерећења и у максимуму оптерећења, када се аплицира радиофармак и аквизиција на гама камери 30 – 120 минута по апликацији
  - мјерење крвног притиска и апликација радиофармака у базалним условима, тј. мировању и аквизиција на гама камери 30 – 120 минута по апликацији
  - обрада (процесирање) података помоћу рачунарског програма *ECT (Emory*



*Cardiac Toolbox*)

4. Четврта фаза: Праћење испитаника

Испитаници ће се пратити у периоду од најмање 12 мјесеци да би се установио евентуални настанак неког од великих кардиоваскуларних догађаја (напрасна срчана смрт, нефатални инфаркт миокарда, реваскуларизација). Праћење ће се вршити сваких 6 мјесеци, путем контролног прегледа или телефонским интервјуом.

5. Пета фаза: Статистичка обрада прикупљених података

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

##### Испитаници

Истраживање ће обухватити 2 групе испитаника (испитивану и контролну групу). Испитивану групу ће чинити 70 болесника са *diabetes mellitusom* тип 2, а контролну групу 70 болесника без дијабетеса. Сви испитаници ће бити нехоспитализовани пацијенти упућени на перфузиону сцинтиграфију миокарда од стране кардиолога, ендокринолога или интернисте због сумње на коронарну артеријску болест или због евалуације од раније познате коронарне артеријске болести. Ранија реваскуларизација (перкутана – стент или кардиохируршка – *bypass*) ће бити узета као критеријум за искључење. Такође као критеријум за искључење ће се узети доб преко 70 година.

##### Метод

Истраживање је планирано као проспективна студија, која ће се провести у Универзитетском клиничком центру Републике Српске Бања Лука у Заводу за нуклеарну медицину и болести штитне жлијезде. Свим испитаницима ће се анамнестички и увидом у ранију медицинску документацију узети подаци везани за доб, пол, тежину, трајање дијабетеса и терапије, присуство тегоба, присуство других фактора ризика за коронарну артеријску болест, раније кардиоваскуларне догађаје и евентуалне кардиолошке интервенције. Свим испитаницима ће се урадити физички преглед уз мјерење тјелесне тежине, висине, крвног притиска и пулса.

Такође, свима ће бити урађена перфузиона сцинтиграфија миокарда са  $^{99m}\text{Tc}$ -*sestamibi* са *SPECT* (*single photon emission tomography*) аквизицијом по дводневном протоколу на двоглавој гама камери произвођача »Mediso« или на двоглавој *SPECT/CT* гама камери произвођача »General Electric«. Радиофармак ће се аплицирати након ергометријског

оптерећења (протокол по *Bruceu*) или након фармаколошког оптерећења дипиридамолом ( $0,56 \text{ mg/kgtt}$  ив. инфузија током 4 минуте, а након 8 минута апликација радиофармака) код испитаника који из било ког разлога не буду у могућности постићи адекватно ергометријско оптерећење. Наредни дан апликација радиофармака ће се извести у базалним условима, тј. мировању. У оба наврата аплицираће се око  $17 \text{ mCi } ^{99m}\text{Tc-sestamibija}$ . Већини испитаника ће се након оптерећења урадити »gated« *SPECT* (изузев испитаника са поремећајем срчаног ритма), који ће омогућити добијање функционалних параметара: ејекционе фракције (*EF*), ендистолног и енддијастолног волумена (*ESV* и *EDV*), као и глобалне и регионалне покретљивости и задебљања зида лијеве коморе. *SPECT* ће се изводити кориштењем полукружне аквизиције од  $180^\circ$  са 64 пројекције. Вријеме трајања аквизиције ће бити 40 секунди по пројекцији, а 50 секунди по пројекцији када буде рађен »gated« *SPECT* у оптерећењу. Током сликања користиће се енергетски врх (*peak*) од  $140 \text{ keV}$  и енергетски прозор ширине  $30\% (\pm 15\%)$ .

Сви подаци добијени аквизицијом ће се обрадити помоћу рачунарског програма *ECT* (*Emory Cardiac Toolbox* – лиценцирани рачунарски програм за обраду података у нуклеарној кардиологији развијен на Универзитету *Emory* у Атланти, САД, најраспрострањенији, користи се у око половини свих нуклеарномедицинских лабораторија широм свијета). Свим испитаницима ће кориштењем поменутог програма бити одређени *SSS* (*summed stress score* – укупан збир бодова у оптерећењу = проширеност ожиљка и исхемије), *SRS* (*summed rest score* – укупан збир бодова у мировању = проширеност ожиљка) и *SDS* (*summed difference score* – укупна разлика бодова између *SSS* и *SRS* = проширеност исхемије), који ће се користити у даљим компаративним анализама.

Семиквантитативна визуална интерпретација слика ће се вршити кориштењем 17-сегментног модела. Сваки сегмент ће се бодовати кориштењем скале од 5 бодова (0 = уредно накупљање радиофармака, 1 = благо смањено накупљање, 2 = умјерено смањено накупљање, 3 = јако смањено накупљање и 4 = потпуни дефект у накупљању).

*SSS* се добија збрајањем бодова за сваки сегмент са слика у оптерећењу. *SRS* се добија на сличан начин збрајањем бодова за сваки сегмент са слика у мировању. На крају, *SDS* или проширеност исхемије се добија одузимањем *SRS* од *SSS*.

*SSS* <4 ће бити означен као уредан налаз – без испада перфузије, 4-8 благо позитиван (патолошки) – мали испад перфузије, 9-13 умјерено позитиван (патолошки) – умјерени/средњи испад перфузије и >13 изразито позитиван (патолошки) – велики испад перфузије.

Вриједности *SDS* <2 ће бити означене без исхемије, 2-4 блага исхемија, 5-8 умјерена

исхемија и  $>8$  изражена (тешка) исхемија. Према томе сви болесници са  $SDS <2$  ће се сматрати да немају, а сви са  $SDS >2$  да имају исхемију. Након изведене перфузионе сцинтиграфије миокарда, сви испитаници ће се пратити током периода од најмање 12 мјесеци по извођењу перфузионе сцинтиграфије миокарда, било контролним прегледом било телефонским интервјуом, ради стицања увида у евентуални настанак неког од великих кардиоваскуларних догађаја.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Истраживање ће се провести у Универзитетском клиничком центру Републике Српске Бања Лука у Заводу за нуклеарну медицину и болести штитне жлијезде. Перфузиона сцинтиграфија миокарда са  $^{99m}Tc$ -*sestamibi* са *SPECT* (*single photon emission tomography*) аквизицијом по дводневном протоколу ће се изводити на двоглавој гама камери произвођача »Mediso« или на двоглавој *SPECT/CT* гама камери произвођача »General Electric«. Сви подаци добијени аквизицијом ће се обрадити помоћу рачунарског програма *ECT* (*Emory Cardiac Toolbox* – лиценцирани рачунарски програм за обраду података у нуклеарној кардиологији развијен на Универзитету *Emory* у Атланти, САД, најраспрострањенији, користи се у око половини свих нуклеарномедицинских лабораторија широм свијета).

Услови за експериментални рад су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.10 Методе обраде података

Статистичком обрадом и рачунањем доћи ће се до резултата на основу којих ће се донијети конкретни закључци у складу са постављеним хипотезама и циљевима истраживања. Обрада прикупљених података ће се урадити помоћу *SPSS* (*Statistical Package for Social Studies*) рачунарског програма за обраду и анализу података. Квантитативни подаци ће бити приказани табеларно и у облику дијаграма. Резултати статистичке анализе ће бити приказани у виду апсолутних и релативних показатеља, те мјерама централне тенденције и дисперзије, уз кориштење одговарајућих параметарских и непараметарских статистичких тестова. У анализи резултата статистичких тестова статистички значајним вриједностима сматраће се вриједности  $p < 0,05$ .

Предложене методе су одговарајуће?

ДА

НЕ

## V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

Предложена тема је актуелна и занимљива, како са научног тако и са клиничког аспекта, а кандидат испуњава све услове за израду докторске дисертације.

Стога, Комисија даје позитивну оцјену и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати подобност кандидата **мр сц. мед. Синише Станковић** и предложене теме под називом **"Значај перфузионе скинтиграфије миокарда са <sup>99m</sup>Tc-mibi у прогнози коронарне болести код болесника са diabetes mellitusom тип 2"** и одобри даљи поступак израде докторске дисертације.

Датум: Јануар 2017.

Проф. др Звездана Рајковача, редовни професор,  
ужа научна област Физиологија,  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,  
предсједник комисије



Проф. др Милан Скробић, ванредни професор,  
ужа научна област Нуклеарна медицина,  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,  
члан комисије



Проф. др Драгана Шобић-Шарановић, редовни професор,  
ужа научна област Нуклеарна медицина,  
Медицински факултет Универзитета у Београду,  
члан комисије

