



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени урађене докторске дисертације

І ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању („Службени гласник Републике Српске“ број: 67/20), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на 11 редовној, електронској сједници одржаној 10.11.2021. године донијело је Одлуку број 18/3.688/2021. о именовању Комисије за оцјену урађене докторске дисертације мр Синише Станковића, доктора медицине, под називом „Значај перфузионе сцинтиграфије миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ у прогнози коронарне болести код болесника са *diabetes mellitusom* тип 2“ у саставу:

1. Др Звездана Рајковача, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;
2. Др Вера Артико, редовни професор, ужа научна област Нуклеарна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан;
3. Др Драгана Шобић-Шарановић, редовни професор, ужа научна област Нуклеарна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан;
4. Др Ненад Понорац, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, резервни члан.

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Синиша (Велимир) Станковић

Рођен је 30.07.1975. у Славонском Броду, Хрватска.

Завршио је последиједипломски магистарски студиј на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, студијски програм „Биомедицинска истраживања“.

15.06.2016. године одбранио је магистарски рад под насловом „Перфузиона сцинтиграфија миокарда са $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ у евалуацији коронарне артеријске болести код болесника са *diabetes mellitusom* тип 2“ на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци и стекао научно звање магистар медицинских наука.

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације мр Синише Станковића је: „Значај перфузионе сцинтиграфије миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ у прогнози коронарне болести код болесника са *diabetes mellitusom* тип 2“.

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци Одлуком број 18/3.390/2017 донесеном 23.05.2017. године, а Сенат Универзитета у Бањој Луци је Одлуком број 02/04-3.1879-67/17 донесеном 29.06.2017. године дао сагласност на Извјештај о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци кандидата мр Синише Станковића под називом „Значај перфузионе сцинтиграфије миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ у прогнози коронарне болести код болесника са *diabetes mellitusom* тип 2“.

Докторска дисертација кандидата мр Синише Станковића је написана латиничним писмом фонтом *Times New Roman* величине 12 са проредом 1,5 на 108 страна формата А4. На почетку дисертације налази се 8 страна које нису нумерисане, а односе се на насловну страну докторске дисертације на српском и енглеском језику, кључне информације о дисертацији на српском и енглеском језику, резиме на српском и енглеском језику и садржај. На крају дисертације налазе се 4 ненумерисане стране, а које садрже;

- Биографију кандидата;

- потписану Изјаву о ауторству;
- потписану Изјаву, којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да се докторска дисертација учини јавно доступном;
- потписану Изјаву о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације.

Дисертација садржи 45 слика и 23 табеле. У дисертацији су цитирана 223 литературна извора.

Урађена докторска дисертација је подијељена у следећих 8 поглавља:

1. Увод, написан на 20 страна;
2. Радне хипотезе, написане на 1 страни;
3. Циљеви истраживања, написани на 1 страни;
4. Испитаници и методе, написано на 6 страна;
5. Резултати, написани на 36 страна;
6. Дискусија, написана на 18 страна;
7. Закључци, написани на 1 страни;
8. Литература, написана на 25 страна.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

У уводном дијелу детаљно је објашњен механизам настанка коронарне болести, као и допринос који у томе има дијабетес тип 2. Обзиром да је преваленца дијабетеса тип 2 у сталном порасту и да коронарна артеријска болест представља један од водећих узрока морбидитета и морталитета у ових болесника, јасно је да је ово један од водећих, не само здравствених него и економских, проблема у свијету. Такође објашњена је улога перфузионе скинтиграфије миокарда у постављању дијагнозе и евалуацији коронарне болести. Посебно је наглашена прогностичка вриједност налаза перфузионе скинтиграфије миокарда за настанак будућих срчаних догађаја код болесника са *diabetes mellitus*–ом тип 2.

Предмет истраживања је био веза између срчаних догађаја код болесника са

дијабетесом тип 2 и налаза перфузионе сцинтиграфије миокарда.

У другом поглављу постављене су радне хипотезе истраживања:

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.

Циљеви истраживања су били јасно и прецизно формулисани и односили су се на одређивање инциденце срчаних догађаја код болесника са дијабетесом тип 2, као и њихов однос са налазима перфузионе сцинтиграфије миокарда:

1. Узимајући у обзир налаз перфузионе сцинтиграфије миокарда, упоредити учесталост настанка великих кардиоваскуларних догађаја између група испитаника са и без *diabetes mellitus*;
2. Утврдити утицај *diabetes mellitus*-а 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 mellitus*-ом;
4. Испитати утицај пола на учесталост поремећене перфузије миокарда и великих кардиоваскуларних догађаја код испитаника са *diabetes mellitus*-ом.

Кратак преглед претходних истраживања и литературе

Коронарна артеријска болест је постала један од водећих узрока морталитета и морбидитета у свијету [1]. Штавише, збрињавање болесника са познатом или

сумњом на коронарну артеријску болест представља огроман економски притисак на здравствене ресурсе, не само због цијене претрага и лијечења, него и због трошкова који настају због губитка продуктивности код погођених особа [1]. Преваленца дијабетеса је у сталном порасту широм свијета упоредо са гојазношћу и другим коморбидитетима [2]. Упркос значајном напретку у медикаментозном и инвазивном лијечењу, коронарна артеријска болест је водећи узрок морбидитета и морталитета код болесника са дијабетесом [3]. Дијагностика коронарне артеријске болести је компликована често атипичним испољавањем симптома код болесника са дијабетесом због упоредног присуства дијабетичке неуропатије и других поремећаја. Код ових болесника, важно је што раније открити коронарну артеријску болест због одабира адекватног начина лијечења и промјена животних навика, а посебно је важно открити и агресивно лијечити оне који су са највећим ризиком за настанак срчаних догађаја. Вриједност једнофотонске емисионе компјутеризоване томографске (*single photon emission computed tomography* -SPECT) перфузионе сцинтиграфије миокарда у евалуацији болесника са дијабетесом је до сада много испитивана [4,5]. Перфузиона сцинтиграфија миокарда је клинички корисна у евалуацији коронарне артеријске болести код болесника са дијабетесом. Постоји велики број доказа да перфузиона сцинтиграфија миокарда обезбјеђује дијагностичке и додатне прогностичке податке у болесника са дијабетесом и познатом или сумњом на коронарну артеријску болест [4,6,7,8]. Такође, раније је публиковано постојање прогностичког импакта исхемије и параметара добијених у оптерећењу [4]. Ипак, нејасна је преваленца исхемије као и њена могућност да предвиди које особе ће доживјети срчане догађаје међу болесницима са дијабетесом са или без симптома, а који су упућени на перфузиону сцинтиграфију миокарда.

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 накупљању радиофармака у оптерећењу. Према *ADA* водичима 60% испитаника укључених у студију су задовољавали критерије за “*screening*” перфузиону сцинтиграфију миокарда, тј. имали су промјене у *EKG*-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 непримјећено “*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 [9].

На изненађење аутора, по завршетку *DIAD* студије и петогодишњег праћења (4,8 година), кумулативна стопа срчаних догађаја код асимптоматских испитаника са дијабетесом тип 2 је износила 2,9% (просјечна годишња стопа 0,6%), и то у групи у којој је рађен скрининг са перфузионом сцинтиграфијом миокарда 2,7% и у групи без скрининга 3,0% ($p=0,73$). Све у свему, позитивна предиктивна вриједност за постојање умјереног или великог перфузионог дефекта на перфузионој сцинтиграфији миокарда је била само 12%, а укупна стопа коронарне реваскуларизације ниска у обе групе, 5,5% у групи са скринингом и 7,8% у групи без скрининга ($p=0,14$). Аутори су закључили да је стопа срчаних догађаја код асимптоматских болесника са дијабетесом тип 2 ниска и да употреба перфузионе сцинтиграфије миокарда као скрининг методе није допринијела смањењу ове стопе. [10]. У *BARDOT* студији, након двогодишњег праћења код асимптоматских испитаника са дијабетесом, срчани догађај се јавио код 2,9%, а исхемија или нови ожиљак код 3,2% испитаника. Насупрот томе, код 22% испитаника, који су имали испад перфузије на перфузионој сцинтиграфији миокарда, срчани догађај је настао код 9,8% ($p=0,011$), а исхемија или нови ожиљак код 34,2% ($p<0,001$). [11]. Резултати *BARDOT* студије су довели у питање налазе *DIAD* студије, у коју су били укључени испитаници са веома ниским ризиком за коронарну артеријску болест, а која је показала да перфузиона сцинтиграфија миокарда није ефикасна као скрининг метода код асимптоматских болесника са дијабетесом. [10] Док су у *BARDOT* студији код асимптоматских испитаника са дијабетесом и високим ризиком за

коронарну артеријску болест, према налазу перфузионе сцинтиграфије миокарда издвојени они са бржом прогресијом коронарне артеријске болести од оних са много блажим током болести, те да ова прогресија може бити смањена комбинованим медикаментозно-инвазивним третманом у односу на искључиво медикаментозни третман. Закључено је да перфузиона сцинтиграфија миокарда може имати прогностичку вриједност код асимптоматских болесника са дијабетесом и високим ризиком за коронарну артеријску болест [11].

Поједине студије су указале да у присуству *diabetes mellitus*-а, кардиоваскуларни ризик може бити знатно већи код жена него код мушкараца, мада је ова констатација у најмању руку остала контроверзна [4,12,13,14,15]. *Giri* и сарадници су објавили податке добијене перфузионом сцинтиграфијом миокарда који указују да су жене са *diabetes mellitus*-ом имале већи ризик за настанак кардиоваскуларних догађаја у поређењу са мушкарцима који су боловали од дијабетеса и имали сличне налазе перфузионе сцинтиграфије миокарда [4]. Велика мета анализа из 2000. године, гдје су аутори анализирали срчану смртност, такође је показала да релативни утицај *diabetes mellitus*-а на срчану смрт може бити већи код жена него код мушкараца [14]. Ипак, након недавног истраживања користећи перфузиону сцинтиграфију миокарда, објављено је да су жене са дијабетесом без од раније познате коронарне артеријске болести имале мању стопу срчаних догађаја у поређењу са одговарајућим мушкарцима, док је код обољелих од *diabetes mellitus*-а и од раније познатом коронарном артеријском болешћу стопа срчаних догађаја била слична код оба пола [13]. У ово истраживање је било укључено 1006 испитаника са минимално петогодишњом историјом дијабетеса тип 2, а подијељени су у подгрупе без познате коронарне артеријске болести и са од раније познатом коронарном артеријском болести. Жене су имале мање срчаних догађаја у групи без познате коронарне артеријске болести, док је у групи са познатом артеријском болести стопа срчаних догађаја била слична за оба пола за све степене перфузионих абнормалности. Доб испитаника, присутна срчана слабост, испад перфузије на перфузионој сцинтиграфији миокарда и ејекциона фракција лијеве коморе су били предиктори преживљавања, за разлику од пола испитаника. Кардиоваскуларни исходи међу испитаницима са дијабетесом, без обзира на од раније присутну коронарну артеријску болест, били су слични код жена и мушкараца, а предиктори су били, једнако код оба пола, величина и интензитет перфузионих дефеката

детектованих перфузионом сцинтиграфијом миокарда са оптерећењем [13].

У недавном истраживању, *Romero-Farina* и сарадници су након петогодишњег праћења после урађене перфузионе сцинтиграфије миокарда код болесника са дијабетесом евалуирали учесталост великих нежељених срчаних догађаја (нефатални инфаркт миокарда, срчана смрт и одложена коронарна реваскуларизација) према полу уз стратификацију према присуству од раније познате коронарне артеријске болести (ранији инфаркт миокарда или коронарна реваскуларизација). У групи без од раније познате коронарне артеријске болести жене са дијабетесом су имале значајно мање великих нежељених срчаних догађаја 7,1% (1,6% годишње) према 14,6% (3,3% годишње) код мушкараца дијабетичара ($p=0,004$). У групи са од раније познатом коронарном артеријском болешћу више великих нежељених срчаних догађаја се јавило код жена са дијабетесом (20,3% кумулативно; 4,5% годишње) него код мушкараца (17% кумулативно; 3,7% годишње). Иако разлика није била значајна ($p=0,661$), као ни кумулативни ризик између полова ($p=0,594$), жене са дијабетесом и од раније познатом коронарном болешћу су представљале групу са најлошијом прогнозом. То потврђује и присуство значајне разлике у учесталости великих нежељених срчаних догађаја између ове групе жена са дијабетесом и од раније познатом коронарном болешћу (20,3%), гдје је ризик био највиши, и групе коју су чинили сви преостали испитаници (13,4%) ($p=0,026$) [16].

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[4].

У скорашњем раду јапанских аутора (*Matsuo* и сарадници) указује се на повезаност уредног налаза перфузионе скинтиграфије миокарда и ниског ризика кардиоваскуларних догађаја чак и код болесника са дијабетесом и не препоручује се даље тестирање већ само праћење фактора ризика[17].

Иако је ниска стопа срчаних догађаја код болесника са нормалном перфузионом скинтиграфијом 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.

Литература

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281
3. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900–2907
4. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R et al. 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(1):32–40
5. Kumar D, Sethi RS, Bansal S, Namgyal PA, Sehgal AK, Malik TS. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging in Indian Diabetic Patients: A Single Centre Experience. *Indian J Nucl Med*. 2017;32(3):177–183
6. De Lorenzo A, 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(8):827–832
7. De Lorenzo A, Souza VF, Glerian L, Lima RS. Prognostic Assessment of Diabetics Using Myocardial Perfusion Imaging: Diabetes Mellitus is Still a Coronary Artery Disease Equivalent. *Open Cardiovasc Med J.* 2017;11:76–83
 8. Mitevska IP, Baneva N, Srbinovska E, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Bosevski M. Prognostic implications of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score in a Macedonian cohort of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):285–294
 9. 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
 10. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R 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(15):1547–1555
 11. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1001–1010
 12. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1125–33
 13. Santos MTH, Parker MW, Heller GV. Evaluating gender differences in prognosis following SPECT myocardial perfusion imaging among patients with diabetes and known or suspected coronary disease in the modern era. *J Nucl Cardiol*

2013;20(6):1021–9

14. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23(7):962–8
15. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(17):1561–75
16. Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S, Cuellar-Calabria H, Pizzi MN, Roque A, Candell-Riera J. Gender differences in outcome in patients with diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol* 2020; doi: 10.1007/s12350-020-02195-0. Epub ahead of print
17. 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

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Материјал и методе рада који су кориштени у овој дисертацији усклађени су са постављеним циљевима и описани су на 6 страница. Примijeњене методе истраживања су биле адекватне и савремене.

Истраживање је изведено као проспективна студија у Универзитетском клиничком центру Републике Српске Бања Лука у Клиничком заводу за нуклеарну медицину и болести штитне жлијезде и обухватило је 2 групе испитаника (испитивану и контролну групу). Пристанак на учествовање у истраживању је био на добровољној основи, а испитаницима је остављена могућност да у било ком моменту напусте истраживање. Прије извођења перфузионе скинтиграфије миокарда, информисани пристанак је добијен од свих испитаника. Етички одбор Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука је одобрио извођење овог истраживања. Истраживање је у потпуности било у складу са начелима Хелсиншке декларације.

Истраживање је проведено у 5 фаза без промјена у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе:

1. Одабир и укључивање испитаника у истраживање
2. Анамнеза и физички преглед
3. Извођење перфузионе скинтиграфије миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ и

интерпретација налаза

4. Праћење испитаника
5. Статистичка обрада прикупљених података

Испитивану групу је чинило 98 испитаника са *diabetes mellitus*-ом тип 2, а контролну групу 100 испитаника без дијабетеса. Сви испитаници су били нехоспитални пацијенти са средњим до високим ризиком за коронарну артеријску болест 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 коронарна реваскуларизација, било перкутаном коронарном интервенцијом (*percutaneous coronary intervention - PCI*) или премосницом коронарне артерије (*coronary artery bypass grafting - CABG*), је узета као критеријум за искључење. Сви испитаници у испитиваној групи су имали од раније дијагностикован *diabetes mellitus* тип 2 и лијечени су инсулином и/или оралним антидијабетичким лијековима. Урађена је селекција испитаника, тако да групе буду “мечоване”, тј. да између њих не буде значајне разлике у односу на класичне факторе ризика за коронарну артеријску болест (доб, пол, гојазност, пушење, артеријска хипертензија, ранији инфаркт миокарда и ангинозне тегобе).

Прије извођења перфузионе сцинтиграфије миокарда, свим испитаницима су анамнестички и увидом у ранију медицинску документацију узети подаци везани за доб, пол, трајање дијабетеса, врсту и трајање антидијабетичке терапије, присуство ангинозних тегоба, присуство фактора ризика за коронарну артеријску болест, раније кардиоваскуларне догађаје и евентуалне кардиолошке интервенције. Свим испитаницима је урађен физички преглед уз мјерење тјелесне тежине и висине, артеријског крвног притиска и пулса.

Перфузиона сцинтиграфија миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ је извођена у 3 етапе:

1. Перфузиона сцинтиграфија миокарда у оптерећењу;
2. Перфузиона сцинтиграфија миокарда у базалним условима, тј. мировању;
3. Обрада (процесирање) слика и података.

Перфузиона сцинтиграфија миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ са фармаколошким оптерећењем са дипиридамолом као и у базалним условима, тј. мировању извођена је по дводневном протоколу. Аквизиција слика је извођена на комерцијално доступном *SPECT* гама камера систему (*Optima™ NM/CT 640, GE Healthcare*). Дозирање

радиофармака, *SPECT* аквизиција, као и процесирање слика су извођени према препорукама Европског удружења нуклеарне медицине (*EANM – European Association of Nuclear Medicine*). Сви подаци и слике добијени аквизицијом су обрађени помоћу аутоматизованог софтверског програма *Emory Cardiac Toolbox™* (*ECTb™, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA*), који је омогућио израчунавање ејекционе фракције лијевог вентрикула (*LVEF*), енддијастолног волумена (*EDV*), ендсistolног волумена (*ESV*) и систолног волумена (*SV*), као и варијабли које карактеришу проширеност и интензитет перфузионих испада. Релативна дистрибуција перфузије миокарда је анализирана семиквантитативно кориштењем стандардизоване сегментације на 17 миокардних сегмената. Свим испитаницима су помоћу поменутог рачунарског програма и сегментације миокарда одређени *summed stress score* (*SSS – укупан збир бодова у оптерећењу = проширеност ожиљка и исхемије*), *summed rest score* (*SRS – укупан збир бодова у мировању = проширеност ожиљка*) и *summed difference score* (*SDS – укупна разлика бодова између SSS и SRS = проширеност исхемије*), који су кориштени у даљим компаративним анализама.

Период праћења испитаника је трајао око 2 године. Прикупљање података о испитаницима током праћења је вршено прегледањем медицинске документације настале током хоспиталног лијечења, контактирањем испитаниковог породичног доктора и/или телефонским контактирањем самог испитаника или особе коју је испитаник овластио и навео као контакт особу. Датум последњег прегледа документације или контакта је кориштен за одређивање дужине времена праћења. *End point* (прекид даљег праћења) је био настанак неког од срчаних догађаја: срчане смрти, нефаталног инфаркта миокарда (*IM*) или коронарне реваскуларизације, било перкутаном коронарном интервенцијом (*percutaneous coronary intervention - PCI*) или премосницом коронарне артерије (*coronary artery bypass grafting - CABG*).

Статистичка обрада прикупљених података је била адекватна, савремена и тачна, те је омогућила да се дође до резултата на основу којих су донесени конкретни закључци у складу са постављеним хипотезама и циљевима истраживања. По потреби, основне карактеристике испитаника су поређене *Student*-овим *t* или *Mann-Whitney*-евим *U* тестом за континуиране варијабле, а χ^2 или *Fisher*-овим *exact*-ним тестом за категоричке варијабле. За одређивање независних предиктора срчаних догађаја кориштена је униваријантна *Cox*-ова пропорционална хазардна регресиона анализа.

Ризик за појединачне варијабле је изражен као *hazard ratio* са одговарајућим 95%-тним *confidence interval*-ом (*CI*). За испитивање везе између срчаних догађаја и *diabetes mellitus*-а кориштена је униваријантна *Cox*-ова пропорционална хазардна регресиона анализа након корекције и прилагођавања (*adjustment*) са варијаблама добијеним из налаза перфузионе сцинтиграфије миокарда (*LVEF*, *EDV*, *ESV*, *SV*, присуство испада перфузије у оптерећењу, присуство реверзибилног испада перфузије-исхемије, *SSS*, *SRS* и *SDS*). *Kaplan-Meier*-овим методом су генерисане криве преживљавања без срчаног догађаја у функцији времена (мјесеци) и одређено очекивано вријеме преживљавања без срчаног догађаја. У анализи резултата статистичких тестова статистички значајним вриједностима сматране су вриједности $p < 0,05$. Статистичке анализе су урађене кориштењем статистичке софтверске платформе *IBM® SPSS® Statistics - Version 22 (Statistical Package for Social Studies, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, United States of America)*.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Резултати дисертације су приказани на 36 страна и анализирани су кроз дискусију, која је написана на 18 страна.

Испитаници и резултати перфузионе сцинтиграфије миокарда

Испитаници су подијељени у двије групе, групу са дијабетесом тип 2 ($n=98$) и контролну групу без дијабетеса ($n=100$). Међу групама није било значајне разлике у преваленци класичних фактора ризика коронарне артеријске болести (пол, године, индекс тјелесне тежине, присуство артеријске хипертензије, ранији инфаркт миокарда, пушење, хередитет коронарне артеријске болести), изузев за дислипидемију и хередитет дијабетеса, које су биле више у групи са дијабетесом ($p=0,004$ и $p < 0,001$). Свим испитаницима су перфузионом сцинтиграфијом миокарда одређени перфузиони и функционални параметри срчаног мишића. Испитаници са дијабетесом су имали нижу *LVEF* ($p=0,018$), већи *ESV* ($p=0,039$) као и већу учесталост патолошког (повишеног) *ESV* ($p=0,049$). Између група није било значајних разлика у перфузионим варијаблама.

Праћење, исходи и анализа преживљавања

Медијана периода праћења се није значајно разликовала између група (26 према 24

мјесеца; $p=0,184$). Током овог временског периода, срчани догађаји су настали код 17,3% испитаника са дијабетесом и код 8,0% оних без дијабетеса ($p=0,048$). Криве перживљавања без срчаног догађаја су конструисане кориштењем *Kaplan-Meier*-овог метода. Испитаници са дијабетесом су имали краће процијењено вријеме преживљавања без срчаног догађаја 24,7 мјесеци (95% *CI* 23,2-26,2) у односу на оне без дијабетеса 28,5 мјесеци (95% *CI* 27,4-29,5) ($p=0,046$).

Предиктори срчаних догађаја

Униваријантном *Cox*-овом пропорционалном анализом ризика добијени су независни предиктори настанка срчаних догађаја: мушки пол ($p=0,010$), ранији инфаркт миокарда ($p<0,001$), присуство ангинозних тегоба ($p=0,014$) и све варијабле добијене из налаза перфузионе скинтиграфије миокарда. Дијабетес тип 2 није био статистички значајан, али је био гранични предиктор у униваријантној *Cox*-овој анализи ($p=0,053$). Веза између срчаних догађаја и дијабетеса је одређена кориштењем униваријантног *Cox*-овог регресионог модела након корекције и прилагођавања са варијаблама добијеним из налаза перфузионе скинтиграфије миокарда (*adjustment*). Значајни предиктори су били величина испада перфузије у оптерећењу ($p=0,022$), *summed stress score (SSS)* ($p=0,011$) и *summed difference score (SDS)* ($p=0,044$).

Испитаници са уредним налазом перфузионе скинтиграфије миокарда

Уредан налаз перфузионе скинтиграфије миокарда је имало 65 (66,3%) испитаника са дијабетесом и 75 (75,0%) испитаника без дијабетеса, што није статистички значајна разлика ($p=0,180$). Ниједан испитаник са уредним налазом перфузије из обе групе није имао срчани догађај.

Асимптоматски испитаници и резултати перфузионе скинтиграфије миокарда

Није било статистички значајне разлике у броју и учесталости асимптоматских испитаника између група ($p=0,798$). Код асимптоматских испитаника није нађена статистички значајна разлика у учесталости категоријалних варијабли, као ни у вриједностима нумеричких варијабли перфузије и функције у односу на присуство дијабетеса. Током периода праћења, срчани догађај се десио код 3 (8,1%) асимптоматска испитаника са дијабетесом, док ниједан (0,0%) асимптоматски испитаник без дијабетеса није имао срчани догађај, што није статистички значајна разлика ($p=0,240$). Кориштењем *Kaplan-Meier*-ових кривих преживљавања без

срчаног догађаја нађено је да код асимтоматских испитаника са и без дијабетеса не постоји статистички значајна разлика у очекиваном времену до настанка срчаног догађаја ($p=0,083$).

Утицај пола на учесталост поремећаја перфузије миокарда и срчаних догађаја код испитаника са дијабетесом

Од испитаника са дијабетесом тип 2 укључених у истраживање мушког пола је било 55 (56,1%), а женског пола је било 43 (43,9%), што није статистички значајна разлика ($p=0,118$). Испитанице са дијабетесом (женски пол) су имале статистички значајно чешће уредну $LVEF$ ($p=0,016$), више вриједности $LVEF$ ($p<0,001$), ниже вриједности EDV ($p<0,001$), ниже вриједности ESV ($p<0,001$) и ниже вриједности SV ($p<0,001$). Мада су мушкарци имали лошије вриједности перфузионих варијабли, није било статистички значајних разлика између двије групе. Срчани догађај код испитаника са дијабетесом имало је 12 (21,8%) мушкараца и 5 (11,6%) жена, што није статистички значајна разлика ($p=0,186$). Кориштењем *Kaplan-Meier*-ових кривих преживљавања без срчаног догађаја код испитаника са дијабетесом, добијено је да не постоји статистички значајна разлика у времену до настанка срчаног догађаја у односу на пол ($p=0,166$),

Резултати истраживања су приказани на прегледан начин. Они су јасно и објективно тумачени, а кандидат је показао објективан и критичан став у процјени резултата, посебно у дијелу који се односи на компарацију са резултатима сличних истраживања. Дискусија резултата показује да је кандидат успио систематично да прикупи и обради, те да на прегледан начин презентује резултате, као и да их на јасан и свеобухватан начин разматра и упореди са постојећим литературним подацима.

Ова дисертација је проширила постојећа знања и дала додатне доказе да перфузиона сцинтиграфија миокарда има велики дијагностички и прогностички значај у евалуацији коронарне артеријске болести посебно код болесника са дијабетесом тип 2. Показано је да је код болесника са дијабетесом тип 2 кумулативна стопа срчаних догађаја већа и вријеме преживљавања без срчаног догађаја краће него код болесника без дијабетеса. Такође, показано је да перфузиона сцинтиграфија миокарда може помоћи у предвиђању настанка срчаних догађаја код болесника са дијабетесом тип 2 и да су најважнији предиктори величина испада перфузије

миокарда у оптерећењу, укупан број бодова у оптерећењу (*summed stress score*) и разлика између укупног броја бодова у оптерећењу и мировању (*summed difference score*).

Резултати ове дисертације дају одговоре на постављени проблем истраживања, али и указују на даље правце истраживања. Један од даљих праваца истраживања ће свакако бити и побољшање стратификације кардиоваскуларног ризика код обољелих од дијабетеса тип 2, као и могући допринос перфузионе скинтиграфије миокарда у остварењу тог циља.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација под називом „Значај перфузионе скинтиграфије миокарда са ^{99m}Tc -*mibi* у прогнози коронарне болести код болесника са *diabetes mellitus* тип 2“ кандидата мр Синише Станковића је урађена према правилима и принципима израде научноистраживачког рада, а резултат је изворног научног и стручног рада кандидата. Истраживање је методолошки добро постављено, те су из тога проистекли валидни резултати на основу којих су донесени јасни закључци. Закључено је да је код болесника са дијабетесом тип 2 кумулативна стопа срчаних догађаја већа, а вријеме преживљавања без срчаног догађаја краће него код болесника без дијабетеса, те да перфузиона скинтиграфија миокарда може помоћи у предвиђању настанка срчаних догађаја у болесника са дијабетесом тип 2 и да су најважнији предиктори величина испада перфузије миокарда у оптерећењу, укупан број бодова у оптерећењу (*summed stress score*) и разлика између укупног броја бодова у оптерећењу и мировању (*summed difference score*).

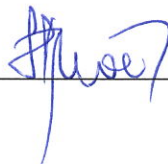
Мишљења смо да резултати и закључци ове докторске дисертације представљају оригиналан допринос науци и струци, јер проширују постојећа знања у нуклеарној медицини и нуклеарној кардиологији везана за примјену перфузионе скинтиграфије миокарда у евалуацији и прогнози коронарне артеријске болести код болесника са дијабетесом тип 2.

Комисија за оцјену урађене докторске дисертације даје позитивну оцјену за докторску дисертацију под називом „Значај перфузионе сцинтиграфије миокарда са $^{99m}\text{Tc-mibi}$ у прогнози коронарне болести код болесника са *diabetes mellitus* тип 2“ кандидата мр Сенише Станковића и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај извјештај и омогуће кандидату да јавно брани докторску дисертацију.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум: 25.11.2021.

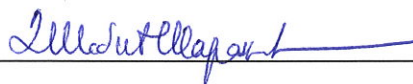
1. Др Звездана Рајковача, редовни професор,
ужа научна област Физиологија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
предсједник



2. Др Вера Артико, редовни професор,
ужа научна област Нуклеарна медицина,
Медицински факултет Универзитета у Београду,
члан



3. Др Драгана Шобић-Шарановић, редовни професор,
ужа научна област Нуклеарна медицина,
Медицински факултет Универзитета у Београду,
члан



4. Др Ненад Понорац, редовни професор,
ужа научна област Физиологија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
резервни члан

