

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2014. godine, broj 4600/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Dijagnosti ki i prognosti ki zna aj tomografske perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni funkcije i perfuzije lijeve komore kod bolesnika sa ishemijskom boleš u srca“**

kandidata Mr sci. dr Ljiljane Boji . Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Dragana Šobi – Šaranovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vera Artiko, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Ana or evi – Diki , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Acc. prof. dr Goran Nikoli , dekan i redovni profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Mr sci. dr Ljiljane Boji pod nazivom **„Dijagnosti ki i prognosti ki zna aj tomografske perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni funkcije i perfuzije lijeve komore kod bolesnika sa ishemijskom boleš u srca“** napisana je na 81 strani i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, radne hipoteze, ciljevi rada, materijal i

metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 18 tabela, 11 grafikona i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenič korišćenih u tekstu.

**UVOD** se sastoji iz četiri dela. U prvom delu su izloženi socio-epidemiološki podaci o ishemijskoj bolesti srca. U drugom poglavlju je detaljno obrađena perfuziona scintigrafija miokarda kao nuklearno medicinska metoda za ispitivanje koronarne bolesti, uključujući i najnovije indikacije za njeno izvođenje, najčešće primenjivane stres testove i najviše korišćene radiofarmake. Posebna pažnja obrađena je na dijagnostički i prognostički značaj same metode, a naročito na potencijani doprinos ranog post-stres protokola (RS) u odnosu na standardni post – stres protokol (SS) kod pacijenata sa suspektnom ili već verifikovanim ishemijskom bolešću u srca (IBS). Opravdanost istraživanja i potencijalne prednosti RS protokola obrazložene su na osnovu do sada objavljenih literaturnih podataka. U trećem delu izložen je dijagnostički značaj i navedeni su dijagnostički kriterijumi dobutamin stres ehokardiografskog ispitivanja u ovoj grupi pacijenata. U četvrtom delu dat je kratak osvrt na invazivnu koronarnu angiografiju kao zlatni standard za detekciju značajne stenozе koronarnih arterija.

**RADNE HIPOTEZE** su jasno izložene. Kao radne hipoteze kandidat je izneo sledeće pretpostavke:

1. Kvalitet ranih post-stres scintigrama se ne razlikuje značajno od standardnih post-stres scintigrama i ne utiče na interpretaciju nalaza i dijagnostičku vrednost testa;
2. Perfuzioni i funkcionalni parametri leve komore (LK) se značajno ne razlikuju između u navedenih protokola;
3. Prisustvo ošamućenog miokarda („stunning“) ili tranzitorne post-ishemijske disfunkcije leve komore se mogu bolje detektovati na ranim post-stres scintigramima u poređenju sa standardnim i predstavljaju dodatan rizik za pojavu neželjenog kardijalnog događaja;

4. RS protokol ima visoku dijagnostičku vrednost u otkrivanju koronarne bolesti i korelira sa rezultatima dobutamin stres ehokardiografskog testiranja u detekciji IBS;
5. Veličina i stepen reverzibilnih perfuzionih defekata kao i parametri funkcije LK dobijeni RS protokolom osim dijagnostičke vrednosti imaju i prognostičku vrednost za razvoj neželjenih kardijalnih događaja.

**CILJEVI RADA** su precizno definisani. Sastoje se u: proceni kvaliteta slika dobijenih RS protokolom u odnosu na slike dobijene standardnim, odloženim post-stres protokolom i poređenju perfuzionih i funkcionalnih parametara LK između ova dva protokola. Posebni ciljevi bili su procena dijagnostičke vrednosti RS protokola u odnosu na koronarnu angiografiju za detekciju abnormalnosti udruženih sa značajnom stenozom koronarnih krvnih sudova (stenozna >70%) i poređenje dijagnostičke vrednosti RS protokola i dobutamin stres ehokardiografskog testiranja za detekciju IBS. Poslednji cilj je bio da se utvrdi koji RS parametri mogu biti prediktori neželjenih srčanih događaja u budućnosti.

U poglavlju **MATERIJAL I METODE** detaljno je prikazan protokol ove prospektivne kohortne studije koja je obuhvatila 63 pacijenta sa suspektnom ili već potvrđenom IBS. Istraživanje je sprovedeno u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, na odjeljenju za Nuklearnu kardiologiju. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: starost iznad 18 godina, normalna ili lako poremećena funkcija LK, sposobnost izvođenja fizičkog testa opterećenja; Duke treadmill skor tokom fizičkog testa opterećenja u opsegu od -10 to +4 (intermedijarni rang).

Protokol ispitivanja odobren je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, a učesnici studije dobijali su uputstvo o studiji u pisanoj formi.

Kod svih pacijenata su uvidom u medicinsku dokumentaciju, laboratorijske analize i detaljnom anamnezom dobijeni podaci o postojenju im faktorima rizika za IBS kao i o prisutnim komorbiditetima. Svim pacijentima je urađen dobutamin stres ehokardiografski test, kao i koronarna angiografija u toku jednog meseca nakon izvođenja „gated” SPECT perfuzione scintigrafije miokarda. Informacije o nastanku novih neželjenih srčanih događaja

dobijane su putem telefonskog intervjua u toku  $26\pm 6$  meseci (opseg 10-39 meseci) nakon izvoenja „gated” SPECT perfuzione scintigrafije miokarda od strane istraživača koji nije bio upoznat sa rezultatima studije. Kardijalni događaji od interesa uključivali su: srčanu smrt, nefatalni infarkt miokarda, hospitalizaciju usled akutnog koronarnog sindroma, perkutanu koronarnu intervenciju (ugradnja „stenta”- PCI) ili ugradnju „by-pass”-a (CABG) najmanje 3 meseca nakon „gated” SPECT ispitivanja.

U ovom poglavlju detaljno je prikazana metodologija izvoenja SPECT perfuzione scintigrafije miokarda (akvizicija podataka, rekonstrukcija i analiza slika), a pojašnjena je i metodologija dobutamin stres ehokardiografskog ispitivanja kao i metodologija koronarne angiografije. Na kraju poglavlja detaljno su iznesene korišćene statističke analize.

**REZULTATI** su pregledno i sistematično prikazani na 20 strana i sadrže 18 tabela i 11 grafikona uz propratni tekst koji pojašnjava sadržaj priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način poredio svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga kandidat je potvrdio radne hipoteze i izneo svoje zaključke koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije. Značajan doprinos ove studije predstavljaju, prema dostupnoj literaturi, nove naučnice koje ukazuju da RS protokol ima veliki dijagnostički i prognostički značaj, slično kao i SS protokol.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** predstavljeni su najznačajniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

Korišćena **LITERATURA** sadrži spisak od 163 bibliografske jedinice iz međunarodnih i domaćih publikacija koje su citirane vankuverskim stilom.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Ovo istraživanje je ukazalo na neke nove rezultate. Pokazano je da je kvalitet slika koje su dobijene RS protokolom sasvim prihvatljiv za kliničku interpretaciju. Naime poređenjem vrednosti H/L odnosa između dva protokola ustanovljeno je da postoji veća subdijafragmalna aktivnost na slikama dobijenim RS protokolom u odnosu na SS protokol, ali je

ta razlika, uprkos statistici koja značajnosti bila mala i klinički značajna, zato što artefakti nisu uticali na kliničku interpretaciju i kvantitativnu procenu rezultata.

Takođe, ovom studijom je potvrđeno da dobijeni rezultati ukazuju na blisku povezanost između globalnih parametara leve komore između RS i SS protokola, izuzev za niže vrednosti post-stresne ejectionne frakcije (EF) na RS skenu u odnosu na rest. Takođe, ovom studijom je pokazano da se kod pacijenata sa normalnom ili lako poremećenom funkcijom LK i intermedijarnim Duke Treadmill skorom oštećenim miokard („stunning”) bolje detektovao primenom RS protokola u odnosu na SS protokol, što ima poseban klinički tj. prognostički značaj imaju i u vidu da su upravo ovi pacijenti pokazali veću stopu novih kardijalnih događaja u budućnosti. Ukratko, rezultati ove studije ukazuju da RS protokol ima komparabilnu dijagnostičku vrednost sa SS protokolom i da se rezultati jednog i drugog mogu praktično naizmenično koristiti. RS se pokazao senzitivnijim u odnosu na SS kada je u pitanju detekcija nestabilnog, oštećenog miokarda, pa možemo reći da su RS i SS protokoli međusobno komplementarni u neinvazivnoj dijagnostici IBS.

Poređenjem rezultata koji su dobijeni primenom RS protokola sa nalazima invazivne koronarne angiografije kao zlatnim standardom za detekciju značajne stenozе koronarnih krvnih sudova, pokazano je da RS ima jako visoku i senzitivnost i specifičnost za detekciju ishemijske bolesti srca. Samim tim potvrđena je velika dijagnostička vrednost RS protokola za detekciju koronarne bolesti.

Ovo istraživanje je pokazalo da se rezultati RS „gated” SPECT perfuzione scintigrafije miokarda i dobutamin stres ehokardiografije visoko i značajno poklapaju. Saopštene su visoke vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti dobutamin stres ehokardiografskog testa za otkrivanje IBS gledano u odnosu na koronarnu angiografiju kao zlatni standard. Takođe, je pokazano da RS protokol i dobutamin stres ehokardiografija imaju visoke i slične vrednosti senzitivnosti i specifičnosti, čime je potvrđena visoka dijagnostička mogućnost oba modaliteta u detekciji IBS.

Na kraju, ovom studijom je dokazano da RS „gated” SPECT osim svoje dijagnostičke ima i jako značajnu prognostičku vrednost, slično kao i SS protokol. Naime, pokazano je da

su RS parametri, uključujući i niže post-stres vrednosti EF u odnosu na rest, veće post-stres vrednosti end-dijastolnog volumena (EDV) u odnosu na rest, i prisustvo izraženijih poremećaja perfuzije (SSS  $\geq 8$ ), bili značajni prediktori srčanih događaja u budućnosti. U skladu sa tim rezultatima, pokazano je da je stopa preživljavanja bila značajno veća kod pacijenata sa manje izraženim poremećajima perfuzije u toku ranog stresa (SSS  $< 8$ ) i višim vrednostima EF nakon RS u odnosu na vrednosti u mirovanju.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati ove studije su pokazali da je kvalitet slika koje su dobijene nakon RS protokola korišćenjem obeleženog sestamibi-ja sasvim prihvatljiv za kliničku interpretaciju, te da statistički značajna razlika u H/L odnosu između u RS i SS protokola nije uticala na kvantitativnu procenu rezultata. Mali broj studija kojima je poremećena sub-dijafragmalna aktivnost između u RS i SS protokola ukazao je na rezultate koje su u suprotnosti sa rezultatima ove doktorske disertacije. Tako su Albutaihi i sar. saopštili da je kod velikog broja pacijenata došlo do opadanja sub-dijafragmalne aktivnosti na kasnim u odnosu na slike ranog post-stres imidžinga, te da se korišćenjem tetrofosmina dobija bolji kontrast između kardijalne i ekstrakardijalne aktivnosti ako se sprovodi odloženo snimanje (Albutaihi I et al., 2010). Ipak, mnogo veći broj literaturnih podataka je u skladu sa rezultatima ovog istraživanja jer ukazuju da je RS protokol u potpunosti primenljiv i da obezbeđuje adekvatnu procenu perfuzionih i funkcionalnih parametara u poređenju sa standardnim, odloženim protokolom (Giorgetti A et al, 2007; Costo S et al, 2007; Guerno S et al, 2007; Philippe L et al, 2011; Pirich C et al, 2014).

Ova studija je ukazala na blisku povezanost kako perfuzionih tako i funkcionalnih parametara LK između RS i SS protokola. Jedina značajna razlika odnosila se na niže vrednosti post-stres EF u odnosu na rest na RS skenu i na veću uestalost poremećaja kontraktilnosti indukovanih stresom koji su bili bolje detektovani RS protokolom u odnosu na SS protokol. Ovo se prvenstveno odnosilo na pojavu "stunning"-a koji je osim visoke povezanosti sa naknadno koronarografski potvrđenom značajnom stenozom koronarnih arterija pokazao i odličnu prognostičku vrednost u smislu većeg nastanka srčanih događaja u budućnosti.

Objavljeno je dosta studija koje uglavnom podržavaju ove rezultate. Dotsbil i saradnici su uporeivali funkcionalne parametre LK (EF, ESV, EDV) izme u ranog i standardnog post-stres protokola. Sli no našim rezultatima nisu saopštili zna ajnu razliku za vrednosti ESV i EDV. U ovom istraživanju se nisu zna ajno razlikovale ni vrednosti EF izme u dva protokola, što predstavlja jedinu razliku u odnosu na naše rezultate (Dotsbil Z et al, 2010). Nedavno sprovedeno istraživanje Barone i sar. je pokazalo da je zna ajno opadanje EF u odnosu na rest karakteristi no za grupu pacijenata kod koji je utvr eno postojanje umerenih do ozbiljnih ishemijskih promena, što nije bio slu aj u grupi pacijenata sa blažim ishemijskim promenama. U svakom slu aju potvr eno je da RS parametri obezbe uju dodatne informacije koje služe za usmeravanje pacijenata na koronarografiju i procedure revaskularizacije (Barone R et al, 2014). Ipak, opadanje vrednosti EF u RS protokolu u odnosu na mir pokazano je brojnim drugim istraživanjima i uglavnom je bilo u korelaciji sa pojavom tranzitornih poreme aja u kontraktilnosti indukovanih stresom, i ukazivalo je na nestabilan miokard, što je u potpunosti bilo u skladu sa rezultatima ovog istraživanja (Chen CC et al, 2012; Hung GU et al, 2005; Hung GU et al, 2006; Lee et al, 2000). Na visoku senzitivnost RS parametara za detekciju IBS ukazale su i druge studije (Fallahi B et al, 2008).

Kona no dijagnosti ki zna aj RS protokola za detekciju IBS definitivno je potvr en pore enjem dobijenih rezultata sa nalazima invazivne koronarne angiografije kao zlatnim standardom za otkrivanje hemodinamske zna ajne stenozе koronarnih arterija, jer je ova studija ukazala na visoke vrednosti senzitivnosti, specifi nosti, negativne i pozitivne prediktivne vrednosti RS protokola. Ovi rezultati su u skladu sa ve im vrom literaturnih podataka kojima je potvr ena visoka dijagnosti ka ta nost SS protokola perfuzione scintigrafije miokarda za otkrivanje ishemijske bolesti srca ( Aboul- Enein FA et al. 2003; Underwood SR et al, 2004; Mossala SM et al, 2009; Nakazato R et al, 2010; De Jong MC, 2012). Mali broj studija je upore ivao dijagnosti ku vrednost RS protokola u odnosu na koronarnu angiografiju, ali su dostupni podaci u skladu sa rezultatima ove disertacije (Falachi B et al, 2014).

Ova studija je potvrdila da dobutamin stres ehokardiografija ima visoku dijagnostičku vrednost za detekciju IBS koja se nije bitno razlikovala u odnosu na RS protokol, što je u skladu sa literaturnim podacima (Elhendy A et al 1998; Verani MS et al, 1999). Međutim, veći broj studija ukazao je na višu specifičnost dobutamin stres ehokardiografije u odnosu na perfuzionu scintigrafiju miokarda, što nije potvrđeno ovim istraživanjem (Samuels B et al, 1995; Patsilnakos SP et al, 1999; Geleijnse ML et al 2007).

Na kraju, ovo istraživanje je ukazalo da su RS parametri, uključujući i niže post-stres vrednosti EF u odnosu na rest, veće post-stres vrednosti EDV u odnosu na rest, i  $SSS \geq 8$ , značajni prediktori srčanih događaja u budućnosti što podržavaju brojni podaci u literaturi (da su RS parametri, uključujući i niže post-stres vrednosti EF u odnosu na rest, veće post-stres vrednosti EDV u odnosu na rest, i  $SSS \geq 8$ , značajni prediktori srčanih događaja u budućnosti (Sharir T et al. 2001; McLaughlin MG et al, 2002; Candell-Riera J et al, 2009; Georgoulas P et al, 2010; Ahlberg AW et al, 2012,).

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Sobic-Saranovic D, Bojic Lj, Petrašinovic Z, Grozdic – Milojevic I, Pavlovic S, Artiko V, Jaksic E, Obradovic V, Dondi M. Diagnostic and prognostic value of gated SPECT MIBI early post-stress imaging in patients with intermediate Duke treadmill score. Clinical Nuclear medicine, 2013 Oct;38(10):784-789. **M 21,IF 2.857**

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Dijagnostički i prognostički značaj tomografske perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni funkcije i perfuzije lijeve komore kod bolesnika sa ishemijskom bolešću u srcu“ mr sc. dr Ljiljane Bojić predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju u rasvetljavanju dijagnostičkog i prognostičkog značaja perfuzione scintigrafije miokarda kod pacijenata sa suspektom ili već verifikovanom IBS. Ovim istraživanjem ukazano je na prednost izvođenja rane post-stres akvizicije u odnosu na standardni, odloženi post-stres protokol. Opisane tranzitorne promene u kontraktilnosti srčanog mišića koje se dešavaju na RS skenu i opisano opadanje EF u odnosu na rest indikativni su za postojanje hemodinamski značajne stenozе koronarnih arterija i imaju osim



dijagnostički i visok prediktivni značaj. Ova disertacija je pokazala da je stopa neželjenih kardijalnih događaja i kod ovih pacijenata, što ima nesumnjiv klinički značaj. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bi uvođenje RS „gated” SPECT protokola u rutinsku primenu, osim navedenog, omogućilo veći i komfor tokom snimanja pacijentima sa suspektom ili poznatom IBS, ali i bolji odnos efektivnost/troškovi kada su u pitanju kardiološko nuklearno-medicinske usluge.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sc. dr Ljiljane Bojić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.12.2014.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vera Artiko

---

Doc. dr Ana Đorđević – Đikić

---

Acc. Prof. dr Goran Nikolić

---

Mentor:

Prof. dr Dragana Šobić - Šaranović

---

