



ИЗВЈЕШТАЈ

за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада¹

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: [Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци]

Датум именовања комисије: [17.06.2025.]

Број одлуке: [18/3.460/25]

Чланови комисије:

- | | | |
|----|---|---------------------|
| 1. | Др Драгић Саша | Доцент |
| | Презиме и име | Звање |
| | Интерна медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | Предсједник |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 2. | Др Палибрк Иван | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Хирургија са анестезиологијом | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Београду | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 3. | Др Момчићевећ Даница | Доцент |
| | Презиме и име | Звање |
| | Интерна медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 4. | Др Драгана Лончар-Стојиљковић | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Анестезиологија са реаниматологијом | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

5.	Др Врањеш Далибор	Доцент	
	Презиме и име	Звање	
	Оториноларингологија		
	Научно поље и ужа научна/умјетничка област		
	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци	Члан	
	Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији	

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ					
Име, име једног родитеља, презиме: Милана, Ђорђе, Станић					
Датум рођења: 10.04.1974.					
Мјесто и држава рођења: Јајце, Босна и Херцеговина					
2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије					
Година уписа:	1992	Година завршетка:	1999	Просјечна оцена током студија:	8,15
Универзитет: Универзитет у Бањој Луци					
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Медицина					
Стечено звање: Доктор медицине					
2.2. Студије другог циклуса или мастер студије					
Година уписа:	2000/01	Година завршетка:		Просјечна оцена током студија:	9,27
Универзитет: Универзитет у Бањој Луци					
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
Назив завршног рада другог циклуса или мастер тезе, датум одбране:					
Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:					
Стечено звање:					
2.3. Студије трећег циклуса					
Година уписа:	2017	Број ECTS бодова остварених до сада:	180	Просјечна оцена током студија:	9,29
Факултет/Академија: Медицински факултет у Бањој Луци					

Студијски програм: Биомедицинске науке		
2.4. Приказ научних и стручних односно умјетничких радова студента²		
Навести појединачне радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.		
Р. б.	Основни подаци о научном раду	Цитатна база
1.	Stanic M,Dragic S,Travar M, Uletilovic S,Mandic-Kovačević N, Kovačević P. The Potential Predictive Role of Oxidative Stress and Antioxidant Parameters Regarding Mortality and the Type of Causative Agent in Sepsis, Cureus. 2024 Nov 11;16(11):e 73456. DOI 10.7759/cureus. 73456	Web of Science Core Collection
2.	Stanić M, Nikić D, Gazdić V. Akutni pankreatitis u trudnoći, Scripta Medica.2016;40(2016.) DOI:10.18575/msrs.sm.e.16.2.5	Web of Science Core Collection
3.	Stanić M, Tomašević T. Sepsa i učestalost sepse respiratornog porijekla u jedinicama intenzivnog liječenja UKC RS. Respiratio 2022;10,11,12(1-2-3):192-196.	Web of Science Core Collection
4.		Изабери ...
5.		Изабери ...
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		☐ ДА ☐ НЕ

3. УВОДНИ ДИО ОЦЕНЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА
Наслов докторске дисертације: „Значај параметара оксидативног стреса, инфламације и ендотелне дисфункције у сепси и њихова улога у диферентовању Грам негативне и Грам позитивне сепсе” Научно поље: Медицинске и здравствене науке Ужа научна област: Интензивна медицина, Хирургија Датум прихватања теме: 12.04.2021. бр. 18/3.233/2021 Датум прихватања извјештаја: ННВ: 14.10.2021 бр. 18/3.609/2021; Сенат: 28.10.2021 бр. 02/04-3.2453-50/21 Садржај дисертације: Докторски рад је написан на 139 стр. и садржи 9 слика и 39 табела. Дискусија је написана на 26 стр. Наведено је 215 референци, више од трећине у посљедњих 5 година, поштујући Ванкуверско правило. Дисертација има 9 поглавља: 1. Увод, 2. Радне хипотезе, 3. Циљеви истраживања, 4. Испитаници и методе рада, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључак, 8. Литература, 9. Биографија.
1. Наслов дисертације / умјетничког рада. 2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област. 3. Датум прихватања теме дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.

² У складу са чланом 34 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

4. Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
5. Садржај дисертације / умјетничког рада уз навођење броја страна.
6. Истаћи основне податке о дисертацији / умјетничком раду: обавезно укључујући обим, број и називе поглавља, број табела, слика, шема, графикана и број литературних навода.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Поглавље **Увод** докторске дисертације је подијељено на четири дијела и то: 1. Сепса, 2. Биомаркери инфламације, 3. Оксидативни стрес и 4. Ендотелна дисфункција.

На Трећем међународном консензусу за сепсу и септички шок (Сепсис 3), усаглашена је нова дефиниција сепсе. Према тој дефиницији, сепса је органска дисфункција опасна по живот услед неадекватног одговора домаћина на инфекцију. Умјесто SIRS критеријума, за дијагнозу сепсе, користи се SOFA скор (енгл. *Sequential Organ Failure Assessment*). Термин „тешка сепса” се више не користи с обзиром да је органска дисфункција неопходна за постављање дијагнозе [1,2]. Сепса је један од најчешћих разлога за пријем у јединицу интензивног лијечења (ЈИЛ) и један од водећих узрока смрти у свијету [3,4]. То је сложен клинички синдром у коме је поремећен одговор домаћина на инфекцију, са појавом двије супротне реакције - проинфламаторне и антиинфламаторне. Милиони људи у свијету сваке године оболе од сепсе, при чему је стопа смртности и даље висока, те се креће око 25% за сепсу и око 50% за септички шок [5,6]. Од виталног је значаја рано препознавање сепсе у првим сатима од њеног настанка, као и предузимање адекватних терапијских мјера (реанимационих мјера). У лијечењу сепсе и септичког шока, у новије вријеме, постигнут је изузетан напредак. Стопа mortalитета постепено је опадала као резултат правовременог давања антибиотика, реанимације течностима и примјене различитих терапија које имају за циљ истовремену подршку више органа и органских система. Међутим, још увијек постоји значајан mortalитет и простор за побољшање. Ово се посебно односи на земље са ниским ресурсима. Побољшање знања о основним терапијским принципима овог изазовног стања од суштинског је значаја за постизање бољих исхода за пацијенте [7,8,9]. За постављање дијагнозе сепсе користе се специфични клинички критеријуми: промјена вриједности SOFA скорa ≥ 2 изнад почетних, а за постављање дијагнозе септичког шока: потреба за вазопресорима ради одржавања средњег артеријског притиска MAP (енгл. *Mean Arterial Pressure*) ≥ 65 mmHg и концентрација лактата у серуму > 2 mmol/L у одсуству хиповолемије [10,11]. Са циљем раног препознавања пацијентата са сумњом на инфекцију, за које постоји вјероватноћа да ће имати лош исход у виду продуженог лијечења у ЈИЛ-у и смрти, развијена је нова, поједностављена метода, названа брза SOFA тј. qSOFA (енгл. *quick SOFA*) који се састоји само од три параметра: тахипнеја - брзина дисања ≥ 22 /мин., хипотензија - систолни притисак < 100 mmHg и промјена менталног стања - Глазгов кома скор (GCS) < 15 (енгл. *Glasgow Coma Scale*). Присуство два или више критеријума треба да подстакну клиничара да додатно евалуира пацијентово стање у смислу присуства инфекције и/или дисфункције органа, да започне или промјени терапију и размотри евентуални премјештај у ЈИЛ [12]. Већина држава у развоју нема могућност адекватне процјене учесталости сепсе, тако да не изненађује податак да не постоје потпуни и прецизни подаци о глобалној инциденци и смртности од ове болести. Студија о глобалном оптерећењу болестима GBD (енгл. *The Global Burden of Diseases Study*), опсервациона епидемиолошка студија, спроведена на свјетском нивоу, једна је од најобухватнијих епидемиолошких студија до данас. Анализа ове студије, објављена у *Lancet*-у 2020. године, дајући најприближнији увид у актуелну епидемиологију сепсе у складу са дефиницијом Сепсис 3 [13]. Када је ријеч о етиологији сепсе у извјештају SOAP студије (енгл. *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*), однос Грам-позитивних (GP) и Грам-негативних (GN) бактерија код септичних пацијентата био је практично изједначен [14]. У ICON студији код пацијентата са сепсом, 70% је имало позитивне културе, при чему GN бактерије преовлађују у односу на GP бактерије и то на сваком континенту. Половина пацијентата са позитивним културама имала је више изолованих микроорганизама [15]. Познавање ових карактеристика је од изузетног значаја, јер директно утиче на избор иницијалне емпиријске антимикробне терапије. У сепси, а поготово у септичком шоку, често се срећемо са повећаном концентрацијом лактата у крви. Да ли је повећана концентрација лактата доминантно посљедица анаеробног метаболизма, односно смањеног снабдијевања ткива кисеоником, или β -адренергичне стимулације услед стреса, и даље је отворено питање чији се одговор тражи, а које

утиче на развој дискусија о постављању клиренса лактата као терапијског циља у почетним фазама лијечења септичког шока. Свакако да је повишена концентрација лактата у крви несумњиво у корелацији са тежином клиничке слике септичног болесника и представља изузетно важан биомаркер тежине болести и предиктор mortalитета [16]. Иако се деценијама трага за идеалним биомаркером сепсе са задовољавајућом дијагностичком осјетљивошћу и специфичношћу, сви до сада познати биомаркери нису у потпуности испунили жељене критеријуме. Главна улога познатих биохемијских биомаркера је у прогнози тешког облика сепсе и септичког шока, као и нежељених компликација и исхода болести као што су: фатални исход сепсе, вријеме лијечења у болници и вријеме и ефикасност употребе антибиотика. Правац промјене концентрације биохемијских биомаркера инфламације и одређивање граничних вриједности омогућавају да се благовремено донесе одлука о начину лијечења и превенцији нежељених исхода [17]. Недавне студије су показале прогностичку улогу IL-6 у предвиђању преживљавања пацијената са сепсом и септичким шоком у року од 48 сати од пријема у ЈИЛ [18]. У студији коју је одобрила Војно-медицинске академије у Београду, установљено је да је концентрација проинфламаторних цитокина значајно виша код GN инфекције у односу на GP инфекцију. Такође, утврђено је да је смртност већа код испитаника са GN инфекцијом [19]. У сепси, инфламаторни цитокини као што су TNF- α , IL-1 и IFN γ , које луче активирани леукоцити, доприносе оштећењу и смрти ендотелних ћелија. Њихов губитак нарушава нормалну функцију ендотела, подстичући прокоагулантно стање и формирање угушака, чиме се ограничава инфламаторно подручје. Када се инфламаторни стимулус елиминише, започиње процес смиривања инфламације и регенерације ткива. Класични знаци инфламације - бол, топлота, црвенило, оток и губитак функције – резултат су међусобне интеракције ендотелних, имунолошких и ткивних ћелија на мјесту инфламације [20].

Оксидативни стрес означава поремећај равнотеже између нивоа прооксиданата и антиоксиданаса, у корист прооксиданата, што потенцијално може довести до оштећења ћелија и ткива. Прооксиданти у ниским или средњим концентрацијама остварују своју физиолошку улогу заштите ћелије од штетних утицаја, као и улогу у унутарћелијској комуникацији. Уколико је концентрација прооксиданата превисока, долази до нарушавања редокс потенцијала ћелије, чиме се испољава њихов штетни ефекат [21]. Међу различитим потенцијалним биомаркерима, хомоцистеин (Hcy) је изазвао посебно интересовање због свог учешћа у оксидативном стресу, ендотелној дисфункцији и инфламацији, односно кључним механизмима у патофизиологији сепсе. Студије које су испитивале везу између нивоа Hcy у плазми и краткорочног mortalитета код пацијената са сепсом дале су недоследне резултате. Док неке студије извјештавају о повезаности између високог нивоа Hcy у плазми и повећаног ризика од смртности, друге то не потврђују [22,23].

У поглављу **Циљеви истраживања** јасно су наведени циљеви истраживања: 1. Утврдити значај праћења клиренса лактата и његовог односа са скоринг системима (qSOFA и SOFA скор) у смислу предиктивног значаја на крајњи исход лијечења; 2. Утврдити да ли се на основу профила раних цитокина IL-6 и TNF- α могу разликовати (Грам-негативне) GN и (Грам-позитивне) GP сепсе те, процијенити њихов значај на крајњи исход лијечења; 3. Утврдити да ли се на основу профила прокалцитонина (PCT) могу разликовати GN и GP сепсе и процијенити његов значај на крајњи исход лијечења; 4. Утврдити да ли се на основу профила параметара оксидативног стреса (TBARS, NO $_2^-$, H $_2$ O $_2$, O $_2^-$, SOD, CAT и GSH), ендотелне дисфункције (vWF), хомоцистеина (Hcy) и витамина B $_{12}$ могу разликовати GN и GP сепсе, те процијенити њихов утицај на крајњи исход лијечења.

У поглављу **Радне хипотезе** јасно су наведене хипотезе истраживања: 1. Клиренс лактата је бољи предиктор смртности код септичних болесника у односу на qSOFA и SOFA скор; 2. Ниво интерлеукина-6 (IL-6), фактор некрозе тумора алфа (TNF- α) и прокалцитонина (PCT) значајно је виши код пацијената са Грам-негативном (GN) сепсом него код пацијената са Грам-позитивном (GP) сепсом; 3. Нивои IL-6, TNF- α и PCT у сепси значајно су виши код пацијената са неповољним исходом лијечења; 4. Вриједности параметара оксидативног стреса (TBARS, NO $_2^-$, H $_2$ O $_2$, O $_2^-$, SOD, CAT и GSH) и ендотелне дисфункције (vWF) се не разликују између пацијената са GP и GN сепсом и немају прогностички значај у односу на смртни исход; 5. Вриједности хомоцистеина (Hcy) и витамина B $_{12}$ се

не разликују између GP и GN септичних пацијената и немају прогностички значај у односу на смртни исход.

Литература:

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762–74.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
3. Bidart JPM, Rosa RG, Bessel M, Pedrotti LG, Goldani LZ. Mortality predictors in patients with suspected sepsis in the emergency department of a tertiary care hospital: a retrospective cohort study. *Int J Emerg Med*. 2024 Jun 17;17(1):74.
4. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin*. 2023 Dec 1;118(2):68–74.
5. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2020 May 19;24(1):239.
6. Rhee C, Klompas M. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? *J Thorac Dis*. 2020 Feb;12(Suppl 1):S89–100.
7. Kovacevic P, Meyer FJ, Gajic O. Challenges, obstacles, and unknowns in implementing principles of modern intensive care medicine in low-resource settings: an insider's perspective. *Intensive Care Med*. 2024 Jan;50(1):141–3.
8. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023 Jan;12(9):3188.
9. Yang Z, Gao Y, Zhao L, Lv X, Du Y. Molecular mechanisms of Sepsis attacking the immune system and solid organs. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 29;11:1429370. doi: 10.3389/fmed.2024.1429370. PMID: 39267971; PMCID: PMC11390691.
10. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775–87.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
12. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016 May;149(5):1117–8.
13. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievian DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
14. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.
15. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018 Mar;44(3):337–44.
16. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018 Jun 1;46(6):997–1000.
17. Kim MH, Choi JH. An Update on Sepsis Biomarkers. *Infect Chemother*. 2020 Mar;52(1):1–18.
18. Vivas MC, Villamarin Guerrero HF, Tascon AJ, Valderrama-Aguirre A. Plasma interleukin-6 levels correlate with survival in patients with bacterial sepsis and septic shock. *Interv Med Appl Sci*. 2021 Aug;11(4):224–30.

19. Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, et al. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep*. 2015 Jun 16;5:11355.
20. Ćurko-Cofek B, Batinac T, Laškarin G, Rakić M, Knežević D, Šustić A, et al. Endotelna disfunkcija u sepsi. *Liječnički Vjesn*. 2023 Nov 20;145(Supp 4):24–34.
21. Sahoo DK, Wong D, Patani A, Paital B, Yadav VK, Patel A, Jergens AE. Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Mar 6;14:1348713. doi: 10.3389/fcimb.2024.1348713. PMID: 38510969; PMCID: PMC10952105.
22. Lu X, Yuan X, Chao Y, Wu X, Liu A. The association of plasma homocysteine levels with short-term mortality in sepsis patients: A meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2025 Mar 7;25(4):786–97.
23. Fan R, Zhang A, Zhong F. Association between Homocysteine Levels and All-cause Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sci Rep*. 2017 Jul 6;7(1):4769.

1. Укратко описати разлоге због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе³.
2. На основу прегледа литературе, сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна о томе да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету).
3. Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања.
4. Навести очекивани научни и практични односно умјетнички допринос дисертације.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Студија је дизајнирана као проспективна, опсервационо-кохортна и обухватала је 87 испитаника којима је дијагностикована сепса према критеријумима Трећег интернационалног консензуса за сепсу и септички шок (Сепсис 3). Истраживање је спроведено у Клиници за анестезију и интензивно лијечење и Клиници интензивне медицине за нехируршке гране у Универзитетском клиничком центру Републике Српске (УКЦ РС) у периоду од јула 2021. до фебруара 2023. године. Прије почетка истраживања прикупљена је документација: сагласност Генералног директора УКЦ РС, сагласност Етичког одбора УКЦ РС Српске (потврда бр. 01-19-181-2\21 од 20.04.2021.), сагласност Етичког одбора за истраживање на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци (увјерење бр. 18\4.12\21 од 01.02.2021. године). Критерији за укључење у студију су: пацијенти који имају потписан информисани пристанак (лични или од стране законског заступника) и пунољетни пацијенти оба пола хоспитализовани у Клиници за анестезију и интензивно лијечење и Клиници интензивне медицине за нехируршке гране УКЦ РС којима је постављена дијагноза сепсе. Критеријуми за неукључење: пацијенти млађи од 18 година, трудноћа и дојење, присуство опекотина, дијагноза панкреатитиса, присуство системских инфламаторних болести и аутоимуних болести, терапија имунсупресивима у тренутку укључивања, пацијенти који примају деривате крви, серопозитивност на SARS-CoV-2 (PCR тест), без обзира на присуство симптома (симптоматска клиничка слика или асимптоматска). Критеријуми за искључење су пацијенти који су првобитно укључени у студију, али су испунили неки од сљедећих критеријума, накнадно су искључени: пацијенти код којих се SOFA скор није повећао за ≥ 2 бода у року од 72 сата од пријема, присуство позитивне хемокултуре без испуњавања дијагностичких критеријума за сепсу, развој инфекције SARS-CoV-2 током трајања истраживања или накнадно утврђена серопозитивност путем PCR теста. Хоспитализованом испитанку који показује знакове инфекције по пријему у ЈИЛ, одређиван је qSOFA скор. Испитаницима чији је qSOFA скор износио 2 или 3 бода, одређиван је SOFA скор свакодневно у наредна 72 сата хоспитализације у ЈИЛ-у, и то до постављања дијагнозе сепсе. Када је акутна промјена у SOFA скору ≥ 2 бода резултат инфекције, испитаницима је дијагностикована сепса. Сви скорови су израчунати коришћењем електронске апликације *MDCalc* (www.mdcalc.com). Унутар испитиване популације, испитаници који испуњавају критеријуме за септички шок додатно су анализирани. Поред иницијалне рехидратације у складу са смјерницама SSC 2016., код свих

³ Хипотезе приказати само за научни докторат.

испитаника су мјерене концентрације лактата у крви и то у пет временских тачака: T₀ – вриједности лактата одмах након постављања дијагнозе сепса, T₃ - три сата, T₆ - шест сати, T₁₂ - дванаест сати и T₂₄ - двадесет четири сата након дијагностиковања сепсе. На основу добијених вриједности лактата рачунат је клиренс лактата према сљедећој формули: (Клиренс лактата (%)) = $\frac{[\text{Лактат } T_0 - \text{Лактат } T_1]}{\text{Лактат } T_0 \times 100}$;

Лактат T₀ представља почетну вриједност лактата, а Лактат T₁ представља накнадну вриједност лактата. На тај начин одређени су клиренси лактата у четири временска интервала: од 0 до 3 часа, од 0 до 6 часова, од 0 до 12 часова и од 0 до 24 часа (Лактат 0h–3h; 0h–6h; 0h–12h; 0h–24h). Добијене вриједности клиренса лактата су поређене са 28-дневним исходом лијечења.

Испитаницима је по постављању дијагнозе сепса узоркована крв за хемокултуру и урин за уринокултуру. Узоркован је BAL (енгл. *bronchoalveolar lavage*) код интубираних и трахеотомираних пацијената. Такође су узорковани брисеви коже и меких ткива, као и пункције сумњиви на инфекцију. Поступак узорковања поновљен је након 24 сата од првог узорковања. Узорци су микробиолошки анализирали у Заводу за микробиологију УКЦ РС и тако смо на основу приспјелих микробиолошких резултата анализирали четири групе септичних пацијената: I група - GP септични испитаници којима је микробиолошким анализом изолована једна или више GP бактерија, II група - GN септични испитаници којима је микробиолошким анализом изолована једна или више GN бактерија, III група - полимикробна група су испитаници код којих су микробиолошким анализом изоловане и GP и GN бактерије, IV група - негативна култура (енгл. *negative culture* - NC) су испитаници код којих нису изоловани патогени микроорганизми. За хемокултуру је кориштен сет бочица за аеробну и анаеробну култивацију (*bioMérieux*, Durham, NC) за инкубацију у аутоматском анализатору за хемокултуре VIRTUO BACT/ALERT (*bioMérieux*, Durham, NC). Узети волумен крви по боцици износио је око 8 mL, а инкубација је извршена у складу са добром лабораторијском праксом, према препорукама произвођача. Катетеризација уретре се изводила увођењем катетера кроз уретрални канал након чишћења подручја како би се избјегла контаминација, и узорковано је 15-30 mL урина. Урин не треба држати на собној температури дуже од 30 минута и треба га чувати на температури фрижидера ако се не пошаље на културу унутар 30 минута од узимања узорка. Микробиолошка анализа узорака из респираторног тракта укључивала је бронхоалвеоларно испирање (енгл. *bronchoalveolar lavage* – BAL). Узорак BAL-а је узет кроз оптички бронхоскоп. Физиолошки раствор у количини од 50-100 mL је убризган кроз систем и одмах аспириран како би се микроорганизми из доњих дисајних путева задржали у аспирираном садржају. Уколико се класични BAL није могао добити, радила се процедура мини-BAL-а (са мање од 50 mL физиолошке отопине). Одабир мјеста узорковања вршио се на основу локације инфилтрата на РТГ или ЦТ снимку. Узорак BAL-а садржавао је најмање 5-10 mL аспирираног садржаја. Сви узорци су транспортовани у кратком периоду (мање од 30 минута) у микробиолошки лабораториј Завода за микробиологију УКЦ РС како би се очувала морфологија леукоцита у узорцима. Из сваког узорка је извршена квантитативна култура уз бојење по Граму. Раст >10⁴ јединица које формирају колоније/mL сматра се позитивним за узорке добијене бронхоалвеоларним испирањем. Током узимања узорака поштовани су сви принципи антисепсе.

На основу приспјелих микробиолошких налаза, утврђен је извор инфекције, а испитаници су према идентификованом извору сврстани у шест група: I група - испитаници код којих је инфекција потекла из крви - хемокултура, II група - испитаници са уринарним трактом као извором инфекције - уринокултура, III група - испитаници код којих је респираторни систем извор инфекције (на основу налаза BAL-а), IV група - испитаници којима је извор инфекције кожа, мека ткива и пункције (група - брис ране/апсцеса), V група - испитаници који имају два или више извора инфекције и VI група - испитаници којима је дијагностикована сепса, али конкретан извор инфекције микробиолошки није потврђен (група - стерилно). Испитаници су на основу налаза хемокултуре класификовани у три групе: GP група - испитаници код којих је хемокултура показала присуство GP бактерија, GN група - испитаници код којих је хемокултура показала присуство GN бактерија, група NC - испитаници којима је хемокултура била стерилна, тј. није било микробиолошког раста.

На пријему су евидентирани демографски подаци (старост и пол) и симптоми болести. За сваког испитаника су регистровани: 28-дневни исход лијечења, дужина лијечења у ЈИЛ-у, дужина трајања механичке вентилације у данима и потреба за вазоактивним лијековима на пријему у ЈИЛ (број пацијената). Одређивани су биомаркери инфламације, оксидативног стреса и ендотелне дисфункције непосредно по постављању дијагнозе сепса (прво узорковање - T₁) и 24 сата након

првог узорковања (друго узорковање - T₂). Мјерени биомаркери инфламације су: леукоцити (WBC), Ц реактивни протеин (CRP), прокалцитонин (PCT), интерлеукин-6 (IL-6), Фактор некрозе тумора алфа (TNF-α), Вон Вилебрандов фактор (vWF), хомоцистеин (Hcy) и витамин B₁₂. Одређивани су параметри оксидативног стреса и то у двије категорије: антиоксиданси - каталаза (CAT), супероксид-дизмутаза (SOD), редуковани глутатион (GSH) и прооксиданти - реактивне супстанце тиобарбитурне киселине (TBARS), водоник-пероксид (H₂O₂), супероксид-анјон-радикал (O₂⁻) и нитрити (NO₂⁻). Параметар ендотелне дисфункције, Вон Вилебрандов фактор (vWF), је мјереан али није статистички обрађиван јер су све измјерене вриједности биле унутар референтног распона, што није указивало на значајне варијације које би захтијевале даљу анализу. Иницијално су планиране анализе азотног монооксида (NO) и сумповодоводоника (H₂S), али нису могле бити изведене из техничких разлога. Мјерени су хомоцистеин (Hcy) и витамин B₁₂. За сваки од наведених параметара израчуната је делта (Δ) вриједност, дефинисана као разлика између вриједности измјерених првог и другог дана узорковања. Позитивна Δ вриједност означава пад концентрације анализираног параметра, док негативна Δ вриједност указује на његов пораст. Здравствено стање испитаника је праћено током 28 дана и то од тренутка укључивања испитаника у студију, након чега је евидентиран крајњи исход лијечења (преживљавање или смртни исход).

Сви кораци у истраживању били су адекватни: при прикупљању демографских података нису кориштени лични подаци испитаника и при узорковању крви поштоване су мјере асепсе. Гасне анализе су рађене на апаратима Siemens RAPIDPoint 500 и GEM Premier 5000 у Клиници за анестезију и интензивно лијечење и Клиници интензивне медицине за нехируршке гране УКЦ РС. У заводу за лабораторијску дијагностику УКЦ РС су урађене анализе крвне слике (*Sysmex* аутоматски хематолошки анализатор), коагулација и хемостаза (*Simens BCX XP System*), те биохемијске анализе (апарат *Alinity*). Анализе које се тичу оксидативног стреса су урађене у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета у Бањој Луци спектрофотометријски (*Shimadzu UV-1800* спектрофотометар). Анализе интерлеукина-6 (IL-6) и фактора некрозе тумора алфа (TNF-α) изведене су у складу са упутствима произвођача ELK Biotechnology CO., Ltd., Denver, CO 80202, САД и урађене су у Заводу за микробиологију УКЦ РС. У оквиру истраживања мјерен је Вон Вилебрандов фактор (vWF), али није статистички обрађиван јер су све измјерене вриједности биле унутар референтног распона, што није указивало на значајне варијације које би захтијевале даљу анализу.

Основу истраживања чини одређивање наведених параметара из венске крви и њихова анализа у односу на формиране групе септичних испитаника. Добијени резултати су статистички упоређени између група испитаника које су формиране на основу: налаза микробиолошких култура (групе: GP, GN, GP/GN и NC), извора сепсе (групе: НК, UK, BAL, брис ране/апсцеса, вишеструки извор инфекције и стерилно), хемокултуре (групе: GP, GN и NC), крајњег исхода лијечења (групе: преживјели и умрли) као и у односу на групе: сепса и септички шок. Анализиране су вриједности лактата и клиренса лактата, који су упоређени између преживјелих и преминулих испитаника, с циљем процјене њиховог прогностичког значаја у односу на крајњи исход лијечења. За процјену утицаја различитих клиничких и лабораторијских параметара на преживљавање септичних пацијената коришћена је мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

Истраживањем су анализирани бројни параметри који се односе на инфламацију, оксидативни стрес и ендотелну дисфункцију. Обим истраживања је довољан за доношење закључака. Ипак, резултате је потребно потврдити у будућим студијама на већем узорку и у више установа.

Прикупљени подаци из истраживања унесени су у табеле у програму Microsoft Excel, након чега је извршена статистичка обрада коришћењем комерцијалног статистичког софтвера *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Statistics 18). Статистичка анализа је обухватала примјену дескриптивних и инференцијалних статистичких метода. Резултати су приказани као средње вриједности (mean) са стандардном девијацијом (SD) и као медијане уз интерквартални распон (IQR) за континуиране варијабле, односно као апсолутни бројеви и проценти за категоријске варијабле. Нормалност расподеле података тестирана је Колмогоров-Смирновљевићевим тестом. Упорјеђивање континуираних варијабли вршено је коришћењем Student-овог t-теста, Mann-Whitney U теста, Kruskal-Wallis теста, ANOVA теста, Tukey HSD теста и Z теста. За анализу категоријских података коришћени су χ² тест (хи-квадрат тест) и Fisher's exact тест. Корелациона анализа за параметарске податке извршена је примјеном Пирсонове корелације. Сprovedена је и мултиваријантна логистичка регресиона анализа ради идентификације предиктора повезаних са смртним исходом. Статистички значај је одређиван

на нивоу значајности од $p < 0,05$. Резултати истраживања приказани су у нумеричком облику и табеларно.

Примјењене методе истраживања су адекватне, тачне и савремене

Статистичка обрада је адекватна.

1. Описати и дати основне карактеристике материјала који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала.
2. Дати кратак увид у примијењени метод истраживања, при чему је важно оцијенити следеће:
 - 2.1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетском оквиру;
 - 2.2. Образложити евентуалне измјене првобитног плана истраживања;
 - 2.3. Да ли је обим истраживања довољан за доношење поузданих закључака или је потребно проширити постојеће или увести нове методе;
 - 2.4. Да ли је статистичка обрада података адекватна, ако је коришћена при обради резултата.

6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ/УМЈЕТНИЧКИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Добијени резултати су јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и при томе је испољено довољно критичности.

У поглављу **Резултати** су приказани резултати истраживања јасно, у текстуалној и табеларној и графичкој форми.

А) Просјечне вриједности демографских и клиничких карактеристика испитаника

Просјечна старост испитаника је била $62,31 \pm 14,69$ година, а радило се углавном о испитаницима мушког пола (60,9%). У актуелном истраживању, најстарији испитаник је имао 87 година и припадао је GP групи, а најмлађи 22 године и припадао је GN групи септичних испитаника. SOFA скор код испитаника кретао се у распону од 2 до 19 бодова. Од укупно 87 испитаника, већина, њих 62 (71,3%) је имало qSOFA скор од 2 бода, док је преосталих 25 (28,7%) испитаника бодовано максималним qSOFA скор 3 бода. У посматраном узорку, 40 испитаника (45,97%) је на пријему у ЈИЛ је користило инотропну подршку. Просјечан број дана проведених на механичкој вентилацији износио је $7,84 \pm 8,89$ дана. Најдужи број дана проведених на механичкој вентилацији био је 62 дана, а најкраћи 2 дана. Просјечна дужина хоспитализације у ЈИЛ-у је трајала $12,97 \pm 14,83$ дана. Септички шок је дијагностикован код 50 (57,5%) испитаника. Од укупног броја испитиваних, 49 (56,3%) испитаника је преживјело, а 38 (43,7%) је преминуло. Анализирајући вриједности лактата, највиша медијана лактата међу преживјелим испитаницима износила је 1,55 mmol/L, а најнижа 0,9 mmol/L. Међу испитаницима са неповољним исходом лијечења, највиша медијана лактата износила је 2,27 mmol/L, а најнижа 1,61 mmol/L.

Б) Испитивани параметри у односу на тип инфекције

Ова студија обухватала је 87 испитаника, који су на основу микробиолошких анализа сврстани у четири групе. I група - Грам-позитивне (GP) бактерије, укључивала је 30 испитаника (34,5%). II група - Грам-негативне (GN) бактерије, укључивала је 35 испитаника (40,2%). III група - мјешовите инфекције и Грам-позитивним и Грам-негативним (GP/GN) бактеријама, укључивала је 3 испитаника (3,4%) и IV група - негативна култура (NC) су испитаници код којих нису изоловани патогени микроорганизми, а чинило ју је 19 испитаника (21,8%). Анализа резултата показала је да је у групи GP/GN било најмање испитаника са дијагнозом септичког шока ($p = 0,001$). Анализом наведених резултата потврђено је постојање статистички значајне разлике између наведених група (GP, GN, GP/GN и NC), и то када је у питању број дана проведених у ЈИЛ-у ($p = 0,045$). *Post hoc* анализом установљено је да су испитанци GN групе статистички значајно дуже боравили у ЈИЛ-у у односу на испитанике из групе NC ($p = 0,005$). У нашем истраживању, анализирајући вриједности IL-6 у односу на тип инфекције, потврђена је статистички значајна разлика у медијани IL-6 првог дана (T_1) ($p = 0,001$) и IL-6 другог дана (T_2) ($p = 0,040$). *Post hoc* анализом потврђена је статистички значајна разлика тако да су вриједности IL-6 првог дана биле веће у GN групи у поређењу са GP групом ($48,94$ насупрот $20,96$; $p = 0,001$). Такође, вриједности IL-6 другог дана биле су статистички значајно веће у GN групи у поређењу са GP групом испитаника ($71,91$ насупрот $51,50$; $p = 0,013$). Поређећи вриједности прооксиданата са испитиваним групама септичних испитаника, класификованих у групе према типу

инфекције (GP, GN, GP/GN и NC), потврђена је статистички значајна разлика у вриједности ΔO_2^- ($p = 0,029$). *Post hoc* анализом потврђено је да су испитанци GN групе имали значајније повећање нивоа O_2^- (ΔO_2^-) у односу на GP ($-0,33$ насупрот 0; $p = 0,034$) и GP/GN групу ($-0,33$ насупрот 1,32; $p = 0,029$). Група испитаника NC имала је значајније повећање нивоа O_2^- (ΔO_2^-) у односу на GP групу ($-0,82$ насупрот 0; $p = 0,041$) и GP/GN групу ($-0,82$ насупрот 1,32; $p = 0,048$). За остале посматране параметре није уочена статистички значајна разлика.

Ц) Испитивани параметри у односу на 28-дневни исход лијечења

Анализом добијених резултата потврђено је да је медијана старосне доби већа у групи умрлих у поређењу са групом преживјелих испитаника (69,50 насупрот 58,50; $p = 0,001$). Медијана вриједност SOFA скорa била је већа у групи умрлих у поређењу са групом преживјелих испитаника (8 насупрот 6; $p = 0,035$). Вриједности медијане IL-6 другог дана су значајно веће у групи умрлих у поређењу са групом преживјелих испитаника (70,48 насупрот 50,43; $p = 0,003$). Поредећи медијане разлике IL-6 између првог и другог дана ($\Delta IL-6$), у нашем истраживању забљежен је значајнији пораст IL-6 у групи умрлих испитаника ($-32,57$ насупрот $-14,45$; $p = 0,012$). За остале посматране параметре није уочена статистички значајна разлика.

Д) Резултати лактата и клиренса лактата у односу на 28-дневни исход лијечења

Поређењем вриједности лактата, измјерених у пет временских тачака (T0, T3, T6, T12 и T24) са 28-дневним исходом лијечења, статистички значајна разлика је потврђена за медијане лактата у четири временске тачке (T3, T6, T12 и T24). Резултати су показали постојање статистички значајне разлике у сљедећим временским тачкама: T3 ($p = 0,016$), T6 ($p = 0,001$), T12 ($p = 0,004$), T24 ($p = 0,000$). Статистички значајна разлика није потврђена за вриједност лактата у тренутку дијагностиковања сепсе (T0) ($p = 0,057$). Поређењем вриједности клиренса лактата у четири временска интервала (0h – 3h; 0h – 6h; 0h – 12h; 0h – 24h) са 28-дневним исходом лијечења, није потврђена статистички значајна разлика.

Е) Резултати испитиваних параметара у односу на групе сепса/септички шок

Резултати су показали да је постојала статистички значајна разлика у медијани SOFA скорa, тако да је виши SOFA скор забиљежен у групи септички шок ($p = 0,000$). Такође, утврђена је статистички значајну разлику у медијани qSOFA скорa, тако да је већи број испитаника са qSOFA скором од 2 бода припадао групи сепса ($p = 0,000$). Статистички значајна разлика утврђена је у стопи преживљавања, поредећи испитанике са сепсом и септичким шоком. Испитаници са септичким шоком имали су већу стопу смртности у поређењу са испитаницима групе сепса ($p = 0,030$). Поређењем вриједности инфламаторних параметара са групама сепса и септички шок, статистички значајна разлика је потврђена за ΔWBC , ΔCRP и PCT измјерен 1. дана (T₁). Дошло се до закључка да је постојала статистички значајна разлика у медијани леукоцитне разлике (ΔWBC), тако да су вриједности WBC више опадале у групи сепса у поређењу са групом септички шок ($p = 0,016$). Резултати су показали да је постојала статистички значајна разлика у средњој вриједности разлике CRP-а (ΔCRP), тако да су вриједности CRP-а више опадале у групи сепса него у групи септички шок ($p = 0,004$). Такође, резултати су показали да је постојала статистички значајна разлика у медијани PCT првог дана, тако да су вриједности PCT-а биле веће у групи септички шок него у групи сепса ($p = 0,035$). Поређењем вриједности прооксиданата у односу на групе сепса и септички шок, утврђена је статистички значајна разлика у вриједности O_2^- првог дана (T₁) тако да је група испитаника са сепсом имала веће вриједности O_2^- у поређењу са групом септички шок ($p = 0,047$). За остале посматране параметре није уочена статистички значајна разлика.

Ф) Резултати испитиваних параметара у односу на изворе инфекције

Резултати истраживања су показали да је постојала статистички значајна разлика између група испитаника формираних на основу различитих извора инфекције и просјечне дужине трајања хоспитализације у ЈИЛ-у ($p = 0,003$). Додатном анализом утврђено је да су испитаници из групе вишеструки извори инфекције значајно дуже боравили у ЈИЛ-у у поређењу са испитаницима из групе NC ($p = 0,010$). Такође, хоспитализација у ЈИЛ-у била је дужа код испитаника из групе вишеструки извори инфекције у поређењу са групом испитаника код којих је извор инфекције био уринокултура ($p = 0,030$). Резултати су показали статистички значајну разлику поредећи тип инфекције (GP и GN

бактерије) са извором инфекције. Инфекције GP бактеријама су чешће присутне код позитивних хемокултура, док су инфекције GN бактеријама чешће присутне код вишеструких извора инфекција и BAL-а ($p = 0,030$). Дошло се и до закључка да је постојала статистички значајна разлика у средњем рангу промјене нивоа витамина B_{12} (ΔB_{12}) ($p = 0,018$). Додатном анализом, утврђено је да су испитаници из групе брис ране/апсцеса имали статистички значајну разлику у средњем рангу промјене вриједности витамина B_{12} између првог и другог дана (ΔB_{12}) у поређењу са: групом NC ($p = 0,013$), групом вишеструки извор инфекције ($p = 0,016$) и групом испитаника код којих је извор инфекције била хемокултура ($p = 0,013$). Такође је утврђено је да су се испитаници из групе BAL статистички значајно разликовали у средњем рангу промјене витамина B_{12} између првог и другог дана (ΔB_{12}) у поређењу са групом NC ($p = 0,026$) и групом хемокултура ($p = 0,023$). Поређењем вриједности антиоксиданаса у односу на изворе инфекције, потврђена је статистички значајна разлика за SOD првог дана и ΔSOD . Дошло се до закључка да је постојала статистички значајна разлика у медијани SOD првог дана (T_1) ($p = 0,006$). Додатном анализом утврђено је да су испитаници из групе брис ране/апсцеса статистички значајно разликовали у средњем рангу SOD у поређењу са групом NC ($p = 0,044$) и у поређењу са групом вишеструки извор инфекције ($p = 0,032$). Такође, потврђено је да су испитаници из групе BAL статистички значајно разликовали у средњем рангу SOD у поређењу са групом NC ($p = 0,015$), групом хемокултура ($p = 0,003$), групом вишеструки извори инфекције ($p = 0,002$) и групом вишеструки извор инфекције ($p = 0,004$). Поређењем вриједности антиоксиданаса у односу на изворе инфекције, потврђена је статистички значајна разлика у медијани ΔSOD ($p = 0,015$). Додатном анализом закључено је да су се испитаници из групе BAL статистички значајно разликовали у средњем рангу разлике SOD између првог и другог дана (ΔSOD) у поређењу са групом NC ($p = 0,015$), групом вишеструки извори инфекције ($p = 0,002$) и групом хемокултура ($p = 0,003$). Такође је потврђено да се група брис ране/апсцеса статистички значајно разликовала у средњем рангу промјене SOD између првог и другог дана (ΔSOD) у поређењу са групом вишеструки извори инфекције ($p = 0,039$). За остале посматране параметре није уочена статистички значајна разлика.

Г) Резултати испитиваних параметара у односу на хемокултуру

Испитаници из групе NC значајно су више користили инотропну подршку у поређењу са GN групом ($p = 0,000$). Слично томе, испитаници из групе NC значајно су више користили инотропну подршку у поређењу са испитаницима из GP групе ($p = 0,000$). Септички шок је био статистички значајно више заступљен у групи NC ($p = 0,000$). Резултати су показали да је постојала статистички значајна разлика између различитих група септичних испитаника анализираних на основу хемокултуре (GP, GN и NC) у средњој вриједности трајања механичке вентилације ($p = 0,014$). Додатном анализом дошло се до закључка да је GN група имала статистички значајно дуже просјечно трајање механичке вентилације у данима у односу на групе GP и NC ($p = 0,014$). На основу резултата, дошло се до закључка да је постојала статистички значајна разлика у просјечном трајању хоспитализације у ЈИЛ-у између септичних испитаника анализираних на основу хемокултуре, тако да је GN група више дана боравила у ЈИЛ-у у поређењу са GP групом ($p = 0,005$). Такође, GN група је дуже боравила у ЈИЛ-у у поређењу са групом NC ($p = 0,010$). Поређењем вриједности инфламаторних параметара у односу на различите групе септичних испитаника, анализираних на основу хемокултуре, потврђена је статистички значајна разлика у вриједности IL-6 првог дана (T_1). Закључено је да је постојала статистички значајна разлика у медијани IL-6 првог дана између групе NC и GP групе ($p = 0,005$). Испитаници GP групе су имали статистички значајно веће вриједности IL-6 у T_1 у поређењу са групом NC. Поређењем вриједности хомоцистеина (Hcy) и витамина B_{12} са различитим групама септичних испитаника, класификованих на основу резултата хемокултуре (НК), потврђена је статистички значајна разлика у вриједностима Hcy првог дана (T_1), као и у разлици нивоа витамина B_{12} (ΔB_{12}). Дошло се до закључка да је постојала статистички значајна разлика у средњем рангу Hcy првог дана ($p = 0,003$). Додатном анализом, утврђено је да су испитаници из GN групе имали веће вриједности Hcy у првом дану, у средњем рангу, у поређењу са групом NC ($p = 0,000$) и GP групом ($p = 0,000$). Такође, дошло се до закључка да је постојала статистички значајна разлика у средњем рангу промјене нивоа витамина B_{12} између првог и другог дана (ΔB_{12}) ($p = 0,017$). Утврђено је да су се испитаници из GP групе статистички значајно разликовали у средњем рангу промјене нивоа витамина B_{12} између првог и другог дана у поређењу са групом NC ($p = 0,029$). Такође, GP група је показала статистички значајну

разлику у средњем рангу промјене витамина B₁₂ између првог и другог дана (ΔB_{12}) у поређењу са групом NC ($p = 0,030$). За остале посматране параметре није уочена статистички значајна разлика.

X) Резултати мултиваријантне логистичке регресионе анализе за прогнозу преживљавања

За процјену утицаја различитих клиничких и лабораторијских параметара на преживљавање септичних пацијената коришћена је мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Модел је садржао 10 варијабли (SOFA и qSOFA скор, старост испитаника, вриједности лактата у T0, T3, T6, T12 и T24, IL-6 у T1 и IL-6 у T2). Лактат у T6 имао је најјачи предиктивни значај, са негативним и статистички значајним регресионим коефицијентом ($B = -0,142$; $p = 0,025$), што указује да су виши нивои лактата у овом временском интервалу повезани са смањеном вјероватноћом преживљавања. Старосна доб испитаника, такође, показује статистички значајну вриједност у предвиђању смртог исхода. Негативан и статистички значајан коефицијент ($B = -0,008$; $p = 0,027$) указује да је виша старосна доб повезана са смањеном шансом за преживљавање септичних испитаника. Лактат измјерен 24 часа након постављања дијагнозе сепсе (T24) имао је такође негативан коефицијент и био је близу прага статистичке значајности ($B = -0,108$; $p = 0,062$). SOFA скор ($B = 0,002$, $p = 0,936$), qSOFA скор ($B = -0,178$, $p = 0,156$), T0 ($B = 0,009$; $p = 0,819$), T3 ($B = 0,030$, $p = 0,602$), T12 ($B = 0,094$, $p = 0,179$), IL-6 први дан ($B = 0,001$, $p = 0,453$) и IL-6 други дан ($B = -0,001$, $p = 0,325$) немају статистички значајну вриједност у предвиђању смртог исхода код септичних испитаника.

У дијелу **Дискусија** тумачени су резултати добијених анализа и упоређивани са резултатима других аутора на исту или сличну тему. Такође, у дијелу Дискусија јасно се види критичност кандидата, јер су наведени и недостаци истраживања који су потенцијално могли утицати на добијене резултате.

На основу постављених циљева истраживања и добијених резултата изведени су сљедећи закључци:

1. Концентрација лактата мјерена шест сати након дијагностиковања сепсе (T6) представља значајан и независан предиктор смртог исхода, док скоринг системи SOFA и qSOFA, као и клиренс лактата, нису показали предиктивни значај у овом истраживању.
2. Профил IL-6 показао је статистички значајне разлике између Грам-негативне (GN) и Грам-позитивне (GP) сепсе, при чему су вриједности IL-6 биле значајно више у групи GN сепсе. Насупрот томе, TNF- α није показао статистички значајне разлике између GN и GP сепсе. Вриједности IL-6 другог дана биле су статистички значајно више код пацијената које нису преживјели у поређењу са онима који су преживјели. Поред тога, у групи умрлих, забиљежен је значајан пораст нивоа IL-6 ($\Delta IL-6$), што указује на важност праћења динамике IL-6 као потенцијалног прогностичког маркера исхода код сепсе. TNF- α није имао прогностички значај у праћењу крајњег исхода лијечења септичних испитаника.
3. Испитивањем концентрације прокалцитонина утврђено је да овај параметар није релевантан за разликовање Грам-негативне и Грам-позитивне сепсе. Такође, концентрација PCT није показала значај у предвиђању исхода лијечења септичних пацијената. Ови резултати указују да PCT није поуздан биомаркер за разликовање типа сепсе нити за прогнозу крајњег исхода лијечења.
4. GN група септичних пацијената показала је статистички значајно већи пораст нивоа супероксид анјона (ΔO_2^-) у GN у односу на GP групу. Остали параметри оксидативног стреса, ендотелне дисфункције, хомоцистеина и витамина B₁₂ нису показали значајне разлике између GN и GP сепсе, нити су имали утицај на крајњи исход лијечења. Динамика нивоа O_2^- може представљати потенцијални биомаркер за разликовање типа сепсе, док остали параметри нису били корисни ни у разликовању GN и GP сепсе ни у предвиђању крајњег исхода лијечења.

Ово истраживање представља значајан научни допринос области интензивне медицине, са фокусом на савремене изазове у дијагностици и прогнози сепсе. Ради се о првом истраживању овог типа у

УКЦ РС, које допуњује постојећа сазнања о патофизиолошким механизмима и прогностичким факторима сепсе кроз мултидисциплинарни приступ. Интеграцијом клиничких, лабораторијских и микробиолошких резултата, омогућено је боље разумијевање сложене патофизиологије сепсе, што може допринијети развоју поузданијих алата за стратификацију пацијената и прецизнију клиничку процјену тежине болести у раној фази. Посебан научни допринос огледа се у идентификацији интерлеукина-6 (IL-6) као потенцијалног биомаркера за разликовање Грам-негативне (GN) и Грам-позитивне (GP) сепсе. Значајан пораст Δ IL-6 код умрлих пацијената указује на његов прогностички значај за исход лијечења. Праћење овог параметра у раној фази сепсе може омогућити адекватније планирање антимикробне, имуно-модулаторне и друге терапије. Такође, анализа динамике лактата је показала да лактат у шестом сату (Т6) након постављања дијагнозе сепса представља независан предиктор смртог исхода. Насупрот томе, клиренс лактата, као и SOFA и qSOFA скор, нису показали предиктивни значај. Значајна повезаност старосне доби са смртним исходом додатно наглашава улогу демографских фактора у предикцији преживљавања септичних пацијената. Значај овог истраживања огледа се и у свеобухватној анализи параметара оксидативног стреса (TBARS, NO_2^- , H_2O_2 , O_2^- , SOD, CAT, GSH), као и метаболичких маркера (хомоцистеин и витамин B_{12}), у популацији септичних пацијената у ЈИЛ-у, што је до сада ријетко приказивано у литератури. Интеграцијом клиничких, лабораторијских и микробиолошких података, истраживање је допринијело развоју ширег и комплекснијег увида у сепсу. Добијени резултати представљају важну основу за будућа истраживања усмјерена ка развоју поузданих дијагностичких и прогностичких модела код пацијената са сепсом. |

1. Укратко навести резултате до којих је студент дошао.
2. Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и да ли је студент при томе испољавао довољно критичности.
3. Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, те да ли указују на нове правце истраживања.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација др Милане Станић под називом "Значај параметара оксидативног стреса, инфламације и ендотелне дисфункције у сепси и њихова улога у диферентовању Грам негативне и Грам позитивне сепсе" је урађена према одобреној пријави, принципима израде научно-истраживачког рада, те представља оргинално и самостално дјело докторанта.

Анализа биомаркера показала је да се Грам-негативна сепса одликује значајно вишим вриједностима IL-6 у раној фази болести, као и израженијим порастом нивоа супероксид-анјон радикала у односу на Грам-позитивну сепсу. Ове разлике указују на различите патофизиолошке механизме и инфламаторне одговоре у зависности од типа узрочника, што има директан утицај на терапијски приступ и прогнозу. Препознавање специфичних маркера за Грам-негативну и Грам-позитивну сепсу омогућава прецизнију дијагнозу и прилагођавање антибактеријске и имуномодулаторне терапије, чиме се доприноси побољшању исхода лијечења пацијената. Потврђена је значајна улога лактата као прогностичког параметра, нарочито вриједности измјерене шест сати након постављања дијагнозе, као и старосне доби као важног демографског фактора у предикцији 28-дневног исхода лијечења. Свеобухватна студија параметара оксидативног стреса и метаболичких маркера (хомоцистеин и витамин B₁₂) доприноси ширем разумијевању физиолошких промјена код септичних пацијената и представља основу за развој нових дијагностичких и терапијских приступа. Ови резултати имају значајну клиничку примјену и представљају снажан темељ за даља истраживања у циљу унапријеђења прогнозе и лијечења сепсе.

Комисија је на основу укупне оцјене докторске дисертације једногласно дала позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом „Значај параметара оксидативног стреса, инфламације и ендотелне дисфункције у сепси и њихова улога у диферентовању Грам негативне и Грам позитивне сепсе" др Милане Станић и предлаже Научном-наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци да прихвати овај извјештај и омогући кандидату јавну одбрану докторске дисертације пред Комисијом у истом саставу.

1. Навести најзначајније чињенице које указују на научни/уметнички допринос дисертације.
2. На основу укупне оцјене дисертације, комисија предлаже:
 - да се дисертација / умјетнички рад прихвати, а студенту одобри одбрана,
 - да се дисертација / умјетнички рад враћа студенту на дораду (да се допуни или измијени) или
 - да се дисертација / умјетнички рад одбија.

Мјесто и датум: Бања Лука, 7. 7. 2025. године

Др Саша Драгић, с.р. доцент, ужа научна област
Интерна медицина, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци; Предсједник
Предсједник комисије

Др Иван Палибрк, с.р. ванредни професор, ужа
научна област Хирургија са анестезиологијом,
Медицински факултет Универзитета у Београду;
Члан

Др Даница Момчичевић, с.р. доцент, ужа научна
област Интерна медицина, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци; Члан
Члан

Др Драгана Лончар-Стојиљковић, с.р. ванредни
професор, ужа научна област Анестезиологија са
реаниматологијом, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци; Члан
Члан

Др Далибор Врањеш, с.р. доцент, Ужа научна
област Оториноларингологија, Медицински
факултет Универзитета у Бањој Луци; Члан
Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
2. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о прихватању извјештаја комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
3. Извјештај комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану – Образац 3;
4. Докторска дисертација у ПДФ формату;
5. Увјерење продекана за научноистраживачки рад и развој о провјери оригиналности докторске дисертације путем званичног софтвера за откривање плагијаризма;
6. Изјава о ауторству;
7. Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију / докторски умјетнички рад учини јавно доступним;
8. Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације / докторског умјетничког рада.