



Примљено: 4.11.2021.		
Орг. јед.	Број	Прилог
	18 / 4.21 / 21	

ИЗВЈЕШТАЈ
о оијени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Naučno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senat Univerziteta u Banjoj Luci

Датум именовања комисије: 14.10.2021. године

Број одлуке: Naučno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta, број 18/3.607/2021;

Senat Univerziteta, број 02/04-3.2453-43/21 од 28.10.2021.

Састав комисије:

1.	Miloš Stojiljković	Redovni profesor	Farmakologija i toksikologija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		Predsjednik
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2.	Dr Dragana Lončar-Stojiljković	Vanredni profesor	Anestezijologija i reanimatologija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		Član
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3.	Dr Jovan Matijašević	Vanredni profesor	Interna medicina, intenzivna medicina
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu		Član
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

4.	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
5.	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Milka (Makso) Jandrić
2. Датум рођења: 23.03.1984. god. Мјесто и држава рођења: Jajce, BiH

II.1 Основне студије

Година уписа: 2003. Година завршетка: 2009. Просјечна оцјена током студија: 8.30

Универзитет: Univerzitet u Banja Luci

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: Medicina

Звање: Doktor medicine

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Звање:

Научна област:

Наслов завршног рада:

II.3 Докторске студије

Година уписа: 2018/19

Факултет/и: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Студијски програм: Biomedicinske nauke

Број ЕЦТС до сада остварених: 120 Просјечна оцјена током студија: 9.06

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	Kovacevic P, Jandric M , Kovacevic T, Momcicevic D, Zlojutro B, Baric G, Dragic S. Impact of Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness on Treatment of Critically Ill Septic Patients in a Low-Resource Medical Intensive Care Unit. <i>Microb Drug Resist.</i> 2021;27(9):1203–6.	Orginalni članak u naučnom časopisu
Kratak opis sadrzine:		
Liječenje sepse i septičnog šoka je veliki izazov u jedinicama intenzivnog liječenja širom svijeta, ali posebno u nerazvijenim zemljama. Uvođenje ček-liste za rano prepoznavanje i liječenje akutne bolesti (CERTAIN) i korištenje u svakodnevnom radu doprinosi poboljšanju liječenja kritično oboljelih pacijenata. Kroz rad su upoređene dvije grupe septičnih pacijenata koji su liječeni u Jedinici intenzivne medicine za nehirurške grane(jedna grupa prije uvođenja CERTAIN ček-liste u svakodnevni rad, a druga grupa nakon uvođenja t.j. implementacije CERTAIN ček-liste). Analiza je pokazala da su se dužina trajanja mehaničke ventilacije, antibiotske terapije, korištenje centralnog venskog katetera, dužina liječenja u jedinici intenzivnog liječenja i incidenca nozokomijalnih infekcija tokom liječenja septičnih pacijenata smanjili nakon uvođenja CERTAIN ček-liste u svakodnevni rad, međutim bez statističke značajnosti. Starosna i polna struktura pacijenata, potreba za mehaničkom ventilacijom i potreba za terapijom vazopresorima su bile slične prije i nakon implementacije CERTAIN ček-liste u svakodnevni rad.		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО		

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Kovacevic P, Matijasevic J, Dragic S, Zlojutro B, Gavrilovic S, Jandric M , et al. Characteristics and outcomes of critically ill patients with influenza A (H1N1) in the Western Balkans during the 2019 post-pandemic season. <i>Indian J Med Microbiol.</i> 2020;38(3 & 4):415–20.	Оригинални чланак у научном часопису
Kratak opis sadrzine:		
Rad se bavi analizom kritično oboljelih pacijenata sa influencom A (H1N1) u smislu analize karakteristike pacijenata i ishoda liječenja. Riječ je o retrospektivnom istraživanju, gdje su analizirani podaci 89 pacijenata sa pneumonijom H1N1 koji su liječeni u dvije univerzitetske bolnice u periodu 01.01.-31.03.2019. godine. Rezultati analize su pokazali da su ovi pacijenti kao komorbiditeta najčešće imali neku od kardiovaskularnih bolesti (49.4%) i dijabetes (23.6%), da je trećina pacijenata bila gojazna (34.8%), da su svi imali neki stepen akutnog respiratornog distres sindroma (100%), a njih 44% je imalo multiorgansku disfunkciju. Prosječna dužina mehaničke ventilacije je bila 9 dana, a mortalitet je bio 44%. Što se tiče mehaničke ventilacije, većina pacijenata je bila intubirana i mehanički ventilirana (93%), 13% je trebalo vv-ECMO, dok je 40% pacijenata zbog bubrežne insuficijencije trebalo neku od metoda		

kontinuirane hemodijalize.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Sakusic A, Markotic D, Dong Y, Festic E, Krajinovic V, Todorovic Z, Sustic A, Milivojevic N, Jandric M , Gavrilovic S, Niven A, Kovacevic P, Gajic O. Rapid, multimodal, critical care knowledge-sharing platform for COVID-19 pandemics. <i>Bosn J Basic Med Sci.</i> 2021;21(1):93–7.	Оригинални чланак у научном часопису

Kratak opis sadrzine:

Tokom pandemije COVID-19 zdravstveni sistemi cijelog svijeta, pogotovo u jedinicima intenzivnog liječenja, su se susreli sa velikim problemom u smislu neiskustva i pojave mnogobrojnih informacija. Da bi se objezbjedila dostupnost informacija koja se tiče liječenja kritično oboljelih pacijenata, uz podršku Svjetske zdravstvene organizacije, je osmišljena tele-edukacija kao način učenja i razmjene znanja o liječenju kritično oboljelih pacijenata od COVID-19. Tokom perioda od mart-maj 2020. godine je održavana sedmična, jednočasovna, interaktivna on-line edukacija (koristeći YouTube™) koju su vodili ekspekti intenzivne medicine iz Mejo klinike (Mayo Clinic) iz Ročestera i Džeksonvila u SAD i podršku lokalnih eksperata iz jedinica jugoistočne evrope iz različitih oblasti. Edukacija je podržana i kreiranjem grupe preko platforme Viber, omogućavajući dodatno stalnu razmjenu znanja. Na kraju su edukacije učesnici su ispunili upitnik, a rezultati ankete su pokazali da su učesnici edukacije bili zadovoljni.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Dragić S, Kovačević P, Momčićević D, Zlojutro B, Jandrić M , Ivanišević V. Ventriculitis caused by multidrug-resistant bacteria critically ill patient with acute brain injury-1 st International Symposium Neurocritical care medicine.114-123	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине:

Raširena upotreba različitih uređaja u dijagnostici ili liječenju kritično oboljelih neuroloških pacijenata dovela je do češće pojave nove grupe meningitisa i ventrikulitisa uzrokovanih rezistentnim Gram negativnim bakterijama ili stafilokokama. U literaturi je označen kao intrahospitalni, *health care-associated*, meningitis i ventriculitis. U našoj kliničkoj praksi (u zemljama s ograničenim resursima) još uvijek nemamo zadovoljavajući nivo iskustva niti u primjeni ovih dijagnostičkih i terapijskih alata, niti u rješavanju komplikacija koje proizlaze iz njihove upotrebe. Međutim, imali smo pozitivne rezultate uz pomoć postojećih smjernica i savjeta kolega iz regije (kroz model video konsultacija), istovremeno poštujući i druge faktore koji odražavaju naše radno okruženje.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Dragic S, Momcicevic D, Zlojutro B, Jandric M , Kovacevic T, Djajić V, Gajić A, Talić G, Kovacevic P. Serum levels of nitric oxide and endothelin-1 in vasculopathy managed with hyperbaric oxygen therapy. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;75(2):233-241. doi: 10.3233/CH-190796. PMID: 32116239.	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине:

Uloge azotnog oksida (NO) i endotelina-1 (ET-1) u lokalnoj regulaciji protoka krvi u fiziološkim uslovima su važne i dobro poznate, dok su podaci o njihovim efektima i interakcijama u uslovima hiperbarične hiperoksije još uvek nedovoljni i nekonzistentni. Studija je formulisana kao prospektivno opservaciono istraživanje koje je obuhvatilo pacijente koji su podvrgnuti terapiji hiperbaričnim kiseonikom (HBOT) u skladu sa postojećim terapijskim protokolom za periferne arterijske bolesti (PAD) tokom vremenskog perioda od šest mjeseci, između januara i jula 2016. godine. Klinička faza PAD prema Fontain je uzet u obzir, kao i faktori rizika, demografske, antropometrijske i kliničke karakteristike ispitivanih pacijenata. Studija je obuhvatila 64 pacijenta prosječne starosti (\pm Sd) $60,2 \pm 12,7$ godina, od kojih je 28 bilo ženskog spola. Razine NO u serumu pacijenata u svim posmatrаним категорijама prije i nakon HBOT nisu se značajno razlikovale, osim PAD stadija II (NO prije HBOT $21,9 \pm 9,6$ u odnosu na NO nakon HBOT $26,2 \pm 12,1$ ($p = 0,04$)). Suprotno tome, u svih ispitivanih pacijenata nivo ET-1 značajno se povećao nakon HBOT (ET-1 prije HBOT $4,2 \pm 11,6$ u odnosu na ET-1 nakon $18,3 \pm 21,0$ ($p < 0,001$)). Liječenje PAD-a pomoću HBOT-a dovodi do prevlasti vazokonstriktornih efekata vjerovatno uzrokovanih povišenjem koncentracije ET-1 u serumu, dok se drugi faktori kao što su vrijeme izlaganja hiperbaričnim uslovima, aktivacija molekula antioksidansa i priliv drugih ometajućih supstanci moraju uzeti u obzir u tumačenje efekata molekula NO.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Vidović J, Kovačević P, Zeljković S, Jandrić M , Momčičević D, i saradnici. Plućna hipertenzija u Jedinici intenzivne medicine- prikaz slučaja. Časopis udruženja pulmologa Republike Srbije 2011; 1:83-86	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине:

Plućna hipertenzija je hemodinamsko patofiziološko stanje definisano kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska preko 25 mmHg u mirovanju mjereno kateterizacijom desnog srca. U uznapredovalom stadijumu plućna hipertenzija dovodi do respiratorne i hemodinamske insuficijencije, kada odgovor na raspoložive terapijske procedure nije zadovoljavajući. U radu je prikazana 48-godišnja bolesnica koja je hospitalizovana u Kliniku intenzivne medicine, da bi se naknadno postavila dijagnoza plućne hipertenzije.

Prikazani su dijagnostički i terapijski pristup ovakvom pacijentu. Bolesnica je premještena nakon 17 dana liječenja u Intenzivnoj u Kliniku za plućne bolesti.

Rad припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Dragic S, Kovacevic P, Momcicevic D, Cavka J, Kovacevic T, Aleksic A, Jandric M , Zljutro B, Djajić V. Multiple organ dysfunction caused by a foreign body in the esophagus. Rev Bras Ter Intensiva. 2019 Oct-Dec;31(4):582-585. doi: 10.5935/0103-507X.20190075. PMID: 31967235; PMCID: PMC7008999.	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине:

Prikazan slučaj 71-godišnjeg pacijenta koji je primljen u nehirurušku intenzivnu njegu u stanju višestruke disfunkcije organa. Nakon četvrtog dana primjene svih potrebnih mjera za održavanje vitalnih funkcija (stimulacija vazopresora, mehanička ventilacija, kontinuirano liječenje dijalizom, antibiotska terapija širokog spektra i druge mjere podrške), nespecifični heteroanamnestički podaci otkrili su da je pacijent imao stalnih poteškoća s gutanjem tekućine i hrane nekoliko dana prije prijema u bolnicu. Nakon dodatnih radioloških i endoskopskih dijagnostičkih postupaka, otkriveno je strano tijelo; čelična žica dužine približno 6 cm i savijena na pola ušla je u jednjak, sa projekcijom u sedmom vratnom pršljenu. Uspjeli smo endoskopski evakuisati strano tijelo bez dodatnih komplikacija i stabilizovali smo pacijenta primjenom dodatnih terapijskih mjera koje su bile indikovane u skladu sa stanjem pacijenta.

Rad припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Kovačević P, Vidović J, Jandrić M , Momčičević D, Dragić S, i sardnici. Akutni respiratorni distres sindrom kao komplikacija aspiracione pneumonije kod trudnice. Dodatak časopisu udruženja pulmologa Republike Srbije 2012; 2(1-2): 11-16.	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине:

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) se definiše kao akutna respiratorna insuficijencija različite etiologije praćena nekardijalnim edemom pluća, progresivnom hipoksemijom i difuznim infiltratima i konsolidacijom plućnog parenhima. Jedan od etioloških faktora za razvoja ARDS-a je aspiracija želudačnog sadržaja. U radu je opisan slučaj 19-godišnje trudnice, u osmom lunarnom mjesecu trudnoće, kod koje se ARDS razvio nakon aspiracije povraćenog sadržaja u postoperativnom periodu (repozicija vodenjaka uz postavljenje serklaža). Prikazan je dijagnostički i terapijski pristup ovoj vrsti pacijenata, kao i komplikacija koja je nastala tokom liječenja (sepsa). Četvrtog dana liječenja je urađena sekcija. Bolesnica je oporavljena premještena u Kliniku za ginekologiju 11. dana liječenja.

<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>		<input checked="" type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ	<input type="checkbox"/> ДЈЕЛИМИЧНО
--	--	--	-----------------------------	-------------------------------------

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Milošević B, Đilas M, Momčičević D, Jandrić M. Hemoptoa nejasne etiologije. Respiratio. 2018; 8:201-2.	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине:
Hemoptizije podrazumjevaju iskašljavanje krvi iz pluća i/ili traheobronhalsnog stabla. Pojam hemoptoa označava masivne hemoptizije, tj iskašljavanje velike količine krvi: >600 mL za 24h ili >100 mL za 1h. Uzroci hemoptizija su različiti, a mogu se svrstati u nekoliko grupa: porjekla pluća i traheobronhalsnog stabla, hematološki poremećaji, imunološka oboljenja, kardiovaskularni poremećaji. Čak 5-20% hemoptizija ostaje nerazjašnjene etiologije i označava se kriptogenim. U radu je prikazana pacijentica dobi 44 godine sa hemoptoama nerazjašnjene etiologije. Pacijentica je tretirana konzervativno sa pozitivnim ishodom- prestankom krvarenja.

<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>		<input checked="" type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ	<input type="checkbox"/> ДЈЕЛИМИЧНО
Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија		
10.	Ivanišević V, Miškić M, Kovačević P, Jandrić M , Dragić S. Ishod liječenja teške kraniocerebralne povrede. Respiratio. 2018; 8:113-9.		Оригинални чланак у научном часопису	

Кратак опис садржине:
Teška kraniocerebralna povreda, bez obzira na dostignuća savremene medicine, danas predstavlja jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, posebno u mlađim dobnim skupinama radno sposobnog stanovništva. Cilj rada je bio da se utvrdi preživljavanje pacijenata liječenih u Službi za neurohirurgiju Univerzitetkog kliničkog centra Republike Srbije koji su zadobili tešku kraniocerebralnu traumu, te napraviti korelaciju sa Glasgow coma scorom (GCS) i pozitivnim nalazom kompjuterizovane tomografije. Rad prikazuje retrospektivnu studiju, gdje su podaci prikupljeni iz medicinske arhive. Pokazano je da niži GCS korelira sa lošim ishodom, dok nalaz CT-a ne korelira sa ishodom liječenja.

<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>	<input checked="" type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ	<input type="checkbox"/> ДЈЕЛИМИЧНО
--	--	-----------------------------	-------------------------------------

Да ли кандидат испуњава услове? ДА НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Ментор:

Prof. dr Peđa Kovačević

Rođen je 16. marta 1973. godine, u Jajcu (Bosna i Hercegovina). Diplomirao je 1999. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu. 2002. godine obranio je magistarski rad pod naslovom: "Učinci hemodijalize na respiratornu funkciju". 2006. godine položio je specijalistički ispit iz pneumoftiziologije i stekao zvanje specijalista pneumoftiziolog. 2006. godine je obranio doktorsku disertaciju pod naslovom: "Utjecaj uremije i različitim dijaliznim režima na fiziologiju disanja i aktivnost vazoaktivnih enzima", a 2007. godine izabran je za docenta. Od 2009. godine instruktor je fundamentalne podrške za kritičnu njegu (FCCS), sertificirano od strane Američkog udruženja za intenzivnu njegu. 2016. godine je položio subspecijalistički ispit iz intenzivne njegе i stekao zvanje subspecijalista intenzivne njegе. Godine 2018. izabran je za vanrednog profesora. Od 2014. godine na čelu je Klinike za intenzivnu medicinu za nehirurške grane UKC RS. Vanredni je profesor na Katedri za fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Коментор:

Prof.dr Ranko Škrbić

Rođen je 10.04.1961. godine u Banjoj Luci. Diplomirao je 1986. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci i stekao zvanje doktora medicine. Magistirao je 1991. godine pri Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Zagrebu, odbranio je magistarski rad pod naslovom "Uticaj endotoksina E. coli na urinarnu ekskreciju kalikreina kod pacova" i stekao zvanje Magistar biomedicinskih nauka. Zvanje doktora nauka je stekao 1994. godine pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, odbranio je doktorsku disertaciju pod naslovom „Prisustvo adrenergičkih, serotoninergičkih, holinergičkih i VIP receptora u lingvalnim arterijama psa i majmuna“ i stekao zvanje doktor medicinskih nauka. Specijalističku diplomu iz oblasti klinička farmakologija je stekao 1999. godine pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu i stekao zvanje Specijalista kliničke farmakologije. Autor je i koautor mnogobrojnih objavljenih i citiranih radova iz oblasti farmakologije, toksikologije i kliničke farmakologije. Redovni je profesor farmakologije, toksikologije i kliničke farmakologije od 1999. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci. Tokom bogate karijere je imao mnogobrojne značajne profesionalne angažmane, a od 2016. godine je dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Vukoja M, Dong Y, Adhikari NKJ, Schultz MJ, Arabi YM, Martin-Loeches I, Hache M, Gavrilovic S, Kashyap R, Gajic O; Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness and Injury (CERTAIN) Investigators of the SCCM Discovery Network and Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness and Injury (CERTAIN) Investigators. Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness and Injury: An Exploratory Multicenter International Quality-Improvement Study in the ICUs With Variable Resources. Crit Care Med. 2021 Jun 1;49(6):e598-e612. doi: 10.1097/CCM.0000000000004937.
2.	Kovacevic P , Jandric M, Kovacevic T, Momcicevic D, Zlojutro B, Baric G, Dragic S. Impact of Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness on Treatment of Critically Ill Septic Patients in a Low-Resource Medical Intensive Care Unit. Microb Drug Resist. 2021 Mar 19. doi: 10.1089/mdr.2020.0454. Online ahead of print.
3.	Kovacevic P , Tomic B, Kovacevic T, Dragic S. Use of CytoSorb® as a therapeutic option in a critically ill patient with acute respiratory distress syndrome caused by influenza A (H1N1) pneumonia: A case report. Int J Crit Illn Inj Sci. 2020 Oct-Dec;10(4):216-219. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_56_20. Epub 2020 Dec 29.
4.	Kovacevic P , Dragic S, Djajic V. Ventriculitis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria in a Medical Intensive Care Unit with Limited Resources. Indian J Crit Care Med. 2018 Nov;22(11):814-816. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_352_18.
5.	Sakusic A, Markotic D, Dong Y, Festic E, Krajinovic V, Todorovic Z, Sustic A, Milivojevic N, Jandric M, Gavrilovic S, Niven A, Kovacevic P , Gajic O. Rapid, multimodal, critical care knowledge-sharing platform for COVID-19 pandemics. Bosn J Basic Med Sci. 2021 Feb 1;21(1):93-97. doi: 10.17305/bjbms.2020.4934.
6.	Kovacevic P , Meyer FJ, Gajic O. Successful implementation of modern critical care in the low-resources country Bosnia and Herzegovina : Single-center experience. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2021 Jan 24:1-6. doi: 10.1007/s00063-021-00778-4. Online ahead of print.
7.	Kovacevic T, Miljkovic B, Mikov M, Stojisavljevic Satara S, Dragic S, Momcicevic D, Kovacevic P . The Effect of Hypoalbuminemia on the Therapeutic Concentration and Dosage of Vancomycin in Critically Ill Septic Patients in Low-Resource Countries. Dose Response. 2019 May 20;17(2):1559325819850419. doi: 10.1177/1559325819850419. eCollection 2019 Apr-Jun.
8.	Momcicevic D, Kovacevic T, Dragic S, Cavka J, Kovacevic P . Predictive significance of tissue

	hypoperfusion markers in different shock types in low income countries. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2020 May;115(4):307-311. doi: 10.1007/s00063-019-0592-5. Epub 2019 Jun 13
9.	Kovacevic P , Matijasevic J, Dragic S, Zlojutro B, Gavrilovic S, Jandric M, Andrijevic A, Kovacevic T, Carapic V, Travar M, Preradovic L, Momcicevic D. Characteristics and outcomes of critically ill patients with influenza A (H1N1) in the Western Balkans during the 2019 post-pandemic season. Indian J Med Microbiol. 2020 Jul-Dec;38(3 & 4):415-420. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_169.
10.	Kovacevic T, Miljkovic B, Kovacevic P, Dragic S, Momcicevic D, Avram S, Jovanovic M, Vucicevic K. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. J Crit Care. 2020 Feb;55:116-121. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.10.012. Epub 2019 Nov 5.
11.	Kovacevic P , Zlojutro B, Kovacevic T, Baric G, Dragic S, Momcicevic D. Microorganisms Profile and Antibiotics Sensitivity Patterns in the Only Medical Intensive Care Unit in Bosnia and Herzegovina. Microb Drug Resist. 2019 Oct;25(8):1176-1181. doi: 10.1089/mdr.2018.0458. Epub 2019 May 22.
12.	Kovačević T, Kovačević P , Tomić B, Dragić S, Momčičević D. An Alternative Approach to Treatment of Hypophosphatemia in Nonsurgical Critically Ill Patients in Countries With Limited Resources. Dose Response. 2019 May 23;17(2):1559325819850421. doi: 10.1177/1559325819850421. eCollection 2019 Apr-Jun.
13.	Dragic S, Kovacevic P , Momcicevic D, Cavka J, Kovacevic T, Aleksic A, Jandric M, Zlјutro B, Djajić V. Multiple organ dysfunction caused by a foreign body in the esophagus. Rev Bras Ter Intensiva. 2019 Oct-Dec;31(4):582-585. doi: 10.5935/0103-507X.20190075.
14.	Kovacevic P , Dragic S, Kovacevic T, Momcicevic D, Festic E, Kashyap R, Niven AS, Dong Y, Gajic O. Impact of weekly case-based tele-education on quality of care in a limited resource medical intensive care unit. Crit Care. 2019 Jun 14;23(1):220. doi: 10.1186/s13054-019-2494-6.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Značaj oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije kod kritično oboljelih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Bolest uzrokovana korona virusom se pojavila u decembru 2019. godine u Kini, u Wuhanu, pokrajini Hubei. Pacijenti su se javljali u bolnice sa tegobama po tipu povišene tjelesne temperature i respiratornim tegobama, a radiološkim pretragama su se, uz kliničku sliku, postavljale dijagnoze pneumonije. Dijagnostički testovi bazirani na lančanoj reakciji polimeraze (Polymerase Chain Reaction=PCR) na poznate patogene su bili negativni, što je značilo da se radilo o nepoznatom uzročniku. Zbog slične genetske sekvene sa virusima iz grupe betakoronaviride ovaj novi RNA koronavirus je nazvan SARS-CoV-2, a bolest je nazvana COVID-19. Svjetska zdravstvena organizacija je 11.03.2020. godine proglašila pandemiju COVID-19.

SARS-CoV-2 se prenosi sa čovjeka na čovjeka kapljičnim putem i direktnim kontaktom. Inkubacija iznosi od 2 do 14 dana, najčešće oko 5.2 dana. U najtežem obliku ova bolest može dovesti do respiratorne insuficijencije, pneumonije, akutnog respiratornog distres sindroma i multiorganskog popuštanja. Hematološka, biohemijska, imunološka i koagulacijska odstapanja koja su zapažena kod ove grupe bolesnika su: smanjen broj limfocita, produženo protrombinsko vrijeme, povećan d-dimer, trombocitopenija, povišena laktat dehidrogenaza, hipoalbuminemija, deficijancija celularnog imuniteta, miokardna (povećan troponin, kreatin kinaza-MB frakcija), jetrena(povećani alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, ukupni bilirubin) i bubrežna lezija(povećani urea, kreatinin).

Virus SARS-CoV-2 ulazi u ćelije domaćina endocitom, vežući se preko svog površinskog glikoproteina, tzv. „spike“ proteina za angiotenzin konvertujući enzim-2 receptor domaćina (ACE2). Ovaj receptor je eksprimiran u različitim organima: plućima (posebno alveolarne epitelne ćelije tip II), srcu, bubrežima (posebno ćelije proksimalnih tubula), tankom crijevu (ileum), endotelnim ćelijama arterija i vena, kao i na limfocitima. Pored ACE2 receptora, invazija virusa zavisi i od prisutnosti serin 2 transmembranske proteaze(TMPRSS-2) ili drugih proteaza koje aktiviraju viralni „spike“ protein.

Smatra se da je endotelna disfunkcija centralni događaj u ovoj bolesti. Endotelna disfunkcija je termin koji označava stanje oštećenog endotela odnosno njegove poremećene funkcije u čijoj je osnovi neprimjerena aktivacija koja nastaje pod uticajem različitih štetnih nadražaja(mehanički, biološki-endotoksini, histamin, leukotrijeni, interleukin-1, interleukin-2, tumor nekrotizirajući faktor- α , prostaglandini I2 i E2, angiotenzin II i dr.) Endotelna disfunkcija je promjena koju karakteriše proinflamatori, protrombotski i vazokonstriktorni fenotip. Endotelne ćelije imaju

ključnu ulogu u kontroli reologije krvi, regulaciji vazomotornog tonusa, osmotskog balansa, inflamaciji i funkciji vaskularnog zida kao barijere. Endotel igra važnu ulogu u regulaciji vaskularnog tonusa i rasta sintezom i oslobađanjem različitih vazodilatatornih (npr. azot-oksid-NO, prostaglandin I₂) i vazokonstriktornih (npr. endotelin-1 i angiotenzin II) vazoaktivnih supstanci. Smatra se da je nivo azot monoksida, kao i njegova bioavijabilnost smanjena kod pacijenata oboljelih od COVID-19. Prema nekim radovima u kojima je mjerен pro-endotelin-1 kao prekursor endotelina-1 pokazano je da je njegova koncentracija veća kod umrlih COVID-19 pacijenata u odnosu na preživjele. Potaknute inflamacijom produkuju se endotelne adhezione molekule kao što su vaskularni ćelijski adhezionalni molekul-1 (VCAM-1) i interćelijski adhezionalni molekul-1 (ICAM-1) u povećanim količinama kao komponente imunog odgovora. U radovima koji su ispitivali ove molekule u COVID-19 pacijenata je nađeno kako je njihova povećana koncentracija povezana sa težinom bolesti i da se smanjenje koncentracije ovih molekula nalazi u kovalescentnoj fazi. Sa aspekta endotelne disfunkcije značajna molekula je i serumska endotelijalna-specifična molekula-1 (endokan) koja se može naći u mnogim stanjima gdje se nalazi endotelna disfunkcija i vaskularna patologija. Rađene su studije koje su ispitivale endokan kao prediktivni marker kod COVID-19 i nađeno je da njegova vrijednost na prijemu značajno pozitivno korelira sa mortalitetom pacijenata i prijemom u jedinicu intenzivnog liječenja. Endotelitis, endotelno oštećenje i disfunkcija, kao i poremećena mikrocirkulacija u različitim vaskularnim koritima dovode do životno ugrožavajućih komplikacija COVID-19, kao što su plućna tromboembolija i multiorgansko popuštanje. Akutni respiratorični distres sindrom i COVID-19 su često udruženi sa hiperkoagulabilnošću, mikroangiopatijom i lokalnim stvaranjem trombova, kao i poremećajima sistemske cirkulacije sa trombozama velikih krvnih sudova i tromboembolijskim komplikacijama. Problem endotelne disfunkcije se sreće i u mnogim drugim bolestima. Endotelna disfunkcija je dokazana kod oboljelih od šećerne bolesti, povezana je sa insulinskom rezistencijom, metaboličkim sindromom, arterijskom hipertenzijom, pušenjem, hiperlipidemijom, hiperhomocisteinemijom i postmenopauzom. Redovno prati različita upalna stanja, depresiju i starenje. Akutni infarkt srca karakteriše izrazita disfunkcija endotela, a smatra se da pored poremećaja vaskularne motorike i poticanja nastanka ateroskleroze, endotelna disfunkcija aktivno modulira arhitekturu već stvorenih aterosklerotskih plakova i potiče vulnerabilnost lezija koje tako postaju sklone rupturi i izravno vode razvoju akutnih tromboembolijskih incidenata.

Postoje brojni radovi u kojima se razmatra uloga oksidativnog stresa u COVID-19. Oksidativni stres se definiše kao poremećaj ravnoteže između toksičnih reaktivnih kiseoničnih i azotnih spojeva (eng. Reactive Oxygen Species- ROS, Reactive Nitrogen Species-RNS) i antioksidanasa,

u prilog oksidanasa, što vodi do prekida redoks signalnih puteva i/ili ireverzibilnog oksidativnog oštećenja lipida, dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) ili proteina. Inflamatorne ćelije su glavni izvor ROS, mada se slobodni radikali mogu stvarati u svim ćelijama. Osim inflamacije, drugi patofiziološki mehanizmi su povezani sa oksidativnim stresom u patogenezi COVID-19: inhibicija aktivnosti ACE2, denaturacija hemoglobina koja vodi disregulaciji metabolizma gvožđa, diseminovana intravaskularna koagulacija zbog hipoksije i endotelna disfunkcija. U vaskularnom zidu ROS se stvaraju pomoću nekoliko enzimskih sistema, kao što su nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza(NADPH oksidaza), ksantin oksidaza, endotelna NO sintetaza i mitohondrijalni transportni lanac elektrona. Sa druge strane, vaskularni zid štite antioksidativni sistemi koji antagonizuju ROS, kao što su superoksid dizmutaza, katalaza, glutation peroksidaza i paraoksinaza. Poznato je da neki respiratori virusi indukuju proizvodnju ROS enzima (NADPH oksidaze i ksantin oksidaze), što se vidi, na primjer kod respiratornog sincicijalnog virusa, influence i SARS-CoV. Oksidativni stres je u bliskoj vezi i sa RAAS sistemom: angiotenzin II stimuliše membransku NADPH oksidazu i proizvodnju ROS (superoksid). Budući da vezivanje SARS-CoV-2 za ACE2 receptor inhibiše katalitičku aktivnost enzima (pretvaranje Ang II u Ang 1-7), može se predpostaviti da je aktivnost NADPH oksidaze povećana kod COVID-19 pacijenata, što posljedično dovodi do povećanog oksidativnog stresa. Oksidativni stres i udružena inflamacija nastali kao rezultat povećane produkcije ROS i/ili smanjenje aktivnosti antioksidanasa doprinose patogenezi mnogih hroničnih bolesti, uključujući dijabetes, kardiovaskularne i respiratorne bolesti, t.j. stanja za koja se zna da povećavaju rizik od teških oblika bolesti i smrti kod COVID-19 pacijenata. Oksidativni stres je posrednik u mnogim plućnim bolestima: bronhijalnoj astmi, hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, akutnom respiratornom distress sindromu, fibrozi i tumorima pluća. Pacijenti sa teškim COVID-19 često razviju akutni respiratori distres sindrom koji se liječi kiseoničnom terapijom, što može uzrokovati oksidativni stres i pojačati oštećenje. Glutation predstavlja najzastupljeniji antioksidans koji igra ključnu ulogu u odbrani ćelija od oksidativnog oštećenja od ROS.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. WHO 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Coronavirus cases. 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Aćimović J, Jandrić L, Đakovic-Dević J, Bojanić J, Subotić B, Radojčić T, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 infection in the Republic of Srpska: A hundred days survey. *Scr med.* 2020;51(2):74–80.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
6. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
7. Henry B, De Olivera MHS, S. B, M. P, G. L Hematologic, biochemical and immunemarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirusdisease 2019 (COVID 19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
8. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
10. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4381-4389.
11. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):422.
12. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells.* 2020;9(7):1652.
13. Alexandre J, Cracowski J-L, Richard V, Bouhanick B, “Drugs, COVID-19” working group of the French Society of Pharmacology, Therapeutics. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(2–3):63–7.
14. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):353.
15. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–74.

16. Čavka A, Tadžić R, Grizelj I, Unfirer S, Mihaljević Z i saradnici. Endotelna funkcija-funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. *Med Vjesn* 2012; 44(1-4): 135-146.
17. Fang W, Jiang J, Su L, et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radic Biol Med.* 2021;163:153-162.
18. Gregoriano C, Damm D, Kutz A, Koch D, Wolfisberg S, Haubitz S, et al. Association of endothelial activation assessed through endothelin-I precursor peptide measurement with mortality in COVID-19 patients: an observational analysis. *Respir Res.* 2021;22(1):148.
19. Tong M, Jiang Y, Xia D, Xiong Y, Zheng Q, Chen F, et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis.* 2020;222(6):894–8.
20. Medetalibeyoglu A, Emet S, Kose M, Akpinar TS, Senkal N, Catma Y, et al. Serum endocan levels on admission are associated with worse clinical outcomes in COVID-19 patients: A pilot study. *Angiology.* 2021;72(2):187–93.
21. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001634.
22. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–64.
23. Ružić A, Miletić B, Nola AI, Peršić V, Radas MR i saradnici. Endotelna disfunkcija u “enigmatskoj slagalici” kardiovaskularnih bolesti. *Med Glas* 2009; 6(1): 2-15.
24. Brkić S, Marić D, Tomić S, Dimitrijević R. Virusne infekcije i oksidativni stres. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(12): 1015–1020.
25. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien J-P, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):257.
26. Fernandes, I. G., de Brito, C. A., Dos Reis, V. M. S., Sato, M. N., & Pereira, N. Z. (2020). SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: What does oxidative stress have to do with it? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 8844280.
27. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A review. *Protein J.* 2020;39(6):644–56.
28. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis.* 2020;6(7):1558–62.
29. Park, H. S., Kim, S. R., & Lee, Y. C. (2009). Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology (Carlton, Vic.),* 14(1), 27–38.
30. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA.

COVID-19 and oxidative stress. Biochemistry (Mosc). 2020;85(12–13):1543–53.

31. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A review. Protein J. 2020;39(6):644–56.
32. EO Gubernatorova, EA Gorshkova, AI Polinova, M S Drutskaya. IL-6: Relevance for Immunopathology of SARS-CoV-2. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Jun; 53: 13–24.
33. Bagiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. FEBS Lett, 27; 307(1), 97-101.
34. Caci G, Albini A, Malerba M, Noonan DM, Pochetti P, Polosa R. COVID-19 and obesity: Dangerous liaisons. J Clin Med. 2020;9(8):2511.
35. Bülow Anderberg S, Luther T, Berglund M, Larsson R, Rubertsson S, Lipcsey M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients. Cytokine. 2021;138(155389):155389
36. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. Clin Sci (Lond). 2005;108(3):205–13.
37. Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, Damanhouri GA, Rasool M, Kamal MA, Haque A. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. Curr Pharm Des. 2016;22(5):541-8.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

- 1) Analizirati faktore rizika za teške forme COVID-19 pneumonije (pol, dob, BMI, komorbiditeti, pušачki status)
- 2) Analizirati markere endotelne disfunkcije (parametara inflamacije, koagulacije i vazomocije) kod pacijenata oboljelih od teških formi SARS-CoV-2 pneumonije
- 3) Analizirati markere oksidativnog stresa (nivoi prooksidанаса и антиоксиданаса) kod oboljelih od teških formi SARS-CoV-2 pneumonije
- 4) Utvrditi postojanje korelacije između faktora rizika, markera endotelne disfunkcije i markera oksidativnog stresa sa ishodom i dužinom liječenja bolesnika, nivoom potrebne respiratorne podrške, potrebom za hemodinamskom podrškom i potrebom za hemodializom.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

- 1) Vrijednosti markera oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije su statistički značajno povišeni kod umrlih kritično oboljelih pacijenata od SARS-CoV-2 pneumonije u odnosu na preživjele pacijente
- 2) Vrijednosti markera oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije su statistički značajno povišeni kod kritično oboljelih pacijenata od SARS-CoV-2 pneumonije sa komorbiditetima u odnosu na pacijente bez komorbiditeta
- 3) Vrijednosti markera oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije kod kritično oboljelih pacijenata od SARS-CoV-2 pneumonije statistički značajno koreliraju sa dužinom trajanja mehaničke ventilacije (invazivne + neinvazivne)
- 4) Vrijednosti markera oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije su statistički značajno povišeni kod kritično oboljelih pacijenata od SARS-CoV-2 pneumonije koji su bili intubirani u odnosu na pacijente koji nisu bili intubirani
- 5) Vrijednosti markera oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije kod kritično oboljelih pacijenata od SARS-CoV-2 pneumonije značajno koreliraju sa razvojem multiorganske disfunkcije

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Kritično oboljni pacijenti obuhvataju oko 5% oboljelih pacijenata od COVID-19 čije kliničke slike i tok bolesti zahtjevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja. Najčešće se radi o pacijentima sa respiratornom insuficijencijom na terenu pneumonije koji zahtjevaju intenzivan nadzor i respiratornu potporu nekim od vidova mehaničke ventilacije (invazivne ili neinvazivne).

Budući da se smatra da je endotelna disfunkcija centralni događaj u patogenezi bolesti i da se istraživanje radi kod teških oblika bolesti (pacijenti sa pneumonijom koji zahtjevaju liječenje u jedinici intenzivnog liječenja) za očekivati je da se dobiju vrijednosti markera endotelne disfunkcije koje statistički značajno koreliraju sa ishodnom liječenja, stepenom potrebne respiratorne podrške i razvojem multiorganskog popuštanja. Očekuje se poremećaj sve tri karike endotelne disfunkcije: inflamacije, vazomocije i koagulacije, a istraživanje će pomoći boljem razumjevanju patofiziologije COVID-19 respiratorne insuficijencije i sindroma multiple disfunkcije organa (MODS).

Pored endotelne funkcije istraživanje će obuhvatiti i segment koji se tiče oksidativnog stresa kod ovih

pacijenata. Takođe, budući da se radi o pacijentima sa teškim formama bolesti za očekivati je da se dobiju vrijednosti markera oksidativnog stresa koje statistički značajno koreliraju sa ishodnom liječenja, stepenom potrebne respiratorne podrške i razvojem multiorganskog popuštanja. Očekuje se prevaga prooksidanasa, a niži nivo antioksidanasa. Rezultati na temu oskidativnog stresa bi mogli imati prektični značaj (u preventivnom i terapijskom smislu).

Budući da se radi o bolesti koja je još uvijek nije do kraja proučena, svako saznanje ima veliki značaj za nauku i praksu, posebno u svjetlu kritično oboljelog COVID-19 pacijenta.

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

IV.7 План рада и временска динамика

Prije prve faze istraživanja potrebno je obezbjediti svu potrebnu dokumentaciju (odobrenja; napred navedeno), za šta bi bilo potrebno oko mjesec dana.

Potrebna dokumentacija podrazumjeva:

- Saglasnog Generalnog direktora Univerzitetsko kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS)
- Saglasnost Etičkog odbora UKC RS
- Saglasnost Načelnika Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku UKC RS
- Saglasnost Načelnika Zavoda za kliničku mikrobiologiju UKC RS
- Potpisani informisani pristanak (saglasnost pacijenta/ najbližih srodnika)

Po dobijanju potrebne dokumentacije i ispunjenju uslova za započinjanje istraživanja, uz potpisani informisani pristanak i vođenje računa o svim kriterijumima za uključenje/neuključenje/isključenje pacijenta u ispitivanje, pristupiće se prikupljanju uzoraka krvi iz kojih će se dobiti podaci potrebni za istraživanje. Dio rezultata dobiće se odmah (za analize koje se rade u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku UKC RS), dok će se neke analize naknadno naknadno uraditi u Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci. Za regrutovanje ispitanika, uzorkovanje krvi i obradu bi bilo potrebno oko 10 mjeseci.

Po završenom obradi i analizi svih uzoraka pristupilo bi se obradi i statističkoj analizi dobijenih podataka i analizi rezultata. Za obradu i analizu prikupljenih podataka bi bilo potrebno oko 3 mjeseca.

Po završetku obrade podataka i dobijanju svih rezultata, pristupilo bi se pisanju doktorske disertacije za što bi bilo potrebno oko 5 mjeseci.

План рада и временска динамика су одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.8 Метод и узорак истраживања

Istraživanje će biti kreirano kao prospективna opservaciona studija u koje bi bili uključeni pacijenti koji se liječe u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske zbog respiratorne insuficijencije i pneumonije prouzrokovane virusom korona.

Uzorak istraživanja čine 74 adultna ispitanika oba pola sa potvrđenom COVID-19 pneumonijom.

Porediće se vrijednosti markera oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije među liječenim kritično oboljelim pacijentima od SARS-CoV-2 pneumonije u više kategorija: između preživjelih i umrlih pacijenata, između pacijenata sa komorbiditetima i bez komorbiditeta, između onih koji su trebali kontrolisani mehaničku ventilaciju i onih koji su trebali neki od vidova neinvazivne ventilacije, kao i između onih sa i bez multiorganske insuficijencije.

Kriterijumi za uključenje pacijenta u istraživanje:

- Potpisani informisani pristanak pacijenta/najbližeg srodnika, ukoliko pacijent nije u stanju da da pristanak
- Osobe oba pola koji su stariji od 18 godina
- Pozitivan PCR na COVID-19 pri prijemu u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane u makar jednom od uzoraka (uzorak: nazofaringealni bris, bris grla, trahealni aspirat, bronhoalveolarni lavat (BAL))
- Pacijenti koji imaju upalu pluća i trebaju respiratornu potporu: kiseoničnu masku, neinvazivne metode respiratorne potpore- neinvazivnu mehaničku ventilaciju (NIV) ili visokoprotočni kiseonik (HFNC), invazivnu mehaničku ventilaciju

Kriterijumi za neuključenje pacijenta u istraživanje:

- Ispitanici koji ne potpišu pismeni pristanak
- Trudnoća i dojenje
- Pacijenti koji imaju sepsu
- Onkološki pacijenti

Kriteriji za isključenje pacijenata iz istraživanja:

- Smrt ispitanika prije 7. dana liječenja, t.j. prije drugog uzorkovanja krvi

Za svakog ispitanika biće evidentirani demografski podaci (pol, starost), komorbiditeti, tjelasna masa (kg), visina (cm), indeks tjelasne mase ($BMI \text{ kg/m}^2$), pušački status (pušač/nepušač), redovna terapija (grupe lijekova), trajanje bolesti do dolaska u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane (u danima). Na osnovu prva 24 h liječenja za svakog pacijenta biće izračunati: Sequestional Organ Failure Assesment (SOFA) skor, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) i Charlsonov indeks komorbiditeta.

Uzorci krvi za analize bi se dobili venepunkcijom *v.cubitalis*, druge periferne vene ili uzorkovanjem iz

centralnog venskog katetera, uz poštovanje svih principa antisepse. Uzorkovanje krvi ispitanicima oboljelim od COVID-19 bi se radilo u dva navrata: prvog dana liječenja u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane i sedmog dana liječenja u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane. U jednom navratu bi bilo potrebno uzorkovati ukupno 16 mL venske krvi (crvena epruveta /Vacuette, CAT/ 9 mL, plava epruveta /Vacuette, sa natrijum citratom 3,2 %/ 4 mL, ljubičasta epruveta /Vacuette, sa K2 EDTA/ 3 mL venske krvi). Uzorci bi se analizirali u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku UKC RS i Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci.

Iz analiza krvi urađenih u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku UKC RS koristili bi se sljedeći parametri:

1. Faktori inflamacije: C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), feritin, ukupan broj leukocita, broj neutrofila, broj limfocita, odnos neutrofili/limfociti
2. Faktori koagulacije: broj trombocita, Von Willebrandov faktor (VWF), D-dimer
3. Ostali biohemski nalazi krvi: hemoglobin, albumini, troponin, laktat dehidrogenaza (LDH), kreatinin, glukoza u krvi (GUK), željezo (Fe), nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC), homocistein, vitamin D, vitamin B12

Od vazoaktivnih materija određivaće se: endotelin-1, angiotenzin-2, angiotenzini 1-7, athezione molekule (Intercellular Adhesion Molecule-1 /ICAM-1/, Vascular Cell Adhesion Protein-1 /VCAM-1/), endokan.

U okviru ispitivanja oksidativnog stresa će se određivati tri prooksidativne materije (nitriti, vodonik-peroksid i superoksid-anjon-radikal) i tri antioksidativne materije (glutation, katalaza i superoksid-dizmutaza).

Za ispitanike koji su obuhvaćeni istraživanjem će biti registrovani:

- Ishod liječenja u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane: preživljavanje ili smrtni ishod
- Dužina liječenja u u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane: u danima
- Model mehaničke ventilacije: kontrolisana mehanička ventilacija (KMV) ili neinvazivna ventilacija (engl. Non-invasive ventilation- NIV) ili visokoprotočni kiseonik (engl. High Flow Nasal Cannula-HFNC) ili kiseonična maska
- Broj dana mehaničke ventilacije (svih nabrojanih modela pojedinačno): u danima
- Potreba za vazoaktivnim lijekovima (vazopresorima i/ili inotropima): da ili ne, trajanje (u danima)
- Potreba za hemodializom: da ili ne

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Analize ће се радити у Заводу за лабораторијску дјагностику UKC RS и Центру за биомедицинска истраживања Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci.

Parametri одређених segmenata endotelne disfunkcije (inflamacija, koagulacija, остали биохемијски налази) би се радили автоматизованим системима уз употребу комерцијалних реагенаса Завода за лабораторијску дјагностику UKC RS.

Аналитичка метода која ће се користити за одређивање параметара који указују на вазомоторне poremećaje у оквиру endotelne disfunkcije je imunoenzimski test (eng. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA).

Аналитичка метода која ће се користити за одређивање параметара oksidativnog stresa je spektrofotometrija.

Услови за експериментали рад су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

Dobijeni podaci истраживања биће унijети у табеле Excel, а потом ће статистичка анализа података биће урађена помоћу комерцијалног статистичког softvera Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statictics 18. Статистичка анализа података ће бити извршена употребом deskriptivnih i inferencijalnih статистичких метода. Резултати ће бити презентовани као средња vrijednost (mean) sa standardnom devijacijom i srednja vrijednost (mediana) uz interkvartalni raspon (IQR) за континуираниe varijable, као и apsolutni brojevi odnosno procenti, за kategoričke varijable. Normalna raspodjela података ће бити testirana Kolmogorov-Smirnov-im testom. Vrijednosti континуираниh varijabli ће бити upoređivane употребом Student-ovog t-testa, Mann-Whitney i ANOVA testa, dok ће upoređivanje kategoričkih varijabli бити izvršeno χ^2 testom ili Fisher-exact testom. За parametrijske testove ће се користити Pearsonova korelација. Статистички значајна razlika ће се procjenjivati na minimalnom nivou $p<0.05$. Dobijeni rezultati истраживања ће бити приказани numerički, tabelarno i grafički.

Veličina uzorka je одређена употребом software-a G power (доступно на интернет stranici <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower.html>).

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА	НЕ
Тема је подобна	ДА	НЕ

На основу увида у рад кандidata i прилоžene dokumentacije, zaključuje se da kandidat dr Milka Jandrić ispunjava sve propisane uslove za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o Univerzitetu i Statuta Univerziteta u Banjoj Luci. Predložena tema je stručno aktuelna kako sa naučnog stanovišta tako i sa stanovišta mogućnosti, kako je navedeno u obrazloženju naučnog doprinosa istraživanja. Navedene metode istraživanja predstavljaju adekvatne, zadovoljavajuće i pouzdane tehnike istraživanja kojima je moguće dobiti dovoljno pouzdane i validne rezultate. Komisija smatra da postoje odgovarajući stručni uslovi da kandidat može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve vezane za izradu doktorske teze i da dobije pouzdane i značajne rezultate.

Na osnovu svega izloženog, Komisija za ocjenu podobnosti kandidata i teme doktorske disertacije ocjenjuje da je predložena tema stručno aktuelna, da kandidat dr Milka Jandrić, specijalista interne medicine suspecialista intenzivne terapije, ispunjava sve uslove za prijavu doktorske disertacije te Komisija za ocjenu ocjenu podobnosti kandidata i teme doktorske disertacije predlažu Senatu Univerziteta u Banjoj Luci da prihvati temu pod naslovom: „Značaj oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije kod kritično oboljelih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom“ za izradu doktorske disertacije dr Milke Jandrić.

Датум: 04.11.2021.год.

Prof. dr Miloš Stojiljković

Председник комисије

Prof. dr Dragana-Lončar Stojiljković

Члан 1

Prof. dr Jovan Matijašević

Члан 2