



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство за израду докторске дисертације / докторског умјетничког рада¹

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на IV редовној електронској сједници, академске 2025./2026. године

Датум именовања комисије: 16.01.2026. године

Број одлуке: 18/3.19/26

Чланови комисије²:

- | | | |
|----|---|---------------------|
| 1. | Др Ранко Шкрбић | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија | |
| | 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 Гордана Тешановић | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Породична медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 3. | Др Едита Черну Обрдаљ | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Породична медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Свеучилишта у Мостару | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 4. | | |
| | Презиме и име | Звање |

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

² Чланови Комисије морају испуњавати минималне услове у складу са чланом 31 [Правила студирања на трећем циклусу студија од септембра 2022. године](#) и чланом 3 [Правила о измјенама и допунама Правила студирања на трећем циклусу студија од фебруара 2023. године](#).

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

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ					
Име, име једног родитеља, презиме: Тијана, Славко, Пејић					
Датум рођења: 31.03.1986.					
Мјесто и држава рођења: Бања Лука, БиХ					
2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије					
Година уписа:	2005.	Година завршетка:	2015.	Просјечна оцјена током студија:	8.03
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:	/	Година завршетка:	/	Просјечна оцјена током студија:	/
Универзитет: /					
Факултет/Академија: /					
Студијски програм: /					
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:	2022.	Број ECTS бодова остварених до сада:	120	Просјечна оцјена током студија:	8,56
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
2.4. Приказ научних, стручних односно умјетничких радова студента					
Р. б.	Основни подаци о научном раду			Цитатна база	
Навести појединачно радове, уколико их студент има, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела.					
Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.					
1.				Изабери ...	
Оцјена релевантности научне, стручне односно умјетничке активности студента за предложену тему дисертације / умјетничког рада:					
Да ли студент испуњава прописане услове?				☒ ДА	☐ НЕ

3. ПОДАЦИ О ПРВОМ МЕНТОРУ
Име и презиме: Наташа Пилиповић-Броћета
Академско звање: Ванредни професор
Научно поље и ужа научна/умјетничка област: Породична медицина
Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци
Биографија (до 300 ријечи): Наташа Пилиповић-Броћета је рођена 8.7.1970. године у Бањој Луци, гдје је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет завршила је у Београду. Своје стручно ангажовање започела је као асистент у оквиру Свјетске здравствене организације канцеларија у Бањој Луци, на пројекту имплементације породичне медицине у домовима здравља Челинац, Приједор и Требиње током 1997. и 1998. године. Запослена је у ЈЗУ Дом здравља Бања Лука од 1999. године. Специјалистички испит из породичне медицине положила је 2007. године. Члан је Европске академије наставника у породичној медицини – EURACT од 2006. године. Била је национални представник за Босну и Херцеговину у Вијећу EURACT-а у периоду од 2007. године до 2010. године. Учествовала је као демонстратор у Програму додатне едукације (PAT – Program of Additional Training) из породичне медицине за докторе и медицинске сестре/техничаре у периоду од 2007. године до 2017. године. У периоду од 2008. до 2011. године, била је ангажована у радној групи за дјечији рани раст и развој у Републици Српској у оквиру пројекта „Програм интегрисаног система за унапређење здравља, раног раста и развоја дјете“, од стране Министарства здравља и социјалне заштите, а у сарадњи са УНИЦЕФ-ом. Магистарску тезу на тему „Значај клиничког водича за успјешност лијечења артеријске хипертензије у амбулантама породичне медицине“ одбранила је 2012. године на Медицинском факултету у Бањој Луци. Докторску тезу на тему „Испитивање сагласности ставова доктора

породичне медицине и пацијената о лијечењу хроничних незаразних болести“ одбранила је 2019. године на Медицинском факултету у Београду. Од 2005. до 2013. године била је ангажована као асистент, од 2013. до 2020. године била је ангажована као виши асистент, од 2020. до 2025. године била је ангажована као доцент, а од 2025. године као ванредни професор за ужу научну област Породична медицина Медицинског факултета у Бањој Луци. Од 2021. до 2024. године била је руководилац одсјека Сестринство на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, а од 2020. године именована је за руководиоца одсјека бабиштво на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Од 2023. године врши функцију начелнице Центра за научноистраживачки рад ЈЗУ Дома здравља Бања Лука. До сада је учествовала на многим националним и интернационалним стручним скуповима и објавила је више публикација у часописима и зборницима.

Радови из научне/умјетничке области којој припада приједлог теме дисертације / умјетничког рада:

Р. б.	Навести појединачно радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Цитатна база
1.	Pilipović-Broćeta N , Tešanović G, Todorović N, Nežić L, Šukalo M, Tepšić S. Liječenje hipertenzije u ambulanti porodičnog doktora. Medicina Danas 2008;7(10-12):401-408.	Web of Science Core Collection
2.	Štrbac S, Pilipović Broćeta N , Todorović N, Vujić Aleksić V, Stević S, Lolić A, Šeranić A, Vulić D, Bokonić D, Škrbić R. Short-Term Training of Family Medicine Teams on Cardiovascular Risk Assessment and Management - Effects on Practice and Outcomes. Scripta Medica 2021;52(3):165-73. https://doi.org/10.5937/scriptamed52-34184	SCOPUS
3.	Pilipovic-Broceta N , Vasiljevic N, Marinkovic J, Todorovic N, Jankovic J, Ostric I, Kalimanovska-Ostric D, Racic M. Assessment of hypertension chronic care model: Pacic application in Bosnia and Herzegovina. PloS ONE 2018;13(8):e0202250. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202250	Web of Science Core Collection
4.	Kalinić D, Škrbić R, Vulić D, Stojaković N, Stoisavljević-Šatara S, Stojiljković MP, Marković-Peković V, Golić Jelić A, Pilipović-Broćeta N , Wong ND and Godman B. Trends in Antihypertensive Medicine Utilization in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina: An ElevenYear Follow-Up. Front. Pharmacol. 2022; 13:889047. doi: 10.3389/fphar.2022.889047	Web of Science Core Collection
5.	Kalinić D, Škrbić R, Vulić D, Stoisavljević-Šatara S, Stojaković N, Stojiljković MP, Marković-Peković V, Golić Jelić A, Pilipović-Broćeta N , Divac N. Eleven-Year Trends in Lipid-Modifying Medicines Utilisation and Expenditure in a Low-Income Country: A Study from the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. Clinicoecon Outcomes Res. 2023 Jun 29;15:513-523. doi: 10.2147/CEOR.S410711. PMID: 37405360; PMCID: PMC10317530	SCOPUS
Да ли ментор испуњава прописане услове? ³		☒ ДА ☐ НЕ

³ У складу са члановима 29 и 30 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

4. ПОДАЦИ О ДРУГОМ МЕНТОРУ		
Име и презиме: /		
Академско звање: /		
Научно поље и ужа научна/умјетничка област: /		
Матична институција стицања избора у звање: /		
Биографија другог ментора (до 300 карактера): /		
Радови из научне/умјетничке области којој припада приједлог теме докторске дисертације:		
Р. б.	Навести појединачно радове са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Цитатна база
1.	/	Изабери ...
2.	/	Изабери ...
3.	/	Изабери ...
4.	/	Изабери ...
5.	/	Изабери ...
Да ли други ментор испуњава прописане услове? ⁴		☐ ДА ☐ НЕ

5. ПРЕДСТАВЉАЊЕ ТЕМЕ И ПРОГРАМА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА ⁵		
Орган који је именовао комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на IV редовној електронској сједници, академске 2025./2026. године		
Датум именовања комисије: 16.01.2026.године		
Број одлуке: 18/3.19/26		
Навести титулу, име и презиме, институција чланова комисије		
1. Проф. др Ранко Шкрбић (предсједник комисије) 2. Проф. др Гордана Тешановић 3. Проф. др Едита Черну Обрдаљ 4. 5.		
Јавном представљању присуствовао први и/или други ментор ⁶		☒ ДА ☐ НЕ

⁴ У складу са чланом 29 или 30 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

⁵ У складу са чланом 32 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

⁶ У складу са чланом 32 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

6. ОЦЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

6.1. Формулација назива дисертације / умјетничког рада: (наслова)

Утицај урсодеокихолне киселине на липидни статус, параметре оксидативног стреса и инфламације код пацијената са метаболичком дисфункцијом повезаном са стеатозом јетре

Да ли је наслов дисертације / умјетничког рада: подобан?

☒ ДА

☐ НЕ

6.2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област

Породична медицина

Да ли су научно поље и ужа научна/умјетничка област исти као код првог ментора/другог ментора?

☒ ДА

☐ НЕ

6.3. Предмет истраживања

Појам масне дегенерације јетре први је употребио енглески научник *Thomas Addison* још у XIX вијеку [1]. Након њега *Charles Connor* је 1938. године указао да стеатоза јетре, без обзира на етиологију, води ка настанку цирозе јетре [2]. Термин неалкохолна масна болест јетре (енг. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* - NAFLD) први је употребио и описао *Ludwig* осамдесетих година прошлог вијека. Он је анализирао двадесет пацијената код којих је била искључена конзумација алкохола, а код којих је биопсија јетре показала присуство масних и инфламаторних промјена, Малоријева тјелашца-патолошке цитоплазматске инклузије унутар хепатоцита, те знакове фиброзе и цирозе, односно типичну слику хроничне болести јетре изазване алкохолом [3]. У наредним деценијама усљедила су истраживања која су указала на значај оксидативног стреса за настанак инфламације у јетри, повезаности инсулинске резистенције и NAFLD-а, те двосмјерне везе између метаболичког синдрома и масне јетре [4,5].

Напредак у разумијевању комплексне и мултифакторске патофизиологије болести масне јетре и њене повезаности са кардиоваскуларним и метаболичким синдромом захтијевао је ревизију номенклатуре. *Delphi* консензус о новој номенклатури објављен је 2023. године од стране Европског удружења за проучавање јетре (енг. *European Association for the Study of the Liver* - EASL), Америчког удружења за проучавање болести јетре (енг. *American Association for the Study of Liver Disease* - AASLD), Азијско-пацифичке асоцијације за проучавање јетре (енг. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* - APASL) и научника из више од 100 земаља [6]. Усвојен је термин стеатозна болест јетре (енг. *Steatotic Liver Disease* – SLD) која се дијагностикује ултразвучним прегледом или биопсијом јетре, а подразумијева присуство више од 5% масно измјењеног паренхима јетре и која под својим кишобраном убраја неколико поткатегорија: Метаболичка дисфункција повезана са стеатозом јетре (енг. *Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease* – MASLD), Метаболичка дисфункција повезана са стеатохепатитисом (енг. *Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis* – MASH), Болест јетре повезана са алкохолом (енг. *Alcohol associated Liver Disease* – ALD), Метаболичка дисфункција комбинована са болешћу јетре повезаном са алкохолом (енг. *Metabolic Dysfunction combined with Alcohol associated Liver Disease* - MetALD), затим болест јетре друге етиологије: изазвана лијековима, моногенским факторима и непознатим узроцима.

Према подацима мета анализа студија објављених између 1990. и 2015. године преваленца MASLD-а је износила око 25% [7]. Данас тај проценат износи око 30%, а процјене су да ће 2050. године достићи и преко 40% [8,9]. Глобално гледајући највише стопе су у Јужној америци и региону Азије, док је за регион Европе преваленца најнижа и износи око 25% [10]. Узрок растуће глобалне епидемије је патофизиолошка и епидемиолошка повезаност MASLD-а са гојазношћу, дијабетес мелитусом и кардиоваскуларним болестима, а што је одраз забрињавајућег тренда пораста преваленце ових хроничних незаразних болести у свијету. Стеатозна болест јетре значајно

доприноси оптерећењу хроничне болести јетре, са чак 62%. У Сједињеним Америчким Државама метаболичка дисфункција повезана са стеатохепатитисом је најчешћи узрок трансплантације јетре код одраслих особа [11].

MASLD је мултисистемска болест која погађа не само јетру него и друге органе [12]. Еволуција назива је ишла од *NAFLD*-а преко *MAFLD*-а до коначног *MASLD*-а. Дефиниције ова три термина су сличне али ипак постоје значајне разлике. Стари термин *NAFLD* обухватао је > 5% стеатозно измјењене јетре, потврђену биопсијом, ултразвучно или неинвазивним тестовима, и искључивао је употребу алкохола у количинама већим од 20 g дневно за жене и 30 g дневно за мушкарце као и присуство других болести јетре [13]. Дијагноза *MAFLD*-а подразумијева стеатозу јетре у проценту од преко 5% , свакодневну употребу алкохола у количинама већим од 20 g дневно за жене и 30 g дневно за мушкарце, присуство најмање једног од следећа два велика критерија 1. присуство прекомјерне тежине или гојазност или 2. дијабетес мелитус тип 2, и присуство најмање 2 од укупно 4 мала критерија: 1. хипертензија, 2. абдоминална гојазност, 3. хипертриглицеридемија, снижени нивои *HDL*-а, преддијабетес, вриједности ЦЕ реактивног протеина (CRP) > 2 mg/l, 4. вриједности процјене хомеостатског модела инсулинске резистенције (енг. *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* - HOMA-IR) ≥ 2.5 [15]. Са друге стране критерији за дефиницију *MASLD*-а се односе на стеатозно измјењену јетру више од 5% потврђену биопсијом или ултразвучно, конзумирања алкохола у количинама мањим од 20 g дневно за жене и 30 g дневно за мушкарце, присуство најмање 1 од следећих 5 кардиометаболичких фактора, и то: 1. крвни притисак $\geq 135/85$ mm Hg или кориштење антихипертензивне терапије, 2. вриједности глукозе наташте ≥ 5.6 mmol/l или вриједности оралног глукоза толеранс теста (OGTT) након 2h ≥ 7.8 mmol/l или вриједности хемоглобина A1c (HbA1C) $\geq 5.7\%$ или пацијенти са дијабетес мелитусом тип 2 или терапија за дијабетес мелитус тип 2, 3. индекс тјелесне масе (ITM) ≥ 23 kg/m² или обим струка за мушкарце > 94 cm и за жене > 80 cm, 4. плазматске вриједности липопротеина велике густине (енг. High-density lipoprotein – HDL) ≤ 1.0 mmol/l за мушкарце и ≤ 1.3 mmol/l за жене или кориштење терапије, 5. вриједности триглицерида (TG) ≥ 1.7 mmol/l или кориштење терапије [14]. Бројне студије су показале да постоји скоро потпуно преклапање када су у питању термини *NAFLD* и *MASLD*, односно готово 99% пацијената са *NAFLD*-ом испуњава дијагностичке критеријуме *MASLD*-а [16,17].

Патогенеза *MASLD*-а је комплексна, зависи од бројних фактора и није у потпуности разјашњена. Поремећај метаболизма липида је главни узрок настанка масне јетре. Смањена физичка активност, повећан унос калорија, гојазност и дијабетес доводе до повећања нивоа слободних масних киселина. Метаболизам слободних масних киселина има значајну улогу у настанку стеатозе обзиром да су оне главни супстрат за триглицериде. У патогенези *MASLD*-а долази до акумулације великих количина триглицерида у хепатоцитима. У јетри постоје два пута за настанак слободних масних киселина, егзогени пут односно унос храном и *de novo* липогенеза. Слободне масне киселине се транспортују из масног ткива крвотоком до јетре везане за протеине плазме. Ако унос слободних масних киселина премашује капацитете јетре доћи ће до накупљања липида у хепатоцитима. Накупљање токсичних липида изазваће липотоксичност и оксидативни стрес, односно доћи ће до стреса ендоплазматичног ретикулума, дисфункције митохондрија и генерисања слободних радикала и пероксидације липида са посљедичним оштећењем мембрана, протеина и хепатоцита. Вишак слободних масних киселина у хепатоцитима довешће до повећане β -оксидације и оксидативне фосфорилације у митохондријама хепатоцита, и стварања реактивних форми кисеоника (енг. *Reactive Oxygen Species* – ROS) укључујући супероксид $O_2^{\bullet-}$ и водоник-пероксид H_2O_2 . У пероксизомима, под утицајем ензима супероксид дизмутаза (SOD) H_2O_2 настаје из $O_2^{\bullet-}$, потом се H_2O_2 разграђује уз дејство ензима каталазе (CAT) на H_2O и O_2 . У *MASLD*-у долази до неравнотеже између ROS-а и антиоксиданаса са посљедичном липидном пероксидацијом, оштећењем протеина и дезоксирибонуклеинске киселине. Слободне масне киселине, ендотоксини и ROS активираће Купферове ћелије преко *TLR4* (енг. *Toll-like receptor 4*) рецептора, затим ће се активирати нуклеарни фактор капа Б (енг. *Nuclear factor kappa B* - NF- κ B) што води ка продукцији проинфламаторних цитокина интерлеукина 1 β (IL-1 β), интерлеукина 6 (IL-6) и фактора туморске

некрозе α (TNF- α). TNF- α појачава липолизу и апоптозу хепатоцита те покреће ћелије имунског одговора; IL-1 β појачава инфламацију а IL-6 утиче на системску инфламацију и инсулинску резистенцију. Инфилтрација моноцита из циркулације и њихова диференцијација у проинфламаторне макрофаге додатно појачава инфламацију стварањем TNF- α и IL-1 β који ће активирати још ROS и настаће *circulus vitiosus* [18-21]. Сви ови процеси воде у развој хроничне инфламације и активације стелатних ћелија са продукцијом колагена и екстрацелуларног матрикса односно настанку фиброзе јетре [22,23]. Оксидативни стрес је идентификован као један од важних фактора који доводе до хепатоцелуларног оштећења и напредовања MASLD-а у MASH [24]. NAFLD односно MASLD се сматра најчешћом хроничном болешћу јетре. Има спору прогнозу, око 14 година за сваки стадијум фиброзе. У садејству са факторима ризика као што су повишен притисак, неадекватна исхрана, физичка неактивност, поремећај метаболизма гастроинтестиналног тракта, прогресија и компликације су израженије.

Кардиоваскуларне болести и MASLD су блиско повезане. Са једне стране MASLD је сам за себе независан фактор ризика за настанак кардиолошких обољења. Код оваквих пацијената углавном постоји поремећај метаболизма масти са повишеним вриједностима триглицерида и LDL-а, а сниженим вриједностима HDL-а што је доказан предиспонирајући фактор за настанак атеросклерозе. А са друге стране исти фактори ризика као што су дислипидемије, гојазност, оксидативни стрес играју важну улогу настанку и MASLD-а и атеросклеротских КВБ. Најчешћи коморбидитети код пацијената са MASLD-ом су кардиолошка обољења која су уједно и најчешћи узрок моратлитета код оваквих пацијената.

Урсодеоксихолна киселина (енг. *Ursodeoxycholic acid* – UDCA) је секундарна жучна киселина. Настаје тако што се примарне жучне киселине излучују из јетре путем жучи и доспијевају у цријева гдје под дејством цријевних бактерија долази до модификације хидроксилне групе и настанка урсодеоксихолне киселине, која је епимер хено деоксихолне киселине (енг. *Chenodeoxycholic acid* – CDCA). Употреба урсодеоксихолне киселине за лијечење болести јетре спомиње се још у древним кинеским методама лијечења [25]. У савременој медицини се почиње помињати почетком прошлог вијека. Обзиром да је први пут изолована из жучи црног медвједа (лат. *ursus*) а да је изомер деоксихолне киселине добила је данашњи назив [26]. Цитопротективни ефекат UDCA се огледа у томе што она антагонизује штетне ефекте које изазивају хидрофобне жучне киселине и на тај начин штити хепатоците и холангиоците од штетног дјеловања примарних жучних киселина. Жучне киселине доводе до повећане пермеабилности мембране, изазивају поремећај функције митохондрија, посљедишног стварања ROS, поспјешују оксидативни стрес и процес инфламације у јетри. UDCA пружа заштиту ћелија тако што чува ћелијске структуре, митохондрије, ћелијску мембрану, дјелује на Купферове ћелије тако да се смањује производња ROS а самим тим се смањује и оксидативни стрес у хепатоцитима [27,28]. Сматра се да UDCA има антиинфламаторно, антиоксидативно, анти-апоптотично, анти-некротично, имуномодулаторно, митопротективно и антихолестатско својство [29]. Повишене вриједности ензима аланин аминотрансферазе (ALT) и аспартат аминотрансферазе (AST) код пацијената са MASLD-ом указују на клиничко оштећење јетре али нису увијек у корелацији са степеном хистолошког оштећења. Ензим гама глутамил трансфераза (GGT) је повезан са оксидативним стресом и холестазом. Може бити повишен код MASLD-а и предикатор је кардиоваскуларног ризика. Урсодеоксихолна киселина може довести до смањења AST-а и ALT-а, а посебно је значајно смањење GGT-а јер указује да киселина има ефекат на оксидативни стрес. Главна индикација за терапијску употребу UDCA је примарни билијарни холангитис [30]. UDCA је хидрофилна киселина, самим тим мање токсична од хидрофобних примарних киселина, литохолне и деоксихолне, и на тај начин смањује ћелијску цитотоксичност према хепатоцитима и епителу жучних путева. Помаже разградњу жучних каменаца тако што смањује концентрацију холестерола у жучи, инхибише његову кристализацију и повећава удио жучних киселина чинећи на тај начин жуч стабилнијом. Повећава лучење жучи стимулишући секрецију жучних киселина, електролита и воде из хепатоцита [26,31]. За лијечење примарне билијарне цирозе UDCA се користи у дози од 13-15 mg/kg/дану, рађене су студије у којима су

кориштене дозе *UDCA* од 25-30 *mg/kg*/дану за лијечење примарног склерозирајућег холангитиса и који указују да би и ово могла постати једна од индикација [32]. Употреба урсоеоксихолне киселине дала је повољне резултате у третману интрахепатичне холестазае у трудноћи, у дозама од 16 *mg/kg*/дану. Код трудница је дошло до побољшања пруритус и биохемијских параметара јетре, такође након порођаја нису забиљежени нежељени ефекти ни код мајке ни код беба [33]. И веће дозе, 1,5-2,0 *g/kg*/дану, за лијечење интрахепатичне холестазае у трудноћи показале су се сигурне и без нежељених ефеката [34]. Истраживања су показала да је *UDCA* у дозама од 13-15*mg/kg*/дану корисна у лијечењу неалкохолног стеатохепатитиса и алкохолне болести јетре, али су потребна додатна истраживања. Недавно објављени резултати мета анализе петнаест рандомизованих плацебо контролисаних студија, које су обухватиле 1370 учесника, указали су на значајну редукцију укупног холестерола и *LDL* холестерола без значајнијег ефекта на ниво триглицерида и *HDL* холестерола [35]. *UDCA* се производи у облику обложених филм таблета за оралну употребу. Препоручује се узимање таблете током јела. Контраиндикација за употребу је опструктивна холестаза. Лијек се добро подноси, а најчешћи нежељени ефекти су дијареја, бол у горњем десном квадранту абдомена, осип и свраб по кожи [36]. Према пратећем упутству о лијеку [37], *UDCA* се не смије примјењивати истовремено са холестирамином, холестиполом или антацидима који садрже алуминијум хидроксид и/или смектит (алуминијум оксид), јер ови препарати вежу урсоеоксихолну киселину у цријевима и тиме смањују њену апсорпцију и ефикасност. *UDCA* смањује апсорпцију циклоспорина из цријева, редукује плазматску максималну концентрацију антагониста калцијума (нитрендипина), редукује терапијски ефекат доксицилина. Естрогенски хормони и агенси који смањују ниво холестерола у крви, као што је клофибрат, појачавају секрецију холестерола из јетре и због тога могу поспјешити билијарну литијазу, што је супротно учинку урсоеоксихолне киселине која се користи за отапање жучних каменаца [38]. *UDCA* може смањити брзину излучивања симвастатина, аторвастатина и росувастатина, што може довести до вишег нивоа у серуму [38,39]. Ризик од крварења је повећан уколико се *UDCA* комбинује са аценокумаролом, ацетилсалицилном киселином или ривароксабаном. *UDCA* може смањити брзину излучивања атенолола, дигоксина и телмисартана што може довести до вишег нивоа наведених лијекова у серуму. Терапеутска ефикасност урсоеоксихолне киселине може бити смањена када се користи у комбинацији са фенофибратом [39].

Биопсија јетре и хистолошка анализа је златни стандард за дијагнозу *NAFLD*-а [40]. Обзиром да је то инвазивна процедура, лимитирана је за широку употребу. Од осталих дијагностичких модалитета на располагању су сликовне методе, ултразвук и магнетна резонанца, затим транзиторна еластографија јетре и неинвазивни индекси. Најпознатији су индекс масне јетре (енг. *Fatty liver index- FLI*), индекс алкохолне/неалкохолне болести јетре (енг. *Alcohol liver disease/Non-alcohol fatty liver disease index – ANI*), болест неалкохолне масне јетре-скор масне јетре (енг. *Non-Alcoholic Fatty liver Disease-Liver Fat score, NAFLD-LFS*) и индекс триглицериди-глукоза (енгл. *Trygliceride-Glucose index- TyG*). *FLI* је дијагностички алат који се успјешно користи за процјену вјероватноће присуства неалкохолне масне болести јетре. Обзиром да је последњих година дошло до транзиције од *NAFLD*-а до *MASLD*-а која је обухватила и промјене у дијагностичким критеријима, употреба неинвазивних дијагностичких тестова у дијагностици *MASLD*-а није још у потпуности разјашњена, с тим да постоје истраживања која говоре у прилог томе да је *FLI* прихватљив скор не само за дијагнозу стеатозе него и *MASLD*-а [41,42]. Развијен је како би се омогућио једноставан начин за процјену масне јетре, без потребе за инвазивним тестовима попут биопсије. Формула за израчунавање подразумијева четири параметра, и то индекс тјелесне масе, обим струка, ниво триглицериди у крви и ниво гама глутамил трансферазе *GGT*. Резултат може бити у распону од 0-100. *FLI* испод 30 – мала вјероватноћа масне јетре, *FLI* изнад 60 - велика вјероватноћа масне јетре и *FLI* 30 - 60 сива зона, што значи да су потребни додатни тестови за потврду дијагнозе [40,43].

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?	☒ ДА	☐ НЕ
6.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе		
1. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. JHEP Reports. 2021 Jun;3(3):100261.doi: 10.1016/j.jhepr. 2. Connor C.L. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. Am J Pathol. 1938;14:347–64. 3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;(55):434–8. 4. Marchesini G et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am. J. Med. 1999;107:450–455. 5. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5888. 6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol. 2024;29(1):101133. 7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. 8. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335–47. 9. Le P, Tatar M, Dasarathy S, Alkhouri N, Herman WH, Taksler GB, et al. Estimated Burden of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in US Adults, 2020 to 2050. JAMA Netw Open. 2025;8(1):e2454707. 10. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(9):851–61. 11. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J Obes Metab Syndr. 2023;32(3):197–213. 12. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut. 2024;73(4):691–702. 13. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell. 2021;184(10):2537–64. 14. Méndez-Sánchez N, Brouwer WP, Lammert F, Yilmaz Y. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease in healthy weight individuals. Hepatol Int. 2024;18(S2):884–96. 15. Górczyca-Głowacka I, Nawacki Ł, Dolecka-Ślusarczyk M, Ciba-Stemplewska A, Głuszek S. From NAFLD to MASLD – a new approach for the definition of fatty liver disease associated with metabolic dysfunction. sm. 2025;41(1):45–52.		

16. Ratzliff V, Boursier J, De Ledinghen V, Anty R, Costentin C, Bureau C. Confirmatory biomarker diagnostic studies are not needed when transitioning from NAFLD to MASLD. *J Hepatol.* 2024;80(2):e51–2.
17. Song SJ, Lai JCT, Wong GLH, Wong VWS, Yip TCF. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol.* 2024;80(2):e54–6.
18. Zhou M, Lv J, Chen X, Shi Y, Chao G, Zhang S. From gut to liver: Exploring the crosstalk between gut-liver axis and oxidative stress in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Ann Hepatol.* 2025;30(1):101777.
19. Termite F, Archilei S, D'Ambrosio F, Petrucci L, Viceconti N, Iaccarino R, et al. Gut Microbiota at the Crossroad of Hepatic Oxidative Stress and MASLD. *Antioxidants.* 2025 Jan;14(1):56.
20. Bucarey JL, Trujillo-González I, Paules EM, Espinosa A. Myokines and Their Potential Protective Role Against Oxidative Stress in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Antioxidants.* 2024;13(11):1363.
21. Guariglia M, Saba F, Rosso C, Bugianesi E. Molecular Mechanisms of Curcumin in the Pathogenesis of Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease. *Nutrients.* 2023;15(24):5053.
22. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):117.
23. Bansal SK, Bansal MB. Pathogenesis of MASLD and MASH – role of insulin resistance and lipotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther [Internet].* 2024 Jun [cited 2025 Apr 25];59(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.17930>
24. Prasun P, Ginevic I, Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:4–4.
25. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis: Part I. *Digest Dis Sci.* 1982;27(8):737–61.
26. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders.' *J Hepatol.* 2001;35(1):134–46.
27. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Apr 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/>
28. Ljubuncic P, Fuhrman B, Oiknine J, Aviram M, Bomzon A. Effect of deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on lipid peroxidation in cultured macrophages. *Gut.* 1996;39(3):475–8.
29. Bessone F, Hillotte GL, Tamagnone N, Arnedillo D, Roma MG. Ursodeoxycholic Acid for the Management of Drug-induced Liver Injury: Role of Hepatoprotective and Anti-cholestatic Mechanisms. *J Clin Transl Hepatol.* 2025;000(000):000–000.
30. Food and Drug Administration. FDA approves Ocaliva for rare, chronic liver disease [Internet]. FDA; 2016. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-ocaliva-rare-chronic-liver-disease>
31. Lenci I, Milana M, Signorello A, Grassi G, Baiocchi L. Secondary bile acids and the biliary epithelia: The good and the bad. *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):357–66.
32. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, LaRusso NF, Lindor KD. High-Dose Ursodeoxycholic Acid as a Therapy for Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1558–62.

33. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol.* 1997;27(6):1022–8.
34. Mazzella G. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 2001;33(3):504–8.
35. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Banach M, Serban MC, Cicero AFG, Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019 Apr 6;18(1):88
36. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Apr 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/>
37. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH). Uputstvo za lijek Bilexin, tablete 250 mg. [Internet]. Sarajevo: ALMBiH; 2024[cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.almbih.gov.ba>
38. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Sažetak karakteristika proizvoda: Ursofalk, kapsule 250 mg [Internet]. Beograd: ALIMS; 2024[cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.alims.gov.rs>
39. Drug Bank Online[Internet]. Edmondton(CA): Wishart DS, et al.;2024[cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01586#show-approved>
40. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6(1):33.
41. Crudele L, De Matteis C, Novielli F, Di Buduo E, Petruzzelli S, De Giorgi A, et al. Fatty Liver Index (FLI) is the best score to predict MASLD with 50% lower cut-off value in women than in men. *Biol Sex Differ.* 2024;15(1):43.
42. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9.
43. Carli F, Sabatini S, Gaggini M, Sironi AM, Bedogni G, Gastaldelli A. Fatty Liver Index (FLI) Identifies Not Only Individuals with Liver Steatosis but Also at High Cardiometabolic Risk. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14651.
44. Prtina A, Rašeta Simović N, Milivojac T, Vujnić M, Grabež M, Djuric D, et al. The Effect of Three-Month Vitamin D Supplementation on the Levels of Homocysteine Metabolism Markers and Inflammatory Cytokines in Sera of Psoriatic Patients. *Biomolecules.* 2021;11(12):1865.
45. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Vučić V, Rudić Grujić V, Jakovljević V, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):57.
46. American Diabetes Association. Prediabetes-diagnosis[Internet].Arlington (VA): AmericanDiabetes Association;c2024 [cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://diabetes.org/health-wellness/prediabetes>.
47. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur*

Heart J. 2024;45(38):3912–4018.

48. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776–86.

49. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363(9403):157–63.

50. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011 [cited 2024 Nov 22]; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44583>.

51. Ardern CI, Janssen I, Ross R, Katzmarzyk PT. Development of Health-Related Waist Circumference Thresholds Within BMI Categories. Obes Res. 2004;12(7):1094–103.

52. Ardern CI, Janssen I, Ross R, Katzmarzyk PT. Development of Health-Related Waist Circumference Thresholds Within BMI Categories. Obes Res. 2004;12(7):1094–103.

53. World Health Organization. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 266 p.

54. Goran Milašinović. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2011.

55. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. Diagnostics 2022, 12, 2287. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102287>.

56. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20(23): 7392-7402 [PMID: 24966609 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7392].

57. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal. 2021 Jul 1;42(25):2439–54.

58. Csenteri O, Jancsó Z, Szöllösi GJ, Andréka P, Vajer P. Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. Open Heart. 2022 Nov;9(2):e002087

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.

☒ ДА

☐ НЕ

6.5. Циљеви истраживања

1. Процијенити дејство UDCA на ниво липидног статуса (укупни холестерол, HDL, LDL, TG) код пацијената са MASLD-ом

2. Испитати повезаност UDCA са параметрима оксидативног стреса (SOD, CAT, GSH) и инфламаторним маркерима (IL-1 β , IL-6 TNF- α) код пацијената са MASLD-ом

3. Испитати улогу UDCA на биохемијске параметре јетрене функције (AST, ALT, GGT)

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	☒ ДА	☐ НЕ
6.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе⁷		
1. Примјена урсодеоксихолне киселине доводи до побољшања липидног статуса, смањења параметара оксидативног стреса и инфламације. 2. Учесници који користе урсодеоксихолну киселину имаће бољу регулацију параметара метаболичке дисфункције		
Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?	☒ ДА	☐ НЕ
6.7. Очекивани резултати		
• Регулација параметара инфламације и оксидативног стреса код пацијената са MASD-ом • Регулација биохемијских параметара функције јетре • Регулација вриједности липидног статуса • Истраживање потенцијалних терапија као што је UDCA је веома значајно јер пружа нови увид у могућу улогу овог лијека у модификацији кључних патофизиолошких механизма прогресије МАСЛД-а и смањењу његових системских компликација • Добијени резултати могу послужити као основа за будуће клиничке студије усмјерене ка употреби UDCA самостално или у комбинацији са другим терапијским модалитетима, у циљу проналажења оптималних стратегија за превенцију прогресије MASLD-а и смањењу његових системских компликација		
Да ли је образложен научни/ умјетнички значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?	☒ ДА	☐ НЕ
6.8. План рада и временска динамика		
Фаза I (Процијењена дужина трајања - петнаест дана) Селекција учесника. Из електронске базе података о пацијентима регистрованим у једном тиму породичне медицине селектоваћемо пунољетне пацијенте који су условно речено здрави, тј. не болују од хроничних болести нити користе континуирану терапију, који нису обављали редовне систематске прегледе у оквиру радног мјеста и који нису урадили превентивни преглед уназад 2 године. У зависности од утврђеног броја пацијената са наведеним карактеристикама планира се обављање прегледа за пет учесника на дневном нивоу. Фаза II (Процијењена дужина трајања - три мјесеца) Позивање учесника. Учесници ће бити позивани телефонским путем од стране медицинске сестре тима породичне медицине. Планирано је да се сваки дан прегледа 5 учесника, односно 25 учесника седмично. Оним учесницима који се не буду могли одазвати у предложеном термину биће додијељен други термин, а умјесто њих биће позвани сљедећи по реду учесници. Учесник ће прво бити прегледан у тиму породичне медицине гдје ће му се на почетку прегледа поставити питања о количини уноса алкохола на седмичном нивоу. У зависности од одговора наставиће се даље активности од стране породичног доктора. Учеснику ће се процијенити физичка активност помоћу		

⁷ Попуњава се само за научни докторат.

(PACE Score) упитника и одредити пушачки статус. Урадиће се мјерење крвног притиска, ЕКГ снимање, мјерење антропометријских параметара и израчунавање ИТМ, обим струка и обим кука. Потом ће бити упућен у Одјељење за радиолошку и ултразвучну дијагностику Дома здравља у Бањој Луци гдје ће му бити обављен ултразвучни преглед јетре. Након завршеног ултразвучног прегледа учеснику ће, у Одјељењу за лабораторијску и биохемијску дијагностику ЈЗУ Дома здравља у Бањој Луци, бити узет узорак венске крви за лабораторијску анализу. На основу добијених резултата физикалног прегледа, лабораторијске и радиолошке анализе биће издвојено 60 учесника који испуњавају критеријуме укључења у студију. Учесници ће бити позвани да учествује у испитивању. Биће им детаљно објашњена сврха и начин спровођења студије. Они учесници који не буду жељели да учествују у студији а код којих се утврди патолошка вриједност било ког параметра, наставиће лијечење независно од истраживања. Остали који прихвате учешће у испитивању потписаће информисани пристанак за пацијенте.

Фаза III (Процијењена дужина трајања - три мјесеца)

Добијање информисаног пристанка за пацијенте се води као прва посјета учесника у истраживању, када ће учесник извући запечаћену коверту са цедуљицом. У зависности од тога да ли је у коверти ознака И или К, испитаник ће, без његовог знања, бити сврстан у интервенцијску односно контролну групу. 30 учесника из интервенцијске групе добиће активну супстанцу, урсодоксихолну киселину у форми таблета од 250 милиграма. Лијек ће учесници узимати три пута дневно, ујутро, поподне и увече, а доза ће се рачунати за сваког испитаника (15 mg/kg/дан). Сваком учеснику ће испитивач дати залиху таблета за један мјесец и одредити тачан термин друге посјете. Иста процедура ће бити спроведена са учесницима из контролне групе који ће умјесто активне супстанце добијати плацебо, који може да садржи неутралну супстанцу микроталасну целулозу или калцијев карбонат. Уз залиху таблета учесници ће добити свеску у коју ће записивати редовност узимања датих таблета, али и узимање других лијекова, прекид узимања датих таблета као и било коју промјену коју примјете ток узимања датих таблета. Приликом друге посјете, која је предвиђена након мјесец дана коришћења терапије, биће поновљени одређени прегледи те узети узорци венске крви у количини од 15 милилитара крви (једна епрувета). Тада ће учесници добити другу бочицу са таблетама које ће узимати наредних 30 дана и заказаће се термин треће посјете, током које ће бити урађено све исто као и приликом друге посјете. Приликом четврте посјете свим учесницима ће бити поновљене све активности у тиму породичне медицине, у Одјељењу за радиолошку и ултразвучну дијагностику и у Одјељењу за лабораторијску и биохемијску дијагностику ЈЗУ Дома здравља у Бањој Луци, као и процјена података које је учесник евидентирао у дату свеску.

Фаза IV (Процијењена дужина трајања - мјесец дана)

Статистичка обрада података

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?

☒ ДА

☐ НЕ

6.9. Материјал и методологија рада

Истраживање ће бити обављено као рандомизована, двоструко слијепа плацебо контролисана студија у Дому здравља у Бањој Луци. Узорак ће сачињавати популација старија од 18 година, регистрована у једном тиму породичне медицине Едукативног центра ЈЗУ Дом здравља у Бањој Луци. Истраживање ће трајати три мјесеца и учествоваће 60 учесника који ће бити подијељени у двије групе по 30 учесника, интервенцијску и контролну. Број учесника одређен је на основу сличних студија [44,45].

- Фактори укључења: учесници код којих је анамнестички потврђено да не конзумирају алкохол у количини већој од 30 gr дневно за мушкарце и 20 gr алкохола дневно за жене, ултразвучно потврђено присуство стеатозе јетре и током фазе селекције учесника потврђен бар један од следећих 5 критерија: обим струка ≥ 94 cm за мушкарце и ≥ 80 cm за жене, индекс тјелесне масе (ИТМ) ≥ 25 kg/m², вриједности крвног притиска у распону од 135/85 mmHg до 140/90 mmHg, вриједности глукозе наташте у интервалу од 5,6 mmol/L до 6.9 mmol/L или гликолизираниог хемоглобин (HbA1C) у интервалу од 5.7% до 6.4% [46] или вриједности HDL-а <1.0 mmol/L за мушкарце и <1.3 mmol/L за жене и вриједности триглицерида > 1.70 mmol/L.
 - Фактори неукључења: Присуство вирусних и аутоимуних болести јетре, као и учесници са већ постојећим кардиоваскуларним и метаболичким болестима за које узимају терапију, труднице, особе са менталним инвалидитетом, пацијенти који редовно користе терапију за менталне поремећаје, пацијенти који редовно користе терапију за хиперлипотеинемиче, као и учесници код којих се на првом мјерењу крвног притиска утврде вриједности од 140/90 или веће јер ће им се увести терапија за хипертензију. Учесницима са повишеним вриједностима укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида израчунаће се десетогодишњи ризик од кардиоваскуларних догађаја примјеном SCORE2 и SCORE2-OP таблица. Учесници са процијењеним високим или веома високим ризиком неће бити укључени у студију и увешће им се терапија за дислипидемије.
 - Фактори искључења: Појава трудноће, нарушавање граница уноса алкохола (ако учесници повремено или континуирано уносе количине веће од препоручених), развој акутних кардиоваскуларних или цереброваскуларних догађаја током истраживачког периода, нежељени догађаји повезани са истраживањем, патолошке вриједности лабораторијске анализе крви уочене током друге и треће фазе истраживања или друго медицинско стање због којег учествовање у истраживању не би било у најбољем интересу учесника, уколико се током истраживања установи да код учесника постоји фактор неукључења *de novo* или од раније препознат, велике промјене у животном стилу као што су: драстичан губитак тјелесне масе >10 килограма, започињање вјежбања или дијететског режима који мијења метаболизам и нарушава валидност података.
- Подаци који ће се евидентирати су:
 1. Демографски подаци - доб и пол
 2. Физичка активност - чији ће се ниво одредити примјеном упитника који се односи на процјену и савјетовање о физичкој активности од стране доктора (енг. *Physician based Assessment and Counseling for Exercise* - PACE SCORE). Упитник нуди десет могућих статуса тренутне физичке активности (нумерисаних од 1 до 10), од којих учесник треба да заокружи само један статус (један број) на основу којег ће бити сврстан у једну од три могуће групе: преконтемплатор (1), контемплатор (2-5) и активан (6-10);
 3. Пушачки статус - категорије непушач, бивши пушач и пушач.
 - Физикални преглед учесника ће обухватати мјерења:
 1. Крвни притисак ће бити мјерен на обе руке након 10 минута сједења у мирној просторији. У сврху истраживања ће се користити нижа измјерена вриједност. По смјерницама Европског удружења кардиолога (ESC) из 2024. године вриједности притиска су подјељене у категорије [47] :

- <120/70 mmHg неповишен крвни притисак

- 120-139/70-89 mmHg повишен крвни притисак

- $\geq 140/90$ mmHg хипертензија.

2. Електрокардиограм (ЕКГ)- у зависности од читања, резултати ће бити сврстани у двије категорије: уредан ЕКГ и патолошки ЕКГ

3. Одређивање антропометријских мјера и индекса тјелесне масе – ИТМ. Индекс тјелесне масе ће се израчунавати по формули $ИТМ = \text{тјелесна тежина (kg)} / \text{тјелесна висина (m}^2\text{)}$. Према измјереним вриједностима учесници ће бити сврстани у следеће категорије:

- <16.5 kg/m² тешка потхрањеност

- < 18.5 kg/m² потхрањеност

- 18,5-24,9 kg/m² нормална тјелесна маса

- 25-29,9 kg/m² прекомјерна ухрањеност,

- вриједности >30 kg/m² гојазност - од 30-34.9 kg/m² гојазност I степена,

35-39.9 kg/m² гојазност II степена

> 40 kg/m² гојазност III степена или екстремна гојазност [48,49];

4. Обима струка – ће се мјерити учесницима у стојећем ставу, без одјеће, при минималним респирацијама. За мјерење ће се користити нерастегљиви тракасти метар са прецизношћу од 0.5 cm који ће се поставити паралелно са подом у средини линије која спаја доњу ивицу ребарног лука и горњу ивицу илијачних костију. Вриједности од 94 cm за мушкарце и 80 cm за жене ће се сматрати нормалним. [50,51];

5. Обим кука - ће се мјерити учесницима у стојећем ставу, без одјеће, при минималним респирацијама. За мјерење ће се користити нерастегљиви тракасти метар са прецизношћу од 0.5 cm који ће се поставити паралелно са подом у нивоу гдје су кукови најшири [52].

6. Однос обима струка и обима кука који се рачуна тако што се вриједности измјереног обима струка подијели са измјереном вриједношћу обима кука. Вриједности $ОС/ОК > 0,90$ cm за мушкарце и $ОС/ОК > 0,85$ cm за жене указују на абдоминалну гојазност [52,53].

Потом ће се свим учесницима урадити :

- Лабораторијске анализе крви:

1. Серумски параметри: укупни холестерол, триглицериди (TG), липопротеини мале густине (енг. *low-density lipoprotein* - LDL), липопротеини велике густине (енг. *high-density lipoprotein* - HDL), хемоглобин (Hbg), глукоза у крви (GUK), гликолизирани хемоглобин (HbA1C), серумски кретинин (Scr), мокраћна киселина (AU), параметри јетре аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT), гама глутамил трансфераза (GGT), лактатдехидрогеназа (LDH), Це реактивни протеин (CRP). Узимање узорка крви ће се обављати у јутрањим сатима при чему учесници неће конзумирати храну и напите, изузев воде, најмање 10-12 сати прије узимања узорка крви [54]. Анализирање крви ће се радити у Одјељењу за лабораторијску и биохемијску дијагностику ЈЗУ Дома здравља у Бањој Луци. Биохемијске лабораторијске анализе биће одређене на аутоматским биохемијским анализаторима по референтним методама (*Abbott Alinity c i DxC 700 Beckman Coulter*). За референтне вриједности ће се сматрати GUK 4.20-6.10 mmol/L; HbA1C 4,8-6%; Hbg 135-170 g/L; Hol 3.11-5.20 μ mol/L; TG 0.2-1.70 mmol/L; HDL 0.91-2.06 mmol/L; LDL 0-3.40 mmol/L; AST 5-37 IU/L; ALT 4-41

IU/L; GGT 3-55 IU/L, LDH ж 135-214 IU/L и м 135-225 IU/L, Scr 62-106 $\mu\text{mol/L}$; AU м 182-403 $\mu\text{mol/L}$, ж 134-337 $\mu\text{mol/L}$, CRP <5 mg/L.

2. Квантификација цитокина. Плазматски нивои проинфламаторних цитокина интерлеукина 1 β (IL-1 β), интерлеукина 6 (IL-6), фактора туморске некрозе α (TNF- α) анализираће се у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци. Нивои цитокина биће одређени кориштењем микрозрнаца заснованих на флуоросценцији (*AimPlex Biosciences, Pomona, CA, USA*) и проточне цитометрије (*BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA*). Тест ће бити обављен према протоколу који је препоручио произвођач. Концентрације испитиваних биомолекула биће одређене према познатим концентрацијама анализата у стандардима.

3. Активност параметара оксидативног стреса каталаза (CAT) и супероксид дизмутаза (SOD), и ниво глутатиона (GSH) анализираће се у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци. Активност ће се одређивати Beutler методом у лизатима црвених крвних ћелија и мјерити спектрофотометријски. Ниво H_2O_2 у плазми мјериће се методом Pick and Keisari, на основу H_2O_2 оксидације фенол црвеног на таласној дужини од 610 nm. Плазма концентрација $\text{O}_2^{\bullet-}$ биће одређена коришћењем Nitro Blue Tetrazolium (NTB) и TRIS пуфера, а за мјерење ће се користити таласна дужина од 530 nm.

- Ултразвучни преглед јетре

Преглед ће се обављати у Одјељењу за радиолошку и ултразвучну дијагностику Дома здравља у Бањој Луци на ултразвучном апарату ACUSON NX3 Elite (*Siemens Medical*), биће кориштена конвексна сонда, фреквенције 5 MHz и Б мод. учесници ће бити без хране 5-6 сати прије прегледа. Класификација масне јетре ће подразумевати: степен 0-нормална ехогеност, степен 1 благи дифузни пораст ехоа у паренхиму јетре са нормалном визуализацијом дијафрагме и интрахепатичких судова, степен 2 умјерено дифузно повећање ехогености са благо оштећеном визуализацијом интрахепатичких судова и дијафрагме, степен 3 значајно повећање ехогености, са лошом или без визуализације интрахепатичких судова, дијафрагме и задњег дијела десног режња јетре [55,56]. Патолошки ће се сматрати све вриједности веће од 0. Да би се избјегла пристрасност, ултразвучни прегледе ће радити испитивач који неће бити упознат са резултатима лабораторијских вриједности учесника.

- Индекс масне јетре

FLI квантитативно изражава присуство стеатозе јетре и метаболичке дисфункције стеатозне јетре. За израчунавање ће се користити варијабле ИТМ, обим струка, вриједности триглицерида и GGT. Рачунаће се свим учесницима према формули
$$\text{FLI} = (e^{0.953 \cdot \log_e(\text{триглицериди})} + 0.139 \cdot \text{ИТМ} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{обим струка} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{триглицериди})} + 0.139 \cdot \text{ИТМ} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{Обим струка} - 15.745}) \cdot 100.$$
 Његове вриједности се крећу у распону од 0-100 а добијени резултати се интерпретирају тако да скор ≤ 30 искључује присуство стеатозе, а вриједности ≥ 60 указује на метаболичку дисфункцију особа са масном јетром [40]. За патолошке вриједности ће се сматрати $\text{FLI} > 30$.

Учесници који буду испуњавали факторе укључења биће позвани да учествују у истраживању док се не постигне циљни број (60 учесника).

Рандомизација учесника у интервенцијску и контролну групу спровешће се помоћу методе запечаћених коверти. Уз помоћ софтвера, кориштењем програма Excel и функције RANDOM, биће одређено у којој коверти је ознака И (интервенцијска група) а у којој ознака К (контролна група).

Користиће се непровидне коверте и свака ће бити означена редним бројем 1, 2, 3, 4....60 и у њу стављена цедуљица са одговарајућом ознаком, И или К, која је одређена софтверски. Потом ће коверте бити запечаћене. Након што учесници пристану да учествују у испитивању и потпишу информисани пристанак за пацијенте, узимају прву следећу коверту по реду. Коверта се отвара и учесник се, без његовог знања, распоређује у интервенцијску или контролну групу у складу са ознаком из коверте. Особа која ће означити коверте редним бројевима и ставити одговарајуће цедуљу у коверту неће бити укључена у испитивање.

Након што учесници пристану да учествују у испитивању и потпишу информисани пристанак за пацијенте, учесници ће терапију узимати три мјесеца, у дози од 15 mg/kg/дан. Након три мјесеца терапије поновиће се комплетна дијагностичка обрада као и на почетку истраживања.

Процена кардиоваскуларног ризика примјеном SCORE2 и SCORE2-OP таблица (енг. *Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE2 i SCORE2-Older Persons*) вршиће се учесницима са повишеним вриједностима укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида. SCORE2 таблице се примјењују у доби од 40-69 година, а за особе са 70 и више година примјењују се SCORE2-OP таблице. Таблице укључују следеће варијабле: доб, пол, пушачки статус, вриједност систолног притиска и вриједност non-HDL холестерола. Non-HDL ће се израчунати одузимањем вриједности HDL холестерола од вриједности укупног холестерола.

Приликом статистичке обраде података користиће се аналитичке и дескриптивне статистичке методе. Дескриптивне методе ће укључивати апсолутне и релативне бројеве, мјере централне тенденције и мјере варијабилитета. Од мјера централне тенденције користиће се медијана и аритметичка средина, а од мјера варијабилитета стандардна девијација. Од тестова значајности користиће се параметарски тестови (т-тест, ANOVA), а у случају да се не испуне услови за кориштење параметарских тестова користиће се непараметарски тестови (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, U test). Сви резултати ће се приказати кроз табеле и графиконе. Ниво статистичке значајности у свим тестовима ће бити 0.05.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	☒ ДА	☐ НЕ
---	--	-----------------------------

6.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад⁸

Одјељење за лабораторијску и биохемијску дијагностику ЈЗУ Дома здравља у Бањој Луци
 Центар за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци
 Одјељење за радиолошку и ултразвучну дијагностику Дома здравља у Бањој Луци

Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	☒ ДА	☐ НЕ
--	--	-----------------------------

Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	☐ ДА	☒ НЕ
--	-----------------------------	--

Да ли је тема подобна?	☒ ДА	☐ НЕ
------------------------	--	-----------------------------

6. ЗАКЉУЧАК

Да ли студент испуњава прописане услове?	☒ ДА	☐ НЕ
--	--	-----------------------------

Да ли је тема подобна?	☒ ДА	☐ НЕ
------------------------	--	-----------------------------

⁸ Попуњава се само за научни докторат.

Да ли први ментор испуњава прописане услове?	☒ ДА	☐ НЕ
Да ли други ментор испуњава прописане услове?	☐ ДА	☐ НЕ

Мјесто и датум: у Бањој Луци, 26.01.2026.год.

Проф.др Ранко Шкрбић, с.р. редовни
професор, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци, ужа научна
област фармакологија, токсикологија и
клиничка фармакологија

Предсједник комисије

Проф. др Гордана Тешановић, с.р. редовни
професор, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци, ужа научна
област породична медицина

Члан

Проф. др Едита Черну Обрдаљ, с.р.
ванредни професор, Медицински факултет
Свеучилишта у Мостару, ужа научна област
породична медицина

Члан

Име и презиме, титула и звање

Члан

Име и презиме, титула и звање

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. Одлука Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство;
2. Одлука Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о усвајању извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство;
3. Пријава приједлога теме докторске дисертације – Образац 1;

4. Извјештај комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство – Образац 2.