











## 2. PODACI O STUDENTU

Ime, ime jednog roditelja, prezime: JELENA (DUŠAN) PETKOVIĆ-DABIĆ

Datum rođenja: 30.03.1981.godine

Mjesto i država rođenja: Banja Luka, Bosna i Hercegovina

### 2.1. Studije prvog ciklusa ili osnovne studije ili integrisane studije

Godina upisa:	1999	Godina završetka:	2005	Prosječna ocjena tokom studija:	7.35
---------------	------	-------------------	------	---------------------------------	------

Univerzitet: Univerzitet u Banjoj Luci

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: diplomske studije

Stečeno zvanje: doktor medicine

### 2.2. Studije drugog ciklusa ili magistarske studije

Godina upisa:	2010	Godina završetka:	2013	Prosječna ocjena tokom studija:	7.78
---------------	------	-------------------	------	---------------------------------	------

Univerzitet: u Beogradu

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: posle diplomске studije

Naziv završnog rada drugog ciklusa ili magistarske teze, datum odbrane : " Iskustvo implementacije sistema finansiranja bolničkog sektora po sistemu dijagnostički srodnih grupa- DSG u Republici Srpskoj, Medicinski fakultet Univerziteta u Brogradu, datum odbrane 04.oktobra 2013. godine

Uža naučna oblast završnog rada drugog ciklusa ili magistarske teze: zdravstvena politika i menadžment

Stečeno zvanje: Master organizator zdravstvene njege

### 2.3. Studije trećeg ciklusa

Godina upisa:	2019	Број ECTS остварених до сада:	180	Prosječna ocjena tokom studija:	9.25
---------------	------	----------------------------------	-----	---------------------------------	------

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: doktorske studije

### 2.4. Prikaz naučnih i stručnih radova kandidata

RB	Podaci o referenci	Kategorija <sup>1</sup>
----	--------------------	-------------------------

<sup>1</sup> Kategorija se odnosi na one časopise i naučne skupove koji su kategorisani u skladu sa Pravilnikom o publikovanju naučnih publikacija („Službeni glasnik RS”, br. 77/10) i Pravilnikom o mjerilima za ostvarivanje i finansiranje Programa održavanja naučnih skupova („Službeni glasnik RS”, br. 102/14) odnosno pripadnost rada časopisima indeksiranim u svjetskim citatnim bazama.

1.	<b>J.Petkovic-Dabic.</b> T. Nedimovic- Tomovic. Lista bioloških lijekova Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske. XII Simpozijum farmaceuta i magistara farmacije Republike Srpske. Teslic, BiH, maj 07-10,2015. Digestivni trakt str.75-81.	Naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova
<p>Bioški lijekovi su u poslednjih 10-20 godina značajno izmijenili tok i prognozu pojedinih bolesti (Dg: K50,K51,M05 i M06, M08,M07,M45). Efikasnim stišavanjem zapaljenskog procesa oni dovode do značajnog usporavanja toka bolesti i samim tim pospješuju kvalitet života oboljelih. Uz sve to ne pokazuju značajnu učestalost i težinu neželjenih efekata.</p> <p>Dugoročno se veći trošak liječenja biološkim lijekovima može kompenzovati kroz manju stopu bolovanja i izostanka s radnih mjesta, manji broj odlazaka u prijevremenu penziju i na kraju smanjenjem posrednih troškova značajno se smanjuje sveukupan teret bolesti.</p>		
RB	Podaci o referenci	Kategorija
2.	<b>J. Petkovic-Dabic.</b> T. Nedimovic-Tomovic. Iskustvo uvođenja lijekova na Listu bioloških lijekova Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske. III Kongres farmaceuta Bosne i Hercegovine. Sarajevo, BiH, maj 14-17,2015. Farmacija zasnovana na dokazima str 104.	Naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova
<p>Osnovni cilj ovog rada je da se analiziraju prednosti i izazovi formiranja Liste bioloških lijekova Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske</p> <p>Upravni odbor Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, 2014.godine, donio je Odluku o usvajanju Liste bioloških lijekova Fonda zdravstvenog osiguranja RS, kojom je utvrđena je Lista bioloških lijekova Fonda. Pravo na korištenje lijekova propisanih Odlukom o usvajanju liste bioloških lijekova Fonda zdravstvenog osiguranja RS, a koji idu na teret sredstava Fonda imaju osigurana lica , s obzirom na Listom utvrđene indikacije i kojima je izdato odobrenje Fonda.</p>		
RB	Podaci o referenci	Kategorija
3.	<b>J. Petkovic-Dabic.</b> S. Dabic. Liječenje psorijaze antagonistima TNF alfa. XIII Simpozijum magistara farmacije i medicinske biohemije Republike Srpske. Teslic, BiH, maj 26-28,2016.Koža, str. 80-86.	Naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova
<p>Bioški lijekovi su specifični humanizovani proteinski molekuli koji se stvaraju uz pomoć tehnoloških postupaka molekularne biologije. Oni stišavaju apaljenje tako što neutrališu prozapaljenske citokine. Na taj način mnogo lakše mijenjaju tok bolesti od hemijskih lijekova. Bioški lijekovi djeluju putem neutralizacije efekata faktora tumorske nekroze alfa (TNF<math>\alpha</math>), interleukina 6 (IL-6) ili CD 20 molekula na B-limfocitima.</p> <p>Bioška terapija se primjenjuje u pacijenata koji nisu postigli željenu</p>		



remisiju ili nisku aktivnost bolesti dejstvom hemijskih lijekova iz prve linije.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
4.	R. Tamburic. <b>J. Petković-Dabić.</b> S. Dabić. M. Kostić. R. Rajić. Lj. Jovandić. Udruženost nealkoholne bolesti jetre I šećerne bolesti tip 2. 5 Kongres endokrinologa Srbije. Beograd, Srbija, decembar 9-12,2016, KES2016, str 89.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Jetra predstavlja ključni organ u sistemskom metabolizmu. Poremećaj metabolizma doprinosi razvoju inzulinske rezistencije te šećerne bolesti tip 2 (DMT2). U radu smo prikazali pacijenta koji se javlja, usljed zamaranja i bola ispod desnog rebarnog luka. Inače se od ranije liječio pod Dijagnozom DMT2 ali nije koristio terapiju. Sada se verifikuje visok porast jetrenih transaminaza i postavlja dijagnoza nealkoholne bolesti jetre. Jedna od terapijskih mogućnosti je liječenje lijekom pioglitazon, koji pokazuje znatnu efikasnost u liječenju DMT2 I nelakoholne bolesti jetre.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
5.	R. Tamburic. <b>J. Petković-Dabić.</b> S. Dabić. Gastrointestinalne komplikacije dijabetesa-klinički pristup. 5 Kongres endokrinologa Srbije. Beograd, Srbija, decembar 9-12,2016.KES2016, str 93	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Gastrointestinalni simptomi se često javljaju kod pacijenta oboljelih od diabetes melitusa tipa II, DMT2.Najčešće kliničke manifestacije su u vidu enteropatija ili difunkcije debelog crijeva. Kod ovih pacijenata značajno je narušen kvalitet zivota, većina oboljelih teško prihvata svoje zdravstveno stanje.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
6.	<b>J. Petković-Dabić.</b> R. Tamburić. S. Dabić. Finansiranje projekta prevencije i tretmana dijabetesnog stopala u Republici Srpskoj, od strane Fonda zdravstvenog osiguranja Repunlike Srpske. 5 Kongres endokrinologa Srbije. Beograd, Srbija, decembar 9-12,2016.KES2016, str 87.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Osnovni cilj ovog rada je da se analiziraju prednosti finansiranja projekta- unapređenje prevencije i tretman dijabetesnog stopala u Republici Srpskoj, od strane Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, u smislu da se putem preventivnih i pravovremenih kurativnih aktivnosti smanji broj kasnih komplikacija dijabetesa koji kasnije uzrokuje dugotrajno i izuzetno skupo liječenje za zdravstveni sistem, a i društvo u cijelini.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
7.	<b>J. Petkovic-Dabic.</b> S. Kuridza. V. Djurdjevic. Telemedicina. XIII Savjetovanje farmaceuta. Umag, Hrvatska, maj 19-21,2017.Ljekarnik I liječnik, str 64.	Naučni rad na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Postoji više definicija telemedicine, od kojih je u nekim stavljen akcenat na direktnu primjenu informacionih tehnologija (IT) u zdravlju pacijenta, a neke u središte problema postavljaju upravu IT i problematiku prenosa informacije na daljinu. Većina ljudi, među koje često spadaju i sami ljekari, pod terminom „telemedicina“ podrazumeva video konferencije, gdje se stručnjaci dogovaraju, informišu ili obučavaju. Telemedicina je šire definisana kao upotreba informacione tehnologije za prenos medicinskih usluga i informacija sa jedne lokacije na drugu. Svjetska zdravstvena organizacija je usvojila sledeću definiciju: telemedicina je način da se uz korišćenje telekomunikacionih i informacionih tehnologija pruže medicinske usluge bez obzira na to gdje se geografski nalaze davalac zdravstvene usluge, pacijent, medicinska informacija ili oprema. Telemedicina se, kao pojam, često poistovećuje sa telezdravstvom (telehealth, odnosno e-health u širem smislu koji se danas koristi).

RB	Podaci o referenci	Kategorija
8.	R.Tamburic. <b>J. Petkovic-Dabic.</b> M. Kostic. Lj. Jovandic. S. Dabic. Ulcerative colitis and adenocarcinoma-Case report at 24-year-old pregnant with long-lasting IBD. Crossing New Borders in IBD: Thoughts and Demands-From Mechanisms to Treatment: Syposium 210:152-1. Lisabon, Portugal, april 20-21,2018.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Prikaz slučaja: Pacijentica je hospitalizirana na Ginekološkoj klinici zbog bolova u truhu i učestale proljevne stolice sa svježom krvlju. S obzirom da se radilo o pacijentkinji koja je bila u sedmom mjesecu trudnoće, redovno ju je pratio ginekolog. Početni laboratorijski testovi su pokazali visok nivo bijelih krvnih zrnaca, anemiju zbog nedostatka željeza, povećane inflamatorne markere, hipoproteinemiju i hipoalbuminemiju. Konsultovan gastroenterolog, u početku je uključivao 5-ASA i probiotičku terapiju. Tokom hospitalizacije tegobe su intenzivirane, pogoršanje opšteg stanja, kontrakcije. Opće stanje bolesnika je izuzetno loše uz povećanje upalnih parametara. Radi se imagine dijagnostika, ultrazvučni pregled abdomena kao i kompjuterizovana tomografija i vizualiziraju se fokalne promjene na jetri u smislu metastatske bolesti. Urađena je rektosigmoidoskopija sa biopsijom i otkrivene su upalne lezije u varios stadijumu i na 15 cm od anokortikalne linije uočen je tumor, stenozirajuće forme. Histopatološki pregled je sugestivan za ulcerozni kolitis i adenokarcinom. Lekarska komisija odlučila je da se inicijalna hirurška terapija - laparoskopiska restorativna proktokolektomija



RB	Podaci o referenci	Kategorija
9.	R. Tamburic. <b>J. Petkovic-Dabic.</b> M. Kostic. S. Trbojevic. Eosinophilic esophagitis, clinical practice: case report and literal review. Crossing New Borders in IBD: Thoughts and Demands-From Mechanisms to Treatment: Syposium 210:153-1. Lisabon, Portugal, april 20-21,2018.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

U radu smo prikazali tridesetsedmogodišnjeg pacijenta, sa simptomima eosinofilnog ezofagitisa, otpornog na terapiju , kao i sa razvijenim komplikacijama bolesti. Eosinofilni ezofagitis može imati duboke posledice na kvalitet života oboljelih, uključujući socijalne poteškoće, anksioznost, poremećaj spavanja, depresiju. U pacijenata koji reaguju na kortikosteroidnu terapiju, dugotrajna primjena topikalnih kortikosteroida može imati povoljne efekte liječenja

RB	Podaci o referenci	Kategorija
10.	R. Tamburic. <b>J. Petkovic-Dabic.</b> Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: for now only rescue therapy in the Republic of Srpska: 13th Euro-Global Gastroenterology Conference. Rim, Italy, august 20-21,2018.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Vedolizumab (VDZ) je humanizirano monoklonsko antitijelo antagonist integrin-receptora indicirano za liječenje pacijenata sa umjereno do teško aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću. Želimo pokazati naše skromno iskustvo s upotrebom vedolizumaba kao terapije spašavanja kada druge medicinske terapije nisu uspjele. Metode: Provedena je opservacijska studija na pacijentima s inflamatornom bolešću crijeva liječenih VDZ-om u trajanju od jedne godine. Urađena je evaluacija indeksa aktivnosti, fekalnog kalprotektina i nivoa C-reaktivnog proteina. Rezultati: Naša studija je obuhvatila 7 pacijenata (5 CD, 2 UC, srednja starost 40 godina). Prethodni neuspjesi liječenja sa anti-TNF. Nakon godinu dana, kod svih pacijenata je zadržao klinički odgovor i remisiju. C-reaktivni protein i fekalni kalprotektin značajno su se smanjili kod pacijenata sa CD i UC. Diskusija: Naše iskustvo pokazuje da se može postići dugotrajn učinak, čak i nakon 1 godine liječenja. Vedolizumab se općenito dobro podnosi. Vedolizumab se može koristiti kao terapija spašavanja kod pacijenata sa medicinski refraktornim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
11.	<b>J.Petkovic-Dabic.</b> R.Tamburic. Successful treatment of chronic Hepatitis C infection in Republic of Srpska13th Euro-Global Gastroenterology Conference. Rome, Italy, august 20-21,2018. Volume 8, DOI:10.4172/2161-069X-05-076	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Virusni hepatitis C ostaje jedan od glavnih zdravstvenih i društvenih problema povezanih sa zaraznim bolestima. danas. Terapija bez interferona upotrebom novih antivirusnih lijekova s direktnim djelovanjem (DAA) povećala je stopu izlječenja kod različitih HCV inficiranih populacije pacijenata. Danas virusni hepatitis C prijeti da postane bolest koja liječi.

Metode: Metodologija je uključivala retrospektivnu studiju. Predstavimo svoja iskustva iz obavljenog rada u 2016. Godini i 2017. Odobrelimo liječenje ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir u ukupno 55 izvještaja pacijenata.

Rezultati: U 2016. godini analizirali smo 25 pacijenata, 17 (68%) muškaraca i 8 (32%) žena starosti od 26-66 godina. Analizirali smo 30 pacijenata, 22 (73%) muškarca i 8 (26,7%) žena starosti od 23-67 godina. Održivi virusni odgovor (SVR) je 100%. Nepovoljni događaji su tipično blagi, najčešće se sastoje od umora, glavobolje, mučnine i dijareje.

Diskusija/Zaključci: Režim koji se sastoji od ombitasvira/paritaprevira/ritonavira i dasabuvira vrlo je efikasan u liječenju virusnog hepatitisa C. Danas je virusni hepatitis C izlječiva bolest, koja smanjuje oštećenje membrane, kao i troškovi liječenja pacijenata.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
12.	R. Tamburic. <b>J. Petkovic-Dabic.</b> T. Barac. A. Dobrovoljski. S. Dabic. S. Trbojevic. Position for vedolisumab in the treatment of ulcerative colitis, rescue therapy. Our modestly expiriences: Tiled therapies for IBD: A look into the future: Symposium 213. Milan, Italy, october 5-6,2018.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Prikaz slučaja, pacijenta oboljelog od ulcerativnog kolitisa, koji je liječen konvencionalnom sistemskom terapijom. U momentu životne ugroženosti njegovog zdravstvenog stanja, u terapiju je uključen biološki lijek vedolizumab, kao jedini selektivni biološki lijek u liječenju upalnih bolesti crijeva do tada, koji je predstavljao terapiju spasa. Pacijent je odlično odreoagovao na primjenjenu terapiju.

RB	Podaci o referenci	Kategorija
13.	Balaban J, <b>Dabić Petković J,</b> Umičević Šipka S. Therapeutic Options of Severe Hydradenitis Suppurativa / Acne Inversa. Serb J Dermatol Venerol 2020; 12(3): 116-117.	Orig.naučni rad u priznatom nacionalnom časopisu

Teški oblici HS se najprije liječe antibioticima ili kombinacijom antibiotika. Najbolji efekat se postiže kombinacijom rifampicina i klindamicina u dozi od 600 mg dnevno tokom četiri mjeseca. Ukoliko biološka terapija adlimumabom kontraindikovana ili nedostupna moxifloksacin u dozi 400 mg dnevno, u kombinaciji sa visokim dnevnim dozama soli cinka i intralezionom aplikacijom triamcinolon acetona također može dovesti do značajnog terapijskog efekta. Acitretin, koji se se preporučuje u terapiji blažih do srednje teških oblika HS, se može koristiti kao nastavak terapije i u teškim oblicima HS nakon postizanja dobrog terapijskog odgovora sistemskim antibioticima, jer smanjuje upalnu komponentu u dermisu inhibirajući hemotaksu polimorfonukleara s posljedičnim smanjenim stvaranjem upalnih citokina, naročito IL-6. Biološka terapija monoklinalnim antitijelom adalimumabom, jednim odobrenim biološkim lijekom za HS, je prva linija liječenja u srednje teškim i teškim oblicima HS koji nisu odgovorili ili nisu tolerisali antibiotsku terapiju. Lijek djeluje efikasno i brzo na kožne promjene, bol i dramatično poboljšava kvalitet života oboljelih osoba.



RB	Podaci o referenci	Kategorija
14.	<b>J. Petkovic-Dabic.</b> R.Tamburic. S. Dabic. Inflammatory bowel disease is accompanied by cutaneous manifestations EADV Spring symposium 2022, Ljubljana, Slovenia, may 8-10,2022.	Apstrakt na naučnom skupu međunarodnog značaja, štampan u zborniku radova

Nodozni eritem povezan je sa aktivnošću IBD-a.

Pacijent je primljen na Kliniku zbog produženih potkožnih čvorova na potkoljenicama i sumnje na plućnu sarkoidozu (pod nadzorom pulmologa). Zbog probavnih smetnji, intermitentne konstipacije, proljeva, sluzave stolice, uputi se gastroenterologu koji radi kolonoskopiju i zbog promjena na sluznici debelog crijeva uzima se uzorak na PH (zaključak: endoskopska slika akutnog ulceroznog kolitisa-IBD) što može biti u korelaciji sa promjenama na koži. Nakon sistemske terapije kortikosteroidima dolazi do regresije kožnih promjena nodoznog eritema (EN) i ublažavanja IBD-a. Naš dalji rad je sada opravdan kako bismo utvrdili da li je EN povezan sa drugim sistemskim stanjima i da li pokazuje slične poveznice.


*Ocjena relevantnosti naučne i stručne aktivnosti kandidata za predloženu temu disertacije*

<b>Da li student ispunjava propisane uslove?</b>	<b><u>DA</u></b>	<b>NE</b>
--	------------------	-----------

### 3. PODACI O MENTORU

Ime i prezime: Ivana Binić

Akademsko zvanje: Redovni profesor

Nučno polje i uža naučna oblast: Dermatovenerologija

Matična institucija sticanja izbora u zvanje: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Biografija ( do 300 riječi):

Datum rođenja: 03.03.1961

Obrazovanje:

1979-1984 Medicinski fakultet Niš

1991 Magisterijum

1992 Specijalizacija iz dermatovenerologije

2000 Doktorat

Radno iskustvo:

Na Klinici za kožne i polne bolesti u Nišu radi od novembra 1985. godine kao izabrani kandidat po konkursu Osnovne zajednice nauke regiona Niš. U zvanje asistenta pripravnika na predmetu Dermatovenerologija izabrana je 1986. godine. Magistarski rad odbranila je juna 1991. godine.

Specijalistički ispit iz Dermatovenerologije je položila aprila 1992. godine. Juna 2000. godine odbranila je doktorsku disertaciju.

Pomoćnik direktora Klinike za kožne i polne bolesti u Nišu u periodu od 2000-2006. Pomoćnik direktora Kliničkog Centra Niš za internističke grane u periodu od februara do oktobra 2012. godine

U zvanje asistenta pripravnika na predmetu Dermatovenerologija izabrana je 1986. godine. U zvanje asistenta izabrana je 1992. godine, a reizabrana 1996. godine. U zvanje docenta izabrana januara 2001. godine, vanrednog profesora 2005. godine, a 2011. izabrana u zvanje redovnog profesora. Do sada je iz oblasti dermatologije objavila više stručnih i naučnih radova u referentnim medicinskim časopisima u bazama medicinskih podataka SCI, CC, PubMed kao i na svetskim i evropskim kongresima dermatovenerologa.

Učesnik nekoliko projekata na Medicinskom fakultetu u Nišu pod pokroviteljstvom Ministarstva nauke Republike Srbije. Trenutno je angažovana na dva projekta Ministarstva nauke. Član je Internacionalne Lige Dermatologa, Evropske akademije dermatovenerologa.,

Evropskog Udruženja Kliničkih Istraživača (EACR), Udruženja dermatovenerologa Srbije,

Udruženja Flebologa Srbije, SLD-a i Aktiva dermatovenerologa. Osnivač i predsednik

Asocijacije srpske kozmetske i estetske dermatologije-ASKED, od 2009. godine. Organizator godišnjih Simpozijuma ASKED-a, akreditovanih od strane Nacionalnog saveta za akreditaciju i Lekarske Komore Srbije .

Počasni član Udruženja dermatovenerologa Bugarske i Udruženja dermatovenerologa

Makedonije. Poslednjih 5 godina održala 16 predavanja po pozivu na Kongresima

dermatovenerologa Turske, Makedonije, Crne Gore i Bugarske, kao i na više akreditovanih

Simpozijuma i Kongresa u Srbiji (Kongres dermatovenerologa, mikologa, farmaceuta, alergologa)

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog teme doktorske disertacije:

RB	Navesti pojedinačno radove, knjige, poglavlja. Dodati potreban broj redova. Koristiti isti stil za navođenje svih referenci	Kategorija
----	---	------------



1.	Paravina M, Jovanović S, Binić I, Nikolić Lj. Optimal standard series of allergens--a condition of successful detection of etiology of allergic contact dermatitis. <i>Srp Arh Celok Lek.</i> 1994;122 Suppl 1:127-9	
2.	Paravina M, Jovanović S, Binić I, Nikolić Lj. Optimal standard series of allergens--a condition of successful detection of etiology of allergic contact dermatitis. <i>Srp Arh Celok Lek.</i> 1994;122 Suppl 1:127-9	
3.	Ljubenović M, Ljubenović D, Binić I, Jovanović D, Stanojević M. Gorlin-Goltz syndrome. <i>Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.</i> 2007 ;16(4):166-9.	
4.	Tiodorović J, Lazarević V, Binić I, Tiodorović-Zivković D. Nasal-type NK/T-cell lymphoma: a case report. <i>Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.</i> 2007 ;16(2):73-6.	
5.	Janković A, Binić I. Frequency rhythmic electrical modulation system in the treatment of chronic painful leg ulcers. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2008 Aug;300(7):377-83.	
6.	Jankovic A, Binic I, Ljubenic M. Basal cell carcinoma is not granulation tissue in the venous leg ulcer. <i>Int J Low Extrem Wounds.</i> 2008;7(3):182-4	
7.	Ljubenic MS, Ljubenic DB, Binic II, Jankovic AS, Jovanovic DL. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol.</i> 2009;75(3):329.	
8.	Jankovic A, Binic I, Stanojevic M. Port wine stain, soft tissue bone hypertrophy and leg ulcer. <i>BMJ Case Rep.</i> 2009;2009. pii: bcr01.2009.1452	
9.	Binić I, Janković A, Jovanović D, Ljubenović M. Crusted (Norwegian) scabies following systemic and topical corticosteroid therapy. <i>J Korean Med Sci.</i> 2010;25(1):188-91.	
10.	Jankovic I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Binic I, Jankovic A. Does incomplete excision of basal cell carcinoma of the eyelid mean tumor recurrence? <i>An Bras Dermatol.</i> 2010;85(6):872-7.	
11.	Janković A, Binić I, Vručinić Z, Janković D, Janković I, Jančić S. Can you combine herbal therapy with physical agents in the treatment of venous leg ulcers? Evaluation of healing and antimicrobiological effects: a pilot study. <i>Forsch Komplementmed.</i> 2010;17(5):266-9. Epub2010 Oct 1	
12.	Binić I, Janković A, Janković D, Janković I, Vručinić Z. Evaluation of healing and antimicrobiological effects of herbal therapy on venous leg ulcer: pilot study. <i>Phytother Res.</i> 2010;24(2):277-82.	

13.	. Binić I, Janković A, Ljubenović M. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia (IFAP): late diagnosis in 18-year-old man. <i>Int J Dermatol.</i> 2011;50(4):450-3.	
14.	Janković, A., Binić, I., Gligorijević, J., Janković, D., Ljubenović, M., Jančić S. Mimicking each other: psoriasis with tinea incognita. <i>Dermatologica sinica</i> 2011; 29: 149–150 . 15. Binic I, Jankovic A. Images in clinical medicine. Coral-red fluorescence. <i>N Engl J Med.</i> 2011;364(13):e25.	
15.	Binic I, Jankovic A. Images in clinical medicine. Coral-red fluorescence. <i>N Engl J Med.</i> 2011;364(13):e25.	
16.	Jankovic I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Binic I, Jankovic A, Ilic I. Application of sentinel lymph node biopsy in cutaneous basosquamous carcinoma. <i>Ann Dermatol.</i> 2011; Suppl 1:S123-6	
17.	Jankovic A, Binic I, Jankovic D. Reddish-violet, reticular discoloration on the legs. <i>Am Fam Physician.</i> 2012;85(9):907-8.	
18.	Ljubenovic MS, Ljubenovic DB, Binic II, Jankovic AS, Jancic SA. Cutaneous tuberculosis and squamous-cell carcinoma. <i>An Bras Dermatol.</i> 2011;86(3):541-4.	
19.	Binić I, Janković A, Ljubenović M, Gligorijević J, Jančić S, Janković D. Mycobacterium chelonae infection due to black tattoo ink dilution. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2011;12(6):404-6.	
20.	Stojković T, Binić I, Todorović J. Evaluation of effect of local administration of desoximetasone and ditranol in psoriatic lesion by applying 20 MHz ultrasound. <i>Med Pregl.</i> 2012;65(9-10):368-72	
21.	Janković A, Binić I, Gocev G. Large growth on the face. Cutaneous horn. <i>Am Fam Physician.</i> 2012 ;86(3):273-4	
22.	Janković A, Binić I, Janković D. Reddish-violet, reticular discoloration on the legs. <i>Am Fam Physician.</i> 2012 ;85(9):907-8	
23.	Kundaković T, Milenković M, Zlatković S, Nikolić V, Nikolić G, Binić I. Treatment of venous ulcers with the herbal-based ointment Herbadermal®: a prospective non-randomized pilot study. <i>Forsch Komplementmed.</i> 2012;19(1):26-30	



24.	Ljubenovic M, Ljubenovic D, Mihailovic D, Lazarevic V, Binic I. Chronic keratosis lichenoides: rare and elusive. G Ital Dermatol Venereol. 2013 ;148(6):708-10.	
25.	Binic I, Lazarevic V, Ljubenovic M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin ageing: natural weapons and strategies. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 827248. doi: 10.1155/2013/827248. Epub 2013 Jan 29.	
26.	Sokolovic D, Djordjevic B, Kocic G, Stoimenov TJ, Stanojkovic Z, Sokolovic DM, Veljkovic A, Ristic G, Despotovic M, Milisavljevic D, Jankovic R, Binic I. The Effects of Melatonin on Oxidative Stress Parameters and DNA Fragmentation in Testicular Tissue of Rats Exposed to Microwave Radiation. Adv Clin Exp Med. 2015 May-Jun;24(3):429-36	
27.	Stanojević I, Gačević M, Jović M, Mijušković Z, Zečević R, Zolotarevski L, Jauković L, Rajović M, Novaković M, Binić I, Vojvodić D. Interferon alpha-induced reduction in the values of myeloid-derived suppressor cells in melanoma patients. Vojnosanit Pregl. 2015 Apr;72(4):342-9.	
28.	Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, Galadari I, Ganceviciene R, Ilter N, Kaegi M, Kemeny L, López-Esteban JL, Massa A, Oprica C, Sinclair W, Szepietowski JC, Dréno B. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Sep;30(9):1480-90	
29.	Ljubenovic M, Lazarevic V, Golubovic M, Binic I. Integrative Approach to Psoriasis Vulgaris. Holist Nurs Pract. Holist. 2018 ;32(3):133-139.	
30.	Karanikolic V, Binic I, Jovanovic D, Golubovic M, Golubovic I, Djindjic N, Petrovic D. The effect of age and compression strength on venous leg ulcer healing. Phlebology. 2018; 33:618-626.	
<b>Da li mentor ispunjava propisane uslove?</b>		<b>DA</b> <b>NE</b>

#### 4. PODACI O KOMENTORU

Ime i prezime: Snježana Popović -Pejičić

Akademsko zvanje: Dopisni član Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske, Redovni profesor

Naučno polje i uža naučna oblast: Interna medicina

Matična institucija sticanja izbora u zvanje: Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci

Biografija

Datum rođenja: 01.10.1956.

Mjesto rođenja: Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Bračni status: Udata, dvoje djece

Sadašnje profesionalno i akademsko angažovanje

Redovni profesor na Katedri za internu medicinu, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci (izbor u zvanje 22.12.2011 god.br.05-5449-LVII-13.2.1 /11)

Šef Katedre za Internu medicinu, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci (imenovana 24.10.2013. godine, odlukom Senata Univerziteta u Banjoj Luci)

Specijalista interne medicine -subspecijalista endokrinologije, Centar za dijabetes sa endokrinologijom, Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Nacionalni koordinator za borbu protiv šećerne bolesti, Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske (od 2006 god do danas)

Profesionalna edukacija

1971-1975 Gimnazija, Banja Luka

(Maturirala 1975 sa odličnim uspjehom)

1975-1980 Medicinski fakultet, Univerziteta u Sarajevu, BiH, Jugoslavija

(završen studij sa odličnim uspjehom, stekla zvanje doktora medicine)

1983-1986/87 Medicinski fakultet Univerziteta u Zagrebu, SFRJ, Hrvatska

Postdiplomski studij iz Kliničke endokrinologije

Položila sve ispite i završni diplomski ispit sa ocjenom odličan

1983 -1987 Specijalizacija iz Interne medicine

Medicinski fakultet, Univerziteta u Zagrebu

(Položila specijalistički ispit sa ocjenom odličan)

Stekla zvanje specijaliste interne medicine

1988 Položila diplomski ispit (subspecijalistički) iz endokrinologije

Medicinski fakultet Univerziteta u Zagrebu,

1997 Jan. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, RS, BiH

Odbranjen magistarski rad iz oblasti endokrinologije

Stekla akademski naziv magistra medicinskih nauka

1999 Dec. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, RS, BiH

Odbranjena doktorska disertacija iz oblasti diabetologije

Stekla zvanje doktora medicinskih nauka



Naučna zvanja													
Magistar medicinskih nauka													
<u>Magistarski rad:</u>													
“Funkcija osovine hipofiza-štitnjača i starenje”													
Odbranjen na Medicinskom fakultetu Univeziteta u Banjoj Luci, 22. januara 1997 god.													
Doktor medicinskih nauka													
<u>Doktorska teza:</u>													
“Karakteristike autonomne neuropatije kardiovaskularnog sistema u zavisnosti od tipa šećerne bolesti”													
Odbranjen na Medicinskom fakultetu Univeziteta u Banjoj Luci, 27. decembra 1999 god.													
Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog teme doktorske disertacije:													
R B	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Navesti pojedinačno radove, knjige, poglavlja. Dodati potreban broj redova. Koristiti isti stil za navođenje svih referenci</th> <th>Kategorija</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>1. Pavić Z, Dragojević R, Lakić Lj, <b>Pejičić S.</b> i sar. Nacionalni vodič za diabetes mellitus. Banja Luka, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske ,2004; 157 stranica .</p> <p>( klinički vodič sa recenzijom - koristi se kao udžbenik za polaganje ispita na predmetima Porodična medicina i Klinička farmakologija Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci )</p> </td> <td></td> </tr> <tr> <td> <p>2. <b>Popović- Pejičić S.</b> Prevensija i tretman dijabetesa. Prevensija i kontrola osteoporoze. Prevensija i kontrola hiperlipoproteinemije. Prevensija i kontrola gojaznosti. U Vulić D, Babić N. Hronične bolesti-Prevensija i kontrola. Banja Luka, Medicinski fakultet ,Univerzitet u Banjoj Luci, 2011;365 stranica</p> </td> <td></td> </tr> <tr> <td> <p>3. <b>Popović-Pejičić S,</b> Milanović M. „<b>Funkcija štitne žlijezde sa starenjem.</b>“ U Spužić I: Monografija: Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi –Zlatibor 2000 , Narodna biblioteka Srbije, Beograd 2001.</p> </td> <td></td> </tr> <tr> <td> <p>4. <b>S Popović-Pejičić „ Autonomna neuropatija kardiovaskularnog sistema i šećerna bolest“.</b> Narodna biblioteka Srbije –Beograd, Zadužbina Andrejević, Beograd 2005, Biblioteka Posebna izdanja.</p> </td> <td></td> </tr> <tr> <td> <p>5. <b>Popović-Pejičić S,</b> Heljić B. Vodič za dijabetes : Diabetes mellitus 2008 .www.akaz.ba, WHO Vodilje 2008; 58 stranica.</p> </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Navesti pojedinačno radove, knjige, poglavlja. Dodati potreban broj redova. Koristiti isti stil za navođenje svih referenci	Kategorija	<p>1. Pavić Z, Dragojević R, Lakić Lj, <b>Pejičić S.</b> i sar. Nacionalni vodič za diabetes mellitus. Banja Luka, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske ,2004; 157 stranica .</p> <p>( klinički vodič sa recenzijom - koristi se kao udžbenik za polaganje ispita na predmetima Porodična medicina i Klinička farmakologija Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci )</p>		<p>2. <b>Popović- Pejičić S.</b> Prevensija i tretman dijabetesa. Prevensija i kontrola osteoporoze. Prevensija i kontrola hiperlipoproteinemije. Prevensija i kontrola gojaznosti. U Vulić D, Babić N. Hronične bolesti-Prevensija i kontrola. Banja Luka, Medicinski fakultet ,Univerzitet u Banjoj Luci, 2011;365 stranica</p>		<p>3. <b>Popović-Pejičić S,</b> Milanović M. „<b>Funkcija štitne žlijezde sa starenjem.</b>“ U Spužić I: Monografija: Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi –Zlatibor 2000 , Narodna biblioteka Srbije, Beograd 2001.</p>		<p>4. <b>S Popović-Pejičić „ Autonomna neuropatija kardiovaskularnog sistema i šećerna bolest“.</b> Narodna biblioteka Srbije –Beograd, Zadužbina Andrejević, Beograd 2005, Biblioteka Posebna izdanja.</p>		<p>5. <b>Popović-Pejičić S,</b> Heljić B. Vodič za dijabetes : Diabetes mellitus 2008 .www.akaz.ba, WHO Vodilje 2008; 58 stranica.</p>	
Navesti pojedinačno radove, knjige, poglavlja. Dodati potreban broj redova. Koristiti isti stil za navođenje svih referenci	Kategorija												
<p>1. Pavić Z, Dragojević R, Lakić Lj, <b>Pejičić S.</b> i sar. Nacionalni vodič za diabetes mellitus. Banja Luka, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske ,2004; 157 stranica .</p> <p>( klinički vodič sa recenzijom - koristi se kao udžbenik za polaganje ispita na predmetima Porodična medicina i Klinička farmakologija Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci )</p>													
<p>2. <b>Popović- Pejičić S.</b> Prevensija i tretman dijabetesa. Prevensija i kontrola osteoporoze. Prevensija i kontrola hiperlipoproteinemije. Prevensija i kontrola gojaznosti. U Vulić D, Babić N. Hronične bolesti-Prevensija i kontrola. Banja Luka, Medicinski fakultet ,Univerzitet u Banjoj Luci, 2011;365 stranica</p>													
<p>3. <b>Popović-Pejičić S,</b> Milanović M. „<b>Funkcija štitne žlijezde sa starenjem.</b>“ U Spužić I: Monografija: Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi –Zlatibor 2000 , Narodna biblioteka Srbije, Beograd 2001.</p>													
<p>4. <b>S Popović-Pejičić „ Autonomna neuropatija kardiovaskularnog sistema i šećerna bolest“.</b> Narodna biblioteka Srbije –Beograd, Zadužbina Andrejević, Beograd 2005, Biblioteka Posebna izdanja.</p>													
<p>5. <b>Popović-Pejičić S,</b> Heljić B. Vodič za dijabetes : Diabetes mellitus 2008 .www.akaz.ba, WHO Vodilje 2008; 58 stranica.</p>													

6.	Pejčić S, Todorovic-Djilas Lj, Milanovic M. Characteristics of Autonomic Neuropathy of Cardiovascular System depending on the Type of Diabetes. Obes Rev 2005; 6 (suppl 1) : 179-182.			
7.	Pejčić S, Gotovac V. The role of ultrasonography in diagnostics of pathological changes of adrenal glands. Liječnički vijesnik 2004; XVI, 2(supl); : 113- 115.			
8.	Miličević S, Bijelić R, Krivokuća V, Bojić M, Popović-Pejičić S, Bojanić N. Correlation of the Body Mass Index and Calcium Nephrolithiasis in Adult Population .Med Arh 2013; 67(6):393-396.			
9.	Popović-Pejičić S, Soldat Stanković V. Metformin – a new perspective an old antidiabetic drug .Cardiovascular Endocrinology 2015; 4: 17 -21 .			
10.	Popović-Pejičić S, Aksentić V, Rašeta N, Todorović R. Odnos indeksa tjelesne mase i mineralne gustine kosti kod postmenopauzalnih žena. Scripta Medica, Banja Luka , 2007; 38 (2):59-62.			
11.	Pejčić S, Todorovic-Djilas Lj, Milanovic M. Characteristics of Autonomic Neuropathy of Cardiovascular System depending on the Type of Diabetes. Obes Rev 2005; 6 (suppl 1) : 179-182.			
12.	Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Dunović S. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type I Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol Psych Relat Discip. 2011; Vol 19, No 2 :7-14			
13.	Popović-Pejičić S, Soldat Stanković V. Metformin – a new perspective an old antidiabetic drug .Cardiovascular Endocrinology 2015; 4: 17 -21			
Da li komentor ispunjava uslove?		<table border="1"> <tr> <td><u>DA</u></td> <td>NE</td> </tr> </table>	<u>DA</u>	NE
<u>DA</u>	NE			

## 5. OCJENA PODOBNOSTI TEME

### 5.1. Formulacija naziva disertacije ( naslova)

DEJSTVO SEMAGLUTIDA NA INFLAMATORNI ODGOVOR I KLINIČKI TOK PSORIJATIČNIH LEZIJA KOD PACIJENATA SA DIABETES MELITUSOM TIPA II

Da li je naslov teze podoban?

DA

NE

### 5.2. Naučno polje i uža naučna oblast

Dermatovenerologija

Da li su naučno polje i uža naučna oblast isti kao kod mentora/komentora?

DA

NE



### 5.3. Predmet istraživanja

Psorijaza je hronična, recidivantna upalna bolest kože od koje boluje oko 2-3% svjetskog stanovništva. (1) Radi se o genetski uzrokovanoj, imunološki posredovanoj upalnoj bolesti kože. Teži oblici psorijaze su stanja upale visokog stepena, što potvrđuje klinička slika i brojni upalni parametri poput TNF, IL-1, IL 6, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, INF- $\gamma$ , homocistein i hsCRP, koji su prisutni u serumu pacijenata sa psorijazom, a povezani su s aktivnošću bolesti. IL-10 pripada centralna uloga u regulatornim antiinflamatornim aktivnostima i ono što je poznato je da psorijazu karakteriše niža aktivnost IL-10. (1)

Na temelju povezanosti antigena HLA ( *Human Leukocyte Antigen*) s dobi početka psorijaze, razlikujemo dva oblika bolesti, psorijaza tipa I i ona tipa II. Tip I bolesti pojavljuje se prije 40. godine života, nasljeđuje se, težeg je toka i povezan je sa značajno većom učestalošću antigena HLA Cw6. Psorijaza tipa II počinje između 50. i 60. godine života, javlja se sporadično, ne pokazuje povezanost s genima sistema HLA i blažeg je kliničkog toka.(2)

Psorijaza je bolest multifaktorijalne etiologije, a nastaje međudjelovanjem genetskih i faktora okoline (infekcije, psihički stres, lijekovi) . Nasljeđivanje je poligeno, a dosad je populacijskim studijama ukazano na više podložnih genskih lokusa, PSORS ( *od engl. Psoriasis susceptibility locus* ), značajnih za nasljeđivanje psorijaze. Lokus PSORS1 na hromosomu 6p21, unutar koga se nalazi alel HLA-Cw\*0602, pokazuje najjaču povezanost s bolešću tipa I. Tako, heterozigotni nositelji ovog alela imaju devet puta veći rizik, dok homozigoti nose 23 puta veći rizik za razvoj psorijaze. (3)

Velika grupa proteina koja djeluje kao medijator imunološkog odgovora i zapaljenja su citokini. Mogu indukovati ili inhibisati imuni odgovor. Citokini predaju informaciju ciljnoj ćeliji, koja izražava odgovarajući receptor nakon čega nastaje aktivacija gena s posljedičnim fenotipskim i/ili funkcionalnim promjenama ciljne ćelije. U urođenom imunološkom odgovoru citokine uglavnom proizvode makrofagi, dok u stečenom imunološkom odgovoru glavni izvor citokina su

uglavnom T ćelije. U citokine ubrajamo grupu interleukina, tumorskih faktora rasta i interferona. Razlikujemo više stotina vrsta interleukina, koji su dobili naziv od IL-1 do IL-36. Podjela je izvršena na osnovu njihove biološke funkcije na antinflatatorne (IL-10, TGF- $\beta$ ), proinflatatorne (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) ili citokine koji moduliraju imunološki odgovor (IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ ) (4).

IL-6 se smatra pro-inflatatornim citokinom i njegov nivo raste u odgovoru na inflamaciju. U patogenezi psorijaze IL-6 ima ulogu u rastu i diferencijaciji ćelija epiderma i derma, aktivaciji NK (*natural killer*) ćelija i sazrijevanju ćelija homeopatskog sistema, a djeluje i kao hemotaksijski faktor T ćelija. Povećani nivoi IL-6 primjećeni su u psorijatičnim lezijama i keratinocitima ali i u plazmi/serumu oboljelih od psorijaze u odnosu na nivoe IL-6 kod zdravih osoba. IL-6 utiče na hiperplaziju epiderma karakterističnu za psorijazu (5,6).

Interleukin 10 (IL-10) pripada grupi antiinflatatornih citokina.

Imunopatogenetski gledano, psorijaza je bolest posredovana T-limfocitima i uključuje aktivaciju sistema urođene i stečene imunosti. Psorijatična kaskada uključuje proupalne T-limfocite, dendritičke ćelije, keratinocite i neutrofile te niz proupalnih citokina, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, IL-12 i mnogih drugih. Aktivacijom keratinocita i sekrecijom antimikrobnih peptida poput katehelicidina LL-37 pokreće se upalni psorijatični proces i slijedi aktivacija plazmacitoidnih i mijeloidnih dendritičkih ćelija. One lučenjem IL-12 i IL-23 potiču diferencijaciju T-limfocita u ćelije Th 1 i Th 17 koje potom luče TNF- $\alpha$ , IL-17 te IL-23 (5,6). IL-23 ima ulogu u početnoj fazi psorijatičnih kožnih lezija, pokreće začarani krug, kada djelovanjem nepoznatih nadražaja iz okoline ili uz aktivaciju autoantigena dolazi do proizvodnje faktora tumorske nekroze (TNF) i aktivacije dendritičkih ćelija. Povećana proizvodnja IL-23 iz ovih ćelija aktivira različite podskupove ćelija koje proizvode IL-17 (T17), uključujući CD4+ pomoćne T-ćelije (Th17), citotoksične CD8+ T-ćelije (Tc17), urođene limfoidne ćelije (ILC3) i  $\gamma\delta$  T-ćelije. U prisutnosti IL-23, koji se uglavnom izlučuje iz upalnih dermalnih DC (TIP-DC), T17 ćelije se povećavaju u



broju i proizvode velike količine IL-17, koji pokreću regulaciju mnogih gena povezanih s psorijazom koje proizvode epidermalni keratinociti. Klonalna ekspanzija T17 ćelija i povećan nivo IL-17 stvara upalni odgovor. (7,8) Slijedi ponovna aktivacija keratinocita, njihova hiperproliferacija i poremećena diferencijacija, što je ujedno i glavna osobina psorijatičnog plaka. Tako se zatvara krug perzistentne kaskadne aktivacije ćelija uključenih u psorijatičnu upalu i konstantno potiče razvoj psorijatičnih lezija. (5-8)

Proces nastanka psorijaze odvija se u tri faze: inicijalna, druga faza tzv. „tiha „ i efektorska faza, a T limfociti imaju značajnu ulogu u nastanku i razvoju sve tri faze (9). U inicijalnoj fazi najvažniju ulogu imaju pomoćnički T limfociti (*helper*). U toku druge faze razvoja psorijaze tzv. „tihe faze“ nastavlja se proces aktivacije novih molekula T limfocita i njihove migracije u kožu. Ova faza je različitog trajanja, a slijedi je poslednja-efektorska faza koju karakteriše intenzivna infiltracija kože imunološkim ćelijama, aktivacija ovih ćelija, te hiperproliferacija keratinocita kao odgovor na produkovane medijatore i pojava vidljivih manifestacija na koži u vidu karakterističnih lezija (9-13). Nakon T limfocita, tu je i uloga antigen prezentujućih ćelija (APC), one sakupljaju proteinske antigene mikroorganizama koji prodiru kroz epitel i transportuju ih do regionalnih limfnih čvorova, gdje dijelove tih antigena prikazuju T limfocitima. Ove specijalizovane ćelije reaguju na mikroorganizme produkujući površinske proteine koji aktiviraju naivne T limfocite i tako obezbjeđuju „drugi signal“ za proliferaciju i diferencijaciju T ćelija. (14,15)

Pojedini autori ukazuju na značajnu ulogu keratinocita u patogenezi psorijaze. Naime, istraživanja pokazuju da je transkripcijska aktivnost nekoliko puta veća u epidermalnim nego u dermalnim ćelijama psorijatičnog žarišta. Pretpostavlja se da keratinociti nakon ekspresije vlastite genske mutacije aktiviraju i luče citokine IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  koji djeluju autokrino, potičući vlastitu proliferaciju, odnosno parakrino, uzrokujući aktivaciju i nakupljanje T limfocita, makrofaga, kao i brojne druge intracelularne metaboličke promjene. Produkovani IL-1 $\beta$ , IL-6,

TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$  i drugi medijatori djeluju na lokalne dendritičke ćelije ( DC) uzrokujući njihovu aktivaciju i promjenu niza njihovih funkcija. Aktivirane DC potom i same luče citokine- IL-12 i IL-23 koji dalje oblikuju ispoljavanje stečenog imunološkog odgovora, odnosno odgovor T limfocita (1,3,4,11).

Dokazano je da pacijenti sa psorijazom imaju veću učestalost Metaboličkog sindroma (MetS-a) u odnosu na opštu populaciju, a pacijenti s težom psorijazom imaju veću učestalost MetS-a u odnosu na pacijente oboljele od blagog oblika psorijaze (16). Učestalost MetS-a kod oboljelih od psorijaze iznosi oko 14- 40 % . Studija Armstronga i sar. pokazala je da pacijenti s umjerenom teškom psorijazom imaju 56 % veću vjerovatnost za razvoj metaboličkog sindroma, a oni s teškim oblikom bolesti čak 98 % veću vjerovatnost.(17) Povezanost psorijaze i MetS se objašnjava zajedničkim imunološkim mehanizmima . Od inflamatornih citokina, TNF alfa ima glavnu ulogu u psorijazi i MetS . Novije studije pokazuju kako hronična upala koja je karakteristična za MetS, DM tipa 2, psorijazu i KVB djelomično objašnjava povezanost ateroskleroze i MetS-a. (18-20)

### **Psorijaza i dijabetes melitus tip 2**

Danas se psorijaza smatra upalnom multisistemskom bolesti koja uz kožu može zahvatiti i zglobove te brojne druge organe u obliku razvoja tzv. komorbiditetnih bolesti, poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i depresije. Oko 30-40% bolesnika s psorijazom boluje i od psorijatičnog artritisa (PsA), a učestalost Crohnove bolesti je 3,8 do 7,5 puta viša kod bolesnika s psorijazom u odnosu na zdravu populaciju. Prevalencija DMT2 kod pacijenata sa psorijazom kreće se od 4,4 do 5,4% i veća je kod pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom u poređenju sa blagom bolešću (20). Opservacioni podaci ukazuju na agresivniji DMT2 i veću prevalenciju i rizik od mikro- i makro-vaskularnih komplikacija među pacijentima u odnosu na one bez psorijaze (18). Iako je tačan mehanizam koji povezuje DMT2 i psorijazu još uvek nejasan, pretpostavlja se da hronična upala može igrati centralnu ulogu u oba slučaja (20).



## **Dijabetes melitus tipa 2 i imunološka poveznica sa psorijazom**

DMT2 je visoko prevalentno, hronično oboljenje koje se karakteriše endotelnom disfunkcijom koja je u osnovi mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok mortaliteta osoba sa DMT2.

U patogenezi DMT2 su i insulinska rezistencija i relativni nedostaci insulina (21). Upala može biti posrednik insulinske rezistencije i oštećenja beta ćelija usljed visokog nivoa glukoze, masnih kiselina ili adipokina koji se oslobađaju iz masnog tkiva (21,22).

Proinflamatorni citokini, kao što su interleukin-1 beta (IL-1b), interferon gama (IFN-g) i faktor nekroze tumora alfa (TNF-a), inhibiraju glukozom stimulisanu sekreciju inzulina i proliferaciju beta ćelija (5,6)

Mnoštvo proinflamatornih citokina i hemokina u masnom tkivu su ključni faktor koji doprinosi insulinskoj rezistenciji kod dijabetesa tipa 2, a blokiranje inflamatornih signalnih puteva ili infiltracija imunih ćelija u masnom tkivu poboljšava osetljivost na insulin (5,6). Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, terapija sitagliptinom (100 mg/dan) značajno je smanjila nivoe C-reaktivnog proteina (CRP), IL-6, IL-18, izlučene fosfolipaze-A2, rastvorljivog intracelularnog molekula adhezije- (ICAM-). ) 1, i E-selektin u poređenju sa placebo. Inflatorni skor i indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) značajno su smanjeni kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 liječenih sitagliptinom (22,23). Samim tim, supresija inflamatornih medijatora u masnom tkivu upotrebom GLP-1 RA može doprinijeti poboljšanju osjetljivosti na insulin.

Dakle, zapaljenje je važan faktor za patogenezu DMT2, a inhibicija upale može biti terapijska strategija za liječenje dijabetesa.

### **Glukagonu sličan peptid-1**

Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) se proizvodi posttranslacionim proteolitičkim cijepanjem produkta gena proglukagona i luči se iz enteroendokrinih L ćelija u distalnom crijevu kao odgovor na ingestiju hranljivih materija. GLP-1 je inkretinski hormon, koji povećava lučenje

insulina stimulirano glukozom (22). GLP-1 se brzo razgrađuje dipeptidil peptidazom-4 (DPP-4), a inhibicija ovog proteolitičkog enzima produžava njegov biološki poluživot [3]. GLP-1 ima mnogo korisnih efekata na kontrolu nivoa glukoze u krvi, uključujući stimulaciju sekrecije insulina i inhibiciju lučenja glukagona, ekspanziju mase beta ćelija stimulisanjem proliferacije i diferencijacije beta ćelija i inhibiranje apoptoze beta ćelija, odlaganje želudačne aktivnosti, pražnjenje i smanjenje unosa hrane (22,23). Stoga je GLP-1 opsežno proučavan kao mogući tretman dijabetesa tipa 2, a GLP-1 RA (GLP-1 receptor agonisti) i inhibitori DPP-4 su sada u širokoj kliničkoj upotrebi kod ovih pacijenata (23)

GLP-1 RA ostvaruju antiinflamatorne efekte na ostrvcima pankreasa i masnom tkivu, doprinoseći snižavanju nivoa glukoze kod osoba sa dijabetesom (22-24). Takođe, podaci iz različitih istraživanja sugerišu da terapija GLP-1 RA ostvaruje antiinflamatorne efekte na jetru, vaskularni system- uključujući endotelne ćelije aorte i vene, mozak, bubrege, pluća, testise i kožu, smanjenjem proizvodnje inflamatornih citokina i infiltracije imunih ćelija u tkivima (20, 21-23).

Anti-inflamatorni efekti GLP-1 RA u DMT2 su prikazani u animalnim studijama, u kojima je prikazan nezavisan efekat na smanjenje proinflamatornih citokina TNF-a i IL-1b pored efekta na kontrolu glikemije i smanjenje BMI, što takođe doprinosi smanjenju inflamacije. U studiji koja je sprovedena na modelu pacova radi procjene antiapoptotičkih efekata GLP-1 na beta ćelije pankreasa, prisustvo GLP-1 smanjilo je stopu ćelijske smrti smanjenjem citokinom indukovane apoptoze, posredovane proinflamatornim citokinima kao što su TNF-a i IL-1b.

Stoga, GLP-1 RA mogu biti korisni za liječenje hronične inflamatorne bolesti uključujući nealkoholni steatohepatitis, aterosklerozu, neurodegenerativne poremećaje, dijabetičku nefropatiju, astmu i psorijazu (22-24).

Studije su prikazale da liraglutid, koji pripada istoj grupi lijekova kao i ispitivani lijek semaglutid, poboljšava kliničke simptome psorijaze kod pacijenata sa DMT2, smanjenjem regulacije invarijantnih T ćelija prirodnih ubica (25).



U radu Hogana i saradnika, poboljšanje psorijaze kod tri subjekta bilo je povezano sa smanjenom akumulacijom invarijantnih CD1D-restriktiranih prirodnih T ćelija ubica (iNKTCs) u psorijatičnim plakovima (26). Liraglutid je stimulisao akumulaciju ciklične AMP u iNKTCs ek vivo, za koju se pretpostavlja da je posredovana ekspresijom endogenog GLP-1R u iNKTC. Međutim, pacijenti su takođe doživjeli brz gubitak težine tokom liječenja eksenatidom ili liraglutidom, zbunjujući mehaničko tumačenje o tome kako ovi lijekovi smanjuju upalu. Antinflatorno dejstvo liraglutida je naknadno prijavljeno kod deset gojaznih subjekata sa DMT2 i psorijazom koji su doživeli gubitak težine od 3 kg tokom 8 nedelja (Hogan et al., 2014). Cirkulišući nivoi rastvorljivog klastera diferencijacije 163(sCD163) su smanjeni, a proizvodnja proinflatornih citokina, uključujući TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6, smanjena je u mononuklearnim ćelijama periferne krvi nakon tretmana liraglutidom. Smanjeni nivoi inflamatornih markera otkriveni nakon terapije liraglutidom nisu bili u korelaciji sa smanjenjem fruktozamina, tjelesne težine ili HbA1c; štaviše, liraglutid je direktno modulirao ekspresiju citokina u makrofagima izvedenim iz ćelijske linije humanih THP-1 monocita.

Poluživot liraglutida je 13 h kod ljudi i obezbeđuje učestalost doziranja jednom dnevno. Semaglutid je dugodelujući analogi humanog inkretinskog hormona peptida poput glukagona (GLP)-1, sa 97% i 94% homologije amino kiselina, respektivno, i konstruisani su korišćenjem acilacije masnih kiselina da bi se olakšao serum vezivanje albumina kako bi se povećao njihov poluživot u plazmi. Semaglutid je poboljšani, veoma moćni agonist GLP-1 receptora (GLP-1RA) koji je zaštićen od cepanja dipeptidil peptidaze-4 i dalje optimizovan za vezivanje albumina visokog afiniteta, što povećava poluživot u ljudskoj plazmi na 160 h, omogućavajući za administraciju jednom nedeljno (22).

U literaturi je nedovoljno podataka o efektu primjene semaglutida na ishod liječenja psorijaze (22), koji je potentniji GLP 1 RA u odnosu na liraglutid.

Jedan od uočenih antiinflamatornih efekata semaglutida jeste efekat na smanjenje hsCRP-a, što

se može iskoristiti kao parameter toka bolesti i prognoze psorijaze, ali su neophodna dodatna istraživanja kako bi se ovaj mehanizam u potpunosti razjasnio (22,23)

### **Klinička slika psorijaze**

Na osnovu kliničke slike razlikujemo hroničnu plak psorijazu, gutatnu psorijazu, psorijazu noktiju, inverznu psorijazu, lokalizovanu i generalizovanu pustuloznu psorijazu i eritrodermijsku psorijazu. U više od 20% bolesnika s plak psorijazom, razvija se klinička slika srednje teškog do teškog oblika bolesti PASI SCORE  $\geq 10$  .(27).

### **Procjena aktivnosti bolesti kod pacijenata sa psoriasis vulgaris**

Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa PASI (*engl. Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*od engl. Body Surface Area*) i DLQI (*engl. Dermatological Quality of Life Index*). PASI vrednuje površinu zahvaćene kože psorijatičkim lezijama te stepen eritema, infiltracije i luskanja psorijatičkih lezija(28). BSA, poznata i kao metoda dlana, označava postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičkim promjenama. DLQI ljestvica pokazuje i vrednuje uticaj psorijaze na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život bolesnika (28).

Prema evropskom konsenzusu blaga se psorijaza određuje s  $BSA \leq 10$ ,  $PASI \leq 10$  i  $DLQI \leq 10$  dok se srednje tešku psorijazu označava  $BSA > 10$  ili  $PASI > 10$  te  $DLQI > 10$ . Danas se smatra da je prihvatljiv cilj liječenja psorijaze PASI 75 što znači 75% poboljšanje početne PASI vrijednosti uz DLQI vrijednost 0 ili 1. Minimalni cilj liječenja je PASI 50, dakle 50% poboljšanje, odnosno minimalno DLQI manji od 5. Uspješnost liječenja procjenjuje se nakon 10 do 16 sedmica terapije. Ako liječenjem nije postignut minimalni cilj (PASI 50,  $DLQI < 5$ ) potrebno je promijeniti terapiju povišenjem doze ili smanjenjem vremenskog intervala doziranja lijeka, uvođenjem kombinacijskog liječenja ili prelaskom na novi lijek. Liječenje hronične plak psorijaze zavisi od težine bolesti.(28-30)

Istraživanje Costanza i ostalih, interesantnog naslova „Dvije muhe jednim udarcem“ kojim se



ispitivao uticaj semaglutida kod diabetes melitus oboljelog pacijenta starosti 73 godine, na veličinu psorijaznog plaka, došlo se do zanimljivih rezultata. Pacijentov Indeks površine i težine psorijaze (PASI) iznosio je 33,2 (teška psorijaza), a dermatološki indeks kvalitete života (DLQI) 26,0 (izrazito negativan uticaj na život bolesnika). Uz to pacijent je već liječen metforminom, s obzirom na pretilost klase III. Nakon 4 mjeseca terapije semaglutidom počevši s 0,25 mg/sedmično tokom 4 sedmice, povećan na 0,50 mg/sedmično tokom 12 sedmica, a zatim na 1 mg/sedmično, glikemijski parametri su se popravili, a tjelesna težina mu se smanjila. Neočekivano, kožne lezije plak psorijaze su se poboljšale. PASI se smanjio za 19% u poređenju s početnom vrijednosti, a kvaliteta života, procijenjena DLQI-jem, značajno se poboljšala. (31)

Pored navedenog istraživanja i rad Naucka i saradnika ukazuje na činjenicu da liječenje semaglutidom smanjuje individualni rizik od komplikacija ishemije ili zastoja rada srca. Dalje se navodi, da GLP-1 RA takođe mogu pomoći u sprječavanju bubrežnih komplikacija dijabetesa tipa 2. Istražuju se i nove indikacije za GLP-1 RA izvan dijabetesa tipa 2, kao što su neurodegenerativne bolesti, dijabetes tipa 1 i psorijaza. (32)

Dosadašnja istraživanja pokazuju značajan efekat liraglutida na veličinu psorijaznog plaka, odnosno dokazano je da smanjuju veličinu psorijaznog plaka kod pretilih miševa inhibicijom IL 23/Th-17 puta, direktnom inhibicijom IL 17 i IL 23 (33).

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?

DA

NE

#### 5.4. Relevantnost i savremenost korišćenih referenci i literature sa spiskom literature

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014338.
2. Čeović R. Papulozne i papuloskvamozne dermatoze. U: Basta – Juzbašić A, urednica Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 191–212.
3. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and



- multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007 Jul;39(7):830-2. doi: 10.1038/ng2061. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17554261; PMCID: PMC2628541.
4. Balschun D, Wetzels W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zschratter W, Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J.* 2004;18:1788-90.
  5. Craddock D, Thomas A. Cytokines and late-life depression. *Essent Psychopharmacol.* 2006;7(1):42-52. PMID: 16989292.
  6. Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology.* 1993 Mar;132(3):946-52. doi: 10.1210/endo.132.3.8382602. PMID: 8382602.
  7. Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23(10):1123-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03292.x. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19453772.
  8. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 May;9(5):111-119. doi: 10.1177/2040622318759282. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29796240; PMCID: PMC5956648.
  9. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Jul;16(4):331-7. doi: 10.1097/01.bor.0000129715.35024.50. PMID: 15201593.
  10. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008 May;128(5):1207-11. doi: 10.1038/sj.jid.5701213. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18200064.
  11. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008 May;128(5):1064-7. doi: 10.1038/jid.2008.85. PMID: 18408745; PMCID: PMC2885349.
  12. Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines. *Dev Comp Immunol.* 2004 May 3;28(5):443-60. doi: 10.1016/j.dci.2003.09.006. PMID: 15062643.
  13. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van Hall G, Plomgaard P, Febbraio MA. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch.* 2003 Apr;446(1):9-16. doi: 10.1007/s00424-002-0981-z.



Epub 2003 Feb 18. PMID: 12690457.

14. Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(16):2502-12. doi: 10.1016/j.ejca.2005.08.016. Epub 2005 Sep 30. PMID: 16199153. Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:405-15.
15. Milčić D. Prevalencija metaboličkog sindroma kod oboljelih od psorijaze. Doktorska disertacija. Beograd: 2016; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
16. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):654-662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015. Epub 2013 Jan 27. PMID: 23360868.
17. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Nov-Dec;76(6):662-5. doi: 10.4103/0378-6323.72462. PMID: 21079309.
18. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(3):225-30. doi: 10.1023/b:ejep.0000020447.59150.f9. PMID: 15117115.
19. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982 Mar;106(3):323-30. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb01731.x. PMID: 7066192.
20. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145-56. doi: 10.1159/000289203. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20173393.
21. O. Mosenzon, Matthew S. Capehorn, A. De Remigis, S. Rasmussen, P. Weimers and J. Rosenstock. Mosenzon et al. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:17
22. Faurischou A, Knop FK, Thyssen JP, Zachariae C, Skov L, Vilsbøll T. Improvement in psoriasis after treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide. *Acta Diabetol*. 2014 Feb;51(1):147-50. doi: 10.1007/s00592-011-0359-9. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22160246.
23. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. doi: 10.1155/2016/3094642. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27110066; PMCID: PMC4823510.
24. Drucker DJ, Rosen CF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and



- psoriasis: diabetes meets dermatology. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2741-4. doi: 10.1007/s00125-011-2297-z. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21892687.
25. Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)*. 2009 May;87(5):523-36. doi: 10.1007/s00109-009-0457-0. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19330474.
26. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, Prpić Massari L, Brajac I, Krnjević Pezić G. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. *Lijec Vjesn* 2013; 135:195-200.
27. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9. doi: 10.1159/000083509. PMID: 15785046.
28. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):67-72. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.001. PMID: 20082954.
29. Bronsard V, Paul C, Prey Snet al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24 Suppl 2:17-22. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03563.x. PMID: 20443996.
30. G. Costanzo, S. Curatolo, B. Busa, A. Belfiore, D. Gullo Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*2021 1;2021:21-0007.doi: 10.1530/EDM-21-0007.
31. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
32. Chen P, Lin L, Xu X, Zhang Z, Cai W, Shao Z, Chen S, Chen X, Weng Q. Liraglutide improved inflammation *via* mediating IL-23/Th-17 pathway in obese diabetic mice with psoriasiform skin. *J Dermatolog Treat*. 2021 Nov;32(7):745-751. doi: 10.1080/09546634.2019.1708853. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31868553.
33. Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):987-1019. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09505.x. PMID: 19857207.
34. Han JH, Park HS, Shin CI et al. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using



generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract.* 2009 May;63(5):735-41. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02021.x. PMID: 19392923.

35. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki RJ. Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Aug;32(4):290-5. doi: 10.5114/pdia.2014.40966. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26366154; PMCID: PMC4565828.
36. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 1993 Aug;32(8):587-91. doi: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb05031.x. PMID: 8407075.
37. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2010 Oct;13(4):300-17. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01540.x. PMID: 21199465.
38. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels, 2005.
39. Šitum M, Buljan D, Buljan M. *Psihodermatologija.* Zagreb: Naklada slap; 2016. str.18-30

Da li su korišćena literatura i reference relevantne u pogledu obima, sadržaja i savremenosti

DA

NE

### 5.5. Ciljevi istraživanja

#### Ciljevi istraživanja

1. Odrediti kliničke karakteristike pacijenata koji imaju psorijazu I DMT2 prije početka primjene semaglutida I nakon završetka primjene semaglutida.
2. Odrediti metaboličke parametere (Indeks tjelesne mase, HgbA1C, glikemiju na tašte, inzulin na tašte, urate, lipidni status,) kod pacijenata oboljelih od psorijaze i DMT2 ;
3. Odrediti serumske vrijednosti IL/17, hsCRP i IL/23 kod bolesnika sa plak psorijazom I DMT2 tretiranih semaglutidom i u odnosu na kontrolnu grupu;
4. Utvrditi da li postoji korelacija izmedju toka I prognoze bolesti, pojave neželjenih reakcija i proinflatornih citokina I hsCRP u ispitivanoj grupi pacijenata sa psorijazom I DMT2 koji su dobijali semaglutid, u odnosu na kontrolnu grupu.

Da li su ciljevi istraživanja jasno definisani i usklađeni sa predmetom istraživanja?

DA

NE

### 5.6. Hipoteza istraživanja: glavna i pomoćne hipoteze

Primjena semaglutida kod pacijenata sa DMT2 i psorijazom doprinosi poboljšanju kliničke slike psorijaze i sniženju inflamatornog odgovora.

Da li je hipoteza istraživanja jasno definisana?

DA

NE

### 5.7. Očekivani rezultati

Jedan od uočenih antiinflamatornih efekata semaglutida jeste efekat na smanjenje hsCRP-a, što se može iskoristiti kao mjera terapijskog odgovora I prognoze liječenja psorijaze sa ovim lijekom, ali su neophodna dodatna istraživanja kako bi se ovaj mehanizam u potpunosti razjasnio. Dosadašnjim istraživanjima na animalnim modelima dokazan je antiinflamatorni efekat liraglutida, direktnom inhibicijom puta IL 23-Th17 i na smanjenje psorijaznog plaka , te bi nekim budućim istraživanjima možda bilo moguće dokazati isti ili sličan efekat semaglutida na psorijazni plak, ako se uzme u obzir klasni efekat lijeka.

Imajući u vidu da semaglutid pripada istoj grupi lijekova kao liraglutid, te da ima naprednije farmakološke efekte u smislu farmakokinetike I antiinflamatorne efekte, dokazivanje relevantnog antiinflamatornog djelovanja u liječenju psorijaze ( umjereno teške do teške psorijaze) bi imalo višestruk naučni doprinos. Prije svega, rezultati ovog istraživanja mogu dati doprinos u smislu potvrde klasnog efekta u liječenju psorijaze, bilo kao adjuvantna kombinovana terapija ili monoterapija kod pacijenata sa MetS I psorijazom. Drugo, u farmakodinamskom smislu bi se dokazala dodatna, pleiotropna djelovanja semaglutida na ciljne citokine IL17 I 23, ključne u patogenezi I progresiji psorijaze, i treće, sa stanovišta sigurnosti lijekova , pacijenti sa MetS, DM I psorijazom bi u budućnosti imali na raspolaganju lijek koji bi kombinovanim djelovanjem mogao doprinijeti liječenju DM I komorbiditeta kao što je psorijaza.

Značajan nedostatak dosadašnjih istraživanja je u tome što nema podataka o primjenjivanim terapijskim modalitetima kod oboljelih od psorijaze koji imaju i neke od navedenih komorbiditeta.



Da li je obrazložen naučni značaj i/ili potencijalna primjena očekivanih rezultata?	DA	NE
---	----	----

### 5.8. Plan rada i vremenska dinamika

#### Faza 1

1. Informisati ispitanike oboljele od psorijaze i DMT2 o cilju i protokolu istraživanja
2. Pri prvoj posjeti ispitanici će se upoznati sa sadržajem Informisanog pristanka i nakon pismenog pristanka za učestvovanje u istraživanju biće prikupljeni svi važni anamnestički podaci. Nakon prikupljanja svih relevantnih podataka, a najviše o psorijazi (kad je počela, je li patohistološki dokazana, ima li ispitanik kakvu antipsorijatičnu terapiju) i komorbiditetima (dijagnoza DMT2 I priustne komplikacije, dužina liječenja semaglutidom I doza semaglutida, dijagnoza hipertenzije, lijekovi za hipertenziju), pristupiće se fizikalnom pregledu ispitanika, uz standardizovano mjerenje tjelesne težine, visine, obima struka i krvog pritiska. Učiniće se procjene težine kliničke slike psorijaze i ocjena kvaliteta života s obzirom na psorijazu. Procjene će biti vršene putem indeksa proširenosti i težine bolesti (engl. *Psoriasis Area Severity Index* – PASI) i indeksa kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index* – DLQI).
3. Formirati kohortu 1 i kohortu 2
4. Kohorta 1. Pacijenti s DMT2 I psorijazom, koji su već na terapiji lijekom metformin u maksimalno tolerisanoj dozi i kojima će u terapiju biti uveden semaglutid, prema utvrđenim indikacijama za ovaj lijek, a to su: DMT2, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c >7% u maksimalno podnošljivoj dozi semaglutida (0,5mg sedmično ili 1,0mg sedmično)
5. Kohorta 2. Pacijenti s DMT2 I psorijazom, koji su već na terapiji lijekom metformin u maksimalno tolerisanoj dozi I nekoj drugoj antidiabetesnoj terapiji, izuzev na terapiji GLP-1 RA I SGLT-2 inhibitorima.

#### Faza 2

6. Istimati će se natašte učiniti uzorkovanje krvi za biohemijske I hormonske analize (šećera u krvi (GUK), holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, inzulina, HbA1c, urata).

Uzimanja uzorka krvi vršiće se u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

7. Dio seruma će se odmah koristiti za određivanje koncentracije glukoze, inzulina, urata, triglicerida te LDL i HDL holesterola i hs CRP

8. Drugi dio seruma koji će se koristiti za određivanje koncentracije serumskog IL-17 i IL 23, te će se zamrznuti na -80°C u laboratoriji Medicinskog fakulteta u Banjaluci do konačne analize i određivanja koncentracije serumskog IL-17 i IL 23;

9. Pacijenti će biti praćeni klinički i laboratorijski (PASI SCORE I DLQI, HbA1c, GUK na tašte, inzulin na tašte, urati i lipidni status) 0' i 3' mjesec.

Faza 3

U Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci odmrznut će se uzorci seruma i odrediti nivo IL-17, i IL 23.

Faza 4

10. Podatke unijeti u bazu podataka za statističku obradu

11. Analiza podataka obradiće se statističkim programom SPSS

Da li su predloženi odgovarajući plan rada i vremenska dinamika izrade disertacije?

DA

NE

### **5.9. Materijal i metodologija rada**

#### **Opis studije:**

Dizajn studije: opservaciona, prospektivna studija, neinterventno kohortno ispitivanje koje ce se provesti u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske, Klinici za kožne i polne bolesti.

Kohorta 1.

Pacijenti sa DMT2 I psorijazom, koji su već na terapiji lijekom metformin u maksimalno tolerisanoj dozi i kojima će u terapiju biti uveden semaglutid, prema Uputstvu za lijek, odobrenom od strane Agencije za lijekove I medicinska sredstva Bosne I Hercegovine (ALIMS



BIH), kao I indikaciji odobreno od strane Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske , a to su: DMT2, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c >7% u maksimalno podnošljivoj dozi semaglutida (0,25mg, 0,5mg sedmično ili 1,0mg sedmično)

Kohorta 2.

Pacijenti s DMT2 I psorijazom, koji su već na terapiji lijekom metformin u maksimalno tolerisanoj dozi i drugim oralnim antidijebeticima antidiabetesnoj terapiji, izuzev na terapiji GLP-1 RA I SGLT-2 inhibitorima .

Pacijenti koji će biti tretirani semaglutidom, lijek će dobijati besplatno prema utvrđenim indikacijama od strane Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, na recept, a na prijedlog specijaliste endokrinologa u dozama I prema načinu primjene (subkutano) kako je opisano u uputstvu za primjenu lijek. Lijek je registrovan za primjenu od strane ALIMS BIH) .

Studija će biti provedena u Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka. Planirana u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji (revidirana verzija iz 1983. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog odbora za istraživanja na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci , kao i Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka. Svaki učesnik u istraživanju će takođe dobiti i pisanu informaciju sa detaljima koji su u vezi sa istraživanjem. Informisani pristanak će u pisanoj formi biti potpisan od svakog pacijenta, prije početka primjene ispitivanog lijeka I prije bilo koje studijske procedure

**Ispitanici:** Rasporedjeni u Dvije kohorte jedna pacijenti sa DMT2 I psorijazom koji će primati lijek semaglutid uz dosadašnju antidiabetesnu terapiju, druga pacijenti sa psorijazom I DMT2, ali će ostati na dosadašnjoj antidiabetesnoj terapiji I neće dobijati lijek semaglutid. Kod svih pacijenata dijagnoza psorijaze će biti postavljana na osnovu tipične kliničke slike, postojanja jasno ograničenih eritematoznih plakova sa neadherentnom bjeličastom skvamom utvrđenih kliničkim pregledom I skoriranjem putem PASI scora(2). U samo istraživanje biće uključeno 30

ispitanika, po dvije grupe od 15 ispitanika. Jedna grupa će imati 15 ispitanika sa psorijazom i DMT2 na terapiji metforminom kojoj će se ordinirati semaglutid prema postojećoj indikaciji za lijek, a druga kontrolna 15 ispitanika sa psorijazom i DMT2 koji su na metforminu ili bilo kojoj drugoj antidiabetesnoj terapiji, izuzev GLP-1 agonista. Ispitanici će uporedno odgovarati po dobi i polu.

Dob ispitanika obe grupe je od 18-65 godina, a u uzorku će biti zastupljeni ispitanici oba pola. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samog uzorka osigurala bi se reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju.

#### 1. Procjena aktivnosti bolesti kod pacijenata oboljelih od Psoriasis vulgaris

Za procjenu aktivnosti bolesti tj. površina kože zahvaćena promjenama (eritem, infiltracija i obimnost skvame), biće korišten PASI skor. Procjena kliničke slike psorijaze putem PASI scora, navedenom metodom, biće vršena ukupno dva puta, u toku 3 mjeseca koliko će trajati istraživanje. Prilikom prve studijske posjete prvog dana istraživanja i druge studijske posjete nakon tri mjeseca.

#### Kriterijumi za uključivanje u studiju

1. pacijenti koji su potpisali lično pristanak za učešće u studiji
2. pacijenti sa tipičnom kliničkom slikom umjereno teške do teške plak psorijaze (PASI SCORE  $\geq 10$ ) i DMT2 koji je dijagnostikovao najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u studiju,
3. pacijenti koji su na terapiji propisanoj od strane endokrinologa (kohorta 1 pacijenti na metforminu u maksimalno tolerisanoj dozi I semaglutidu, kohorta 2 pacijenti na metforminu u maksimalno tolerisanoj dozi I nekoj drugoj antidiabetesnoj terapiji, izuzev na terapiji GLP-1 RA I SGLT-2 inhibitorima)
4. pacijenti koji nisu liječeni imunosupresivnom terapijom



### **Kriterijumi za ne uključivanje/isključivanje u studiju**

5. Drugi oblici psorijaze (pustulozna, gutatna, eritrodermijska, inverzna).
6. Druge hronične, upalne bolesti, kao što su reumatoidni artritis, Sjorgenov sindrom, celijakija, upalne bolesti crijeva, sistemski eritemski lupus, vitiligo, Hashimoto sindrom, autoimuni hepatitis (podatak dobijen uvidom u medicinsku istoriju).
7. Lijekovi koji mogu izazvati pojavu psorijaze (litij, sistemski antimalarici, sistemski kortikosteroidi) – unazad 3 mjeseca.
8. Sistemska terapija vulgarne psorijaze 3 mjeseca prije uključanja u studiju (retinoidi, metotreksat, ciklosporin, biološka th)
9. Pacijenti na terapiji ostalim GLP-1 RA izuzev semaglutida (liraglutid, dulaglutid, liksisenatid), SGLT-2 inhibitorom ( empagliflozin i dapagliflozin) i NSAIL, foto UVB terapiji
10. pacijenti koji nisu lično potpisali pristanak za učešće u studiji.

### **Kriterijumi za isključivanje iz studije**

1. zahtjev ispitanika za isključivanje iz istraživanja.
2. pacijenti kod kojih je dijagnostikovano neko drugo patološko stanje, kao što su reumatoidni artritis, Sjorgenov sindrom, celijakija, upalne bolesti crijeva, sistemski eritemski lupus, vitiligo, Hashimoto sindrom, autoimuni hepatitis koje može izazvati poremećaje traženih parametara u istraživanju.
3. Neželjene reakcije na semaglutid opisane u dostupnom uputstvu za lijek: mučnina, povraćanje, alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka

### **2. Opšti parametri ispitivanja**

1. Medicinska istorija za opšte demografske, socijalno epidemiološke podatke (ime i prezime, datum rođenja, godine, pol, mjesto stanovanja, bračno stanje, zdravstveno stanje ispitanika,

dužina trajanja bolesti, postojanje drugih oboljenja).

2. Antropometrijske mjere (tjelesna visina i težina, indeks tjelesne mase-ITM, mjerenje krvnog pritiska i obima struka.
3. Težina i aktivnost bolesti biće određivana PASI skorom I DLQI Indexom ukupno dva puta u toku istraživanja, prilikom prve I druge posjete
4. Određivanje prisustava MS kod ispitanika prema IDF (*International Diabetes Federation*) definiciji (38).

### **3. Biohemijski parametri**

Biohemijske analize će biti sprovedene na uzorku krvi ispitanika, 12-14 časova nakon posljednjeg obroka, ukupno dva puta tokom istraživanja, prilikom prve i druge posjete, a pacijent će o tome biti predhodno upoznat. Dio seruma će se koristiti za određivanje koncentracije glukoze na tašte, inzulina na tašte, HgbA1C, urata, ukupnog holesterola, triglicerida, te LDL i HDL holesterola što će se obaviti u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske . Drugi dio seruma koji će se koristiti za određivanje koncentracije serumskog IL-17, hs CRP i IL 23 zamrznuće se na -80°C u laaboratoriji Medicinskog fakulteta UNIBL, do konačne analize i određivanja koncentracije serumskog IL-17, hs CRP i IL23. Konačna analiza ovih biohemijskih parametara će se raditi u Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci. Takođe vršiće se i praćenje sigurnosti primjene lijeka semaglutid, odnosno njegovih neželjenih reakcija ( najčešće neželjene reakcije: mučnina, povraćanje, alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka) kod pacijenata koji imaju DMT2 I psorijazu.

### **Tehnike mjerenja**

1. Serumaska koncentracija IL 17, hs CRP i IL 23
2. Vrijednosti glikemije na tašte i HbA1c će biti određivane iz venske krvi
3. Određivanje ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-holesterola u serumu.



Pacijenti će biti praćeni klinički i laboratorijski (PASI SCORE I DLQI, HbA1c, GUK na tašte, inzulin na tašte, urati, lipidni status) prilikom dvije studijske posjete 0' i 3' mjesec, te će se navedeni parametri mjeriti ukupno dva puta.

15. Osnovna posjeta: Pacijent je obavezan prije početka kliničkog pregleda i uzorkovanja seruma potpisati Informisani pristanak za pacijenta, u kojem će biti objašnjene sve procedure, kao i njegova prava i obaveze tokom studijskog ispitivanja u kome će dobrovoljno učestvovati. Nakon potpisivanja Informisanog pristanka će se obaviti klinički pregled od strane dermatovenerologa (PASI I DLQI) i endokrinologa, kao i uzorkovanje krvi za biohemijske i hormonske analize šećera u krvi (GUK), holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, inzulina, HbA1c, urata). Uzimanja uzorka krvi ( ukupno dvije epruvete) vršiće se u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, baz ikakvih troškova za pacijenta.

Tokom narednih 12 sedmica ispitivanja, pacijent će biti pozivan telefonskim putem, svakih mjesec dana-ukupno 3 puta, kako bi se potvrdilo uzimanje lijeka ili eventualno postojanje neželjenih reakcija na lijek, opisanih u dostupnom uputstvu za lijek.

16. Posjeta nakon 12 sedmica: pacijentu će se obaviti klinički pregled od strane dermatovenerologa ( PASI I DLQI) i endokrinologa, kao i uzorkovanje krvi za biohemijske i hormonske analize (šećera u krvi (GUK), holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, inzulina, HbA1c, urata). Uzimanja uzorka krvi ( ukupno dvije epruvete) vršiće se u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, bez troškova za pacijenta.

### **Statistička analiza**

Deskriptivna statistika biće predstavljena preko srednje vrijednosti i standardne devijacije (SD) za neprekidne promenljive i preko procenata za kategoričke promenljive. Za poređenje srednje vrijednosti odnosno medijana za neprekidne parametre između grupe 1 i grupe 2 biće upotrebljen

t-test za dva nezavisna uzoka, odnosno Wilcoxon Mann–Whitney test za dve nezavisne grupe. Za određivanje korelacije između parametara upotrebljena biće Spearmanova korelaciona analiza. Hi-kvadrat test biće upotrebljen za kategoričke parametre. Za određivanje značaja korelacije biće upotrebljena binarna logistička regresija u cilju da se pronađe uticaj nezavisne promenljive (predictor-faktor) na zavisnu promenljivu (prisusvo artitisa; prisustvo komorbiditeta; težina bolesti). Statističko testiranje hipoteza urađeno je dvostranim statističkim testovima sa nivou statističke značajnosti od 5%. Svi rezultati će biti predstavljeni tabelarno i grafički.

Da li su predviđeni materijal i metodologija rada odgovarajući?	<u>DA</u>	NE
---	-----------	----

#### **5.10. Mjesto, laboratorija i oprema za eksperimentalni rad**

Studija će biti provedena u Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka.

Biohemijske analize će biti sprovedene na uzorku krvi ispitanika, 12-14 časova nakon posljednjeg obroka, ukupno dva puta tokom istraživanja, prilikom prve i druge posjete, a pacijent će o tome biti predhodno upoznat. Dio seruma će se koristiti za određivanje koncentracije glukoze na tašte, inzulina na tašte, HgbA1C, urata, ukupnog holesterola, triglicerida, te LDL i HDL holesterola što će se obaviti u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske . Drugi dio seruma koji će se koristiti za određivanje koncentracije serumskog IL-17, hs CRP i IL 23 zamrznuće se na -80°C u laaboratoriji Medicinskog fakulteta UNIBL, do konačne analize i određivanja koncentracije serumskog IL-17, hs CRP i IL23. Konačna analiza ovih biohemijskih parametara će se raditi u Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci.

Da li su predviđeni odgovarajuće mjesto, laboratorija i oprema za eksperimentalni rad?	<u>DA</u>	NE
Da li je planirana saradnja sa drugim institucijama u zemlji i inostranstvu?	<u>DA</u>	NE
<b>Da li je tema podobna?</b>	<u>DA</u>	NE



## 6. ZAKLJUČAK

Da li student ispunjava propisane uslove?	<u>DA</u>	NE
Da li je tema podobna?	<u>DA</u>	NE
Da li mentor ispunjava propisane uslove?	<u>DA</u>	NE
Da li komentor ispunjava propisane uslove?	<u>DA</u>	NE

Obrazloženje ( do 300 riječi):

Na osnovu uvida u priloženu dokumentaciju, zaključuje se da Spec. dr Jelena Petković-Dabić ispunjava sve Zakonom o viskom obrazovanju propisane uslove, potrebne za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije. Predložena tema je aktuelna i zanimljiva, kako sa naučnog tako i sa kliničkog aspekta. Navedena metodologija istraživanja predstavlja adekvatnu i efikasnu tehniku kojom je moguće dobiti pouzdane rezultate.

Na osnovu svega izloženog Komisija za ocjenu podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije upućuje pozitivnu ocjenu i sa velikim zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, da se prihvati pozitivna ocjena podobnosti kandidata i teme pod nazivom " Dejstvo semaglutida na inflamatorni odgovor i klinički tok psorijatičnih lezija kod pacijenata sa diabetes melitusom tipa II", te pokrene dalji postupak izrade doktorske disertacije.

Mjesto i datum: 24.7.2023.

Prof. dr Ranko Škrbić, Redovni profesor  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci  
Predsjednik komisije

Prof. dr Mirna Šitum, Redovni profesor  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Član

Prof. dr Bojana Carić, Vanredni profesor  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci  
Član

Prof. dr Bojana Carić  
INTERNISTA-ENDOKRINOLOG

---

IZDVOJENO MIŠLJENJE: Član komisije koji ne želi da potpiše izvještaj jer se ne slaže sa mišljenjem većine članova komisije dužan je da u izvještaj unese obrazloženje, odnosno razloge zbog kojih ne želi da potpiše izvještaj.

U prilogu Izvještaja dostaviti:

1. Odluku o prihvatanju prijave teme doktorske disertacije;
2. Odluku o imenovanju Komisije za ocjenu podobnosti studenta, teme i mentora za izradu doktorske disertacije;
3. Dokaze o podobnosti članova komisije (radovi i prateći dokazi iz člana 12. Pravila studiranja na III ciklusu studija za studije započete zaključno sa akademskom godinom 2021/2022, odnosno dokazi iz člana 31. Pravila studiranja na trećem ciklusu studija za studije započete od akademske 2022/2023. godine); i
4. Dokaze o podobnosti mentora/komentora (radovi i prateći dokazi iz člana 11. Pravila studiranja na III ciklusu studija za studije započete zaključno sa akademskom godinom 2021/2022, odnosno dokazi iz člana 30. Pravila studiranja na trećem ciklusu studija za studije započete od akademske 2022/2023. godine).