

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 17. novembra 2022. godine, odlukom broj 11/X-4/4-JČ imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**“THE ASSOCIATION OF GLOBAL HEMOSTASIS AND ENDOTHELIAL INJURY
MARKERS WITH THE RISK OF NEW DIGITAL ULCER ONSET IN SYSTEMIC
SCLEROSIS: PROSPECTIVE COHORT STUDY”**

kandidata dr Jelene Čolić, specijaliste interne medicine, zaposlene na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Mentor ove teze je Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica, a komentori Prof. dr Tatjana Pekmezović i Prof. dr Aleksandra Antović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1. Prof. dr Goran Radunović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu**
- 2. Doc. dr Predrag Ostojić, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu**
- 3. Doc.dr Gorica Marić, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu**
- 4. Prof. dr Jelena Vojinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu**
- 5. Prof. dr Iva Gunnarsson, redovni profesor Karolinska Instituta, Medicinskog Univerziteta u Solni, Stockholmu, Švedska**

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Jelene Čolić je napisana na 94 strane i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, material i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 grafikona i 66 tabele. Doktorska disertacija sadrži sažetak na engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvod disertacije je podeljen na nekoliko delova. Prvi deo je posvećen glavnim epidemiološkim odlikama sistemske skleroze (SSc), sa posebnim osvrtom na patogenezu, etiologiju i klasifikaciju SSc. U delu patogeneze, detaljno je opisan koncept vaskulopatije sa posebnim akcentom na ulogu endotelne aktivacije i adhezivnih molekula (engl. Intercellular Adhesion Molecule 1 - ICAM1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1-VCAM1). Takođe, ukazano je na moguću ulogu poremećaja hemostaze u nastajaju SSc, s tim što je ispitivanje fibrinolitičkog profila do sada pokazalo oprečne rezultate u literaturi. U narednom delu, detaljno je opisana klinička prezentacija SSc. U ovom delu disertacije, posebna pažnja je posvećena perifernim vaskularnim manifestacijama bolesti. Detaljno su sumirani dosadašnji podaci iz literature na temu digitalnih ranica (eng. digital ulcers-DUs) ukazavši da su one česta vidljiva manifestacija periferne vaskulopatije, povezane sa visokom stopom funkcionalnog oštećenja i smrtnosti. Pored toga, napomenuto je da uprkos poboljšalju modaliteta lečenja za prevenciju i zarastanje DUs, jedna do dve trećina pacijenata sa DUs razvije progresivni oblik vaskulopatije sa rekurentnim ranicama povezan sa sveukupno lošom prognozom. Takođe, istaknuto je da neki markeri povezani sa trombozom i zapaljenjem mogu biti prediktivni za rekurentne DUs. Zatim je sa posebnom pažnjom analiziran kvalitet života kod pacijenata obolelih od SSc, i istaknuto je da se malo zna o prediktivnoj vrednosti domena kvaliteta života na nastanak nove epizode digitalnih ranica.

Zbog svega navedenog i imajući u vidu činjenicu da je ispitivanje složenog hemostatskog procesa teško moguće analizom pojedinačnog faktora i/ili inhibitora hemostaze, kao i da do sada nije rađeno istraživanje celokupne hemostaze kod pacijenata sa SSc i digitalnom vaskulopatijom postavljeni su i jasno definisani **ciljevi** studije:

1. Ispitati markere endotelnog oštećenja (ICAM-1, VCAM-1, P selektin, E selektin i von Willebrand factor (engl. vWF)), parametre globalnih hemostatskih eseja (endogena generacija trombina, opšti hemostatski potencijal, opšti koagulacioni potencijal, opšti fibrinolizni potencijal) i karakteristike fibrinskog ugruška kod pacijenata sa SSc u odnosu na zdrave kontrole (ZK)

2. Ispitati da li izmenjene osobine fibrinskog ugruška utiču na rizik za nastanak nove epizode digitalnih ranica tokom 1.5 godine praćenja pacijenata koji su u toku bolesti imali ovu manifestaciju.
3. Proceniti prediktivne vrednosti domena kvaliteta života u nastanku nove epizode digitalnih ranica.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisana metodologija istraživanja.

Navedeno je da je izvedena prospektivna kohortna studija, u koju je bilo uključeno 58 bolesnika sa SSc, lečenih na Institutu za reumatologiju u Beogradu u periodu od 2017. do 2020. godine kao i 46 uparenih ZK po polu i starosti koje nisu navele prisustvo komorbiditeta niti uzimanje bilo kog leka. Navedeni su jasno definisani uključujući i isključujući kriterijumi za učešće u studiji. Rezultati dijagnostičkih procedura korišćeni u studiji nisu bili stariji više od 6 meseci, svim ispitanicima na uključanju uradjen je fizikalni pregled, uzeta je krv za analizu, dok su pacijenti popunjavali i izabane upitnike. Studija je sprovedena u saradnji sa Karolinska Institutom u Švedskoj. Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji (prema revidiranoj verziji iz 2013. godine) i odobrena je od strane lokalnog Etičkog odbora Instituta za reumatologiju (No 29/1-110, datum 29/11/2017) i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U ovom delu disertacije detaljno je opisana metodologija ispitivanja globalnih hemostatskih esejaja i njihovih parametara: kalibrisani automatizovani trombogram esej (eng. Calibrated automated thrombogram assay- CAT), sveukupni hemostatski potencijal (eng. Overall hemostatic potential assay-OHP) i turbidimetrijski esej zgrušavanja i fibrinolize. Istaknuto je da su se turbidimetrijskim esejom određivali gustina fibrinskog ugruška parametrom Cmax dok je fibrinoliza ispitivana pomoću vreme lize ugruška (engl. Clot lysis time-CLT). Random odabrani uzorci fibrinskog ugruška iz OHP esejaja vizualizovani su skenirajućim elektronskim mikroskopom (engl. Scanning electron microscopy-SEM). Nivoi markera endotelnog oštećenja: *ICAM1*, *VCAM1*, *E selektin* i *P selektin* određivani su metodom enzimskog imunoeseja (engl. ELISA), koja je takođe detaljno opisana. Dok se za analizu koncentracije vWF antigena (Ag) koristila standardna procedura Karolinska Instituta. Za procenu razlike u ispitivanim parametrima globalnih hemostatskih esejaja i markerima endotelnog oštećenja između obolelih i ZK, upotrebljena je studija slučajeva i kontrola (engl. "case control").

Detaljno je objašnjeno praćenje ispitanika i prikupljanje podataka o nastanku nove epizode digitalnih ranica tokom 1.5 godine od uključivanja u studiju.

Prediktivni faktori za nastanak nove epizode ishemijskih digitalnih ranica procenjavani su multivarijantnom logističkom regresionom analizom na osnovu veličine i značajnosti odnosa šansi (engl. odds ratio, OR) sa intervalom poverenja od 95% (IP 95%).

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati kroz 23 slike i 65 tabele.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Pokazano je da se endotelna disfunkcija u SSc ogleđa u istovremenom prisustvu aktivacije i oštećenja endotelne ćelije, potvrđujući da vaskulopatija ima ključnu ulogu u patogenezi SSc. Pored toga, istaknuto je da i pojačana koagulacija i oštećena fibrinoliza takodje mogu imati značajnu ulogu u patogenezi SSc. Posebno je naglašeno da je prokoagulantno stanje povezano sa aktivnim oblikom bolesti, kao i da prisustvo narušenog fibrinskog ugruška može ukazati na prisustvo neke od kliničkih karakteristika bolesti povezanih sa lošom prognozom. Osim toga, pokazano je da oštećena fibrinoliza može ne samo biti značajna u genezi digitalne vaskulopatije već i biti odgovorna za nastanak njene uznapredovale forme, ističući da CLT može predstavljati novi nezavisni prediktivni marker za rekurentne digitalne ranice. Takođe, pokazano je da je ICAM1 nezavisno povezan sa CLT. U pogledu domena kvaliteta života, istaknuto je da težina Raynaud fenomena procenjena od strane pacijenta vizualnom analognom skalom (engl. Visual analoge scale-VAS) može imati nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni nastanka nove epizode DUs kod SSc pacijenata sa uznapredovalom digitalnom vaskulopatijom. Stoga je zaključeno da bi hiperkoagulacija i oštećena fibrinoliza mogli imati kritičnu ulogu u patogenezi SSc, ali i da bi ICAM1 mogao doprineti oštećenoj fibrinolizi, pokazanoj ključnom za nastanak digitalne vaskulopatije i njenu progresiju u SSc, ističući potencijalni značaj njenog određivanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Bibliografija sadrži listu od 244 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Uočena je značajno povišena serumska koncentracija markera aktivacije i povrede endotela, kao što su ICAM1, VCAM1, E selektin i WVF Ag kod pacijenata sa SSc u odnosu na ZI ($p < 0.05$, redom). Zabeleženi su povišeni parametri generacije trombina (endogeni trombogeni potencijal (ETP) i pik generacije trombina), gušći fibrinski ugrušak (Cmax) i duže vreme lize ugruška (CLT) kod pacijenata sa SSc u poredjenju sa ZI ($p < 0.05$, redom). Naime, uočeno je da oboleli ispitanici imaju oko 5 puta

veću endogenu generaciju trombina (ORa 4.75, 95%CI 2.02-11.18), 2.71 veću šansu za formiranje gustog fibrinskog ugruška (ORa 2.71, CI 95% 1.19-6) i 3.06 veći rizik za duži CLT (ORa 3.06, CI 95% 1.27-7.35).

Pored toga, Cmax je pokazao sposobnost da detektuje aktivnu bolest (AUC= 0.688, $p < 0.05$) među obolelima. Takođe, nađeno je da sa svakim povećanjem Cmax, rizik za intersticijalnu bolest pluća (ILD) raste 16.25 puta (ORa 16.25 (1.43-185.25)), dok sa svakim produženjem CLT za 1 min rizik za ILD raste 1.08 puta (ORa 1.08 (1.01-1.12)). Dalje, Cmax je pronađen značajno povišen kod pacijenata sa znacima za kasne kapilaroskopske promene i onih sa kontrakturama ($p < 0.05$, redom). Sa druge strane, značajno narušena liza ugruška je uočena kod ispitanika sa sklerodaktilijom i tačkastim ožiljcima ($p < 0.05$, redom). Analizom tri grupe ispitanika (sa ikada prisutnim DUs u toku bolesti, nikada prisutnim DUs u toku bolesti i ZI) uočeno je da su markeri aktivnosti endotela (ICAM1, VCAM1 i E selektin) kao i ETP i Cmax značajno povišeni samo kod pacijenata sa DUs u odnosu na ZI ($p < 0.05$, redom). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da je CLT nezavisno povezan sa DUs (OR 1.11 (1.02-1.22)), te je ROC analizom potvrđeno da CLT sa velikom verovatnoćom može da identifikuje pacijente sa digitalnom vaskulopatijom (AUC= 0.706, 95%CI 0.567-0.845).

Uočena je značajna povezanost ICAM1 sa CLT na nivou cele SSc kohorte, grupe sa ishemijskim DUs i među pacijentima sa novom epizodom DU ($p < 0.05$, redom). Takođe, pacijenti sa novom epizodom DU karakterisali su se produženim CLT-om ($p < 0.001$), posebno oni sa rekurentnim ranicama ($p < 0.05$) tokom perioda praćenja. Uočeno je da su ispitanici sa CLT većim od 35.4 minuta ranije tokom perioda praćenja razvili novu epizodu DUs ($p < 0.001$). Na kraju, nezavisnim prediktorima za nove ranice u multivarijantnoj analizi izdvojili su se težina Rejnovog fenomena procenjena VAS i CLT (OR 1.1, 95% CI 1.0–1.1 and OR 1.2, 95% CI 1.1–1.3, redom). SEM je potvrdio postojanje gusto pakovanog ugruška kod pacijenata sa novom DU.

C) Upporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Sve veći broj dokaza govori u prilog činjenici da je vaskulopatija glavno obeležje SSc (Abraham et al. 2006; Gabrielli, Avvedimento, and Krieg 2009). Rezultati doktorske disertacije dr Čolić su pokazali da su pouzdani biomarkeri oštećenja endotelne funkcije značajno povišeni u plazmi kod SSc pacijenata u odnosu na ZK, što je u potpunoj saglasnosti sa prethodnim studijama (Cerinic et al. 2003; M. S. Gruschwitz, Hornstein, and Driesch 1995; Mostmans et al. 2017), potvrđujući ulogu vaskulopatije u SSc patogenezi.

Značajan broj studija su pokazale prisustvo izražene koagulacije u SSc, tako što su merile plazma ili serumske nivoe komponenata koagulacione kaskade kao što su trombin antitrombin, fragment 1+2, VWF Ag, supranormalna forma VWF, fibrinogen i faktor VIII:C (Cerinic et al. 2003; Ames et al. 1997; A L Herrick et al. 1996). Takođe veliki broj studija je pokušao da rasvetli ulogu fibrinolize u SSc patogenezi, međjutim dobijeni su oprečni rezultati. Prvobitno je pokazano postojanje normalne fibrinolitičke aktivnosti (M. Matucci-Cerinic et al. 1990), što su i Herrick i saradnici potvrdili analizirajući nivoe PAI1 i tPA (A L Herrick et al. 1996). Međjutim, Ames i saradnici su pronašli sniženu fibrinolizu analizirajući iste parametre (Ames et al. 1997), dok su Čerinić i saradnici potvrdili pojačanu koagulaciju koju ne prati potentna liza ugruška (Cerinic et al. 2003). Koristeći tri globalna hemostatska eseja pružajući sveobuhvatan prikazak hemostatskog procesa, rezultati dr Čolić su pokazali ne sumnjivo postojanje izražene koagulacije u SSc, koja se karakteriše pojačanom generacijom trombina, bržim stvaranjem fibrinskog ugruška sa protrombotskim svojstvima (povećan Cmax). U literaturi postoji samo jedna studija od Kuzmiersz i saradnika (Kuzmiersz et al. 2021) do sada koja je analizirala CAT esej u SSc, pokazavši iste rezultate kao što su opisani i kod dr Čolić u pogledu postojanja pojačane generacije trombina. Međutim CAT esej analizira samo koagulacioni status, a u doktorskoj disertaciji dr Čolić korišćen je po prvi put i OHP uz turbidimetrijski esej u SSc radi procene i fibrinolize. Rezultati doktorske disertacije dr Čolić ipak su pokazali postojanje hipofibrinolize u SSc, koja se ogleda sniženim sveukupnim fibrinolitičkim potencijalom i produženim CLT-om. U metodologiji ove disertacije primenjen je veliki broj isključujućih kriterijuma u cilju da se izbegne uticaj drugih bolesti na hemostazu i oštećenu funkciju endotela. Takođe, rezultati su korigovani za poznate pridružene faktore koji utiču na svojstva fibrinskog ugruška poput godina starosti, pušačkog statusa, BMI (Gligorijević et al. 2018; Pretorius et al. 2010; Carter et al. 2007), te se stoga može reći da rezultati ove doktorske disertacije oslikavaju pravu povezanost između SSc i koagulacione/fibrinolitičke neravnoteže.

Dobijeni rezultati dr Čolić su ukazali da se aktivna bolest procenjena EUSTAR indexom, ogleda postojanjem neravnoteža u hemostazi. Pokazano je da EUSTAR index u SSc može biti prediktivan za progresiju bolesti i ozbiljno zahvatanje organa, dok visoka aktivnost bolesti predstavlja sama po sebi povećan rizik za smrtni ishod (Fasano et al. 2019; Ross et al. 2020). Stoga rezultati doktorske disertacije dr Čolić upućuju da se prisustvo protrombinskog fenotipa fibrinskog ugruška kod obolelih od SSc može se dovesti u vezu sa progresijom bolesti, naglašavajući složen odnos između pojačanog zapaljenja, prisustva vaskulopatije, i fibroze u nastanku prokoagulantnog ugruška.

Značajan broj dokaza govori u prilog bliske povezanosti oštećenja koagulacionog sistema i nastanka intersticijalne fibroze pluća u SSc (Ludwicka-Bradley, Silver, and Bogatkevich 2011). U prilog tome govore i rezultati doktorske disertacije dr Čolić koji su pokazali da su i koagulacija i fibrinoliza oštećeni kod pacijenata sa SSc. Posebno je istaknuto da **rizik ILD raste 16.25 puta sa povećanjem gustine ugruška.**

Struktura fibrinskog ugruška uglavnom zavisi od fibrinogena i trombina (Avouac J et al. 2013). Međutim, rezultati dr Čolić su pokazali da osim fibrinogena, ICAM1 je nezavisno povezan sa nastankom gušćeg ugruška u SSc. U literaturi je pronađeno da ICAM1 može na nekoliko nivoa da doprinese genezi protrombinskog ugruška: aktiviranjem trombocita (Kong et al. 2021), povećanom regulacijom produkcije tkivnog faktora (Bui, Wiesolek, and Sumagin 2020) i putem NETose (Murao et al. 2020). Međutim, s obzirom da je u ovoj doktorskoj disertaciji pokazana povezanost između gustine fibrinskog ugruška i značajnog gubitka kapilara, ne može se isključiti da je uticaj ICAM1 na ugrušak delom posledica i hipoksije (Zünd et al. 1997).

Oko 40% pacijenata sa SSc dobije prvu digitalnu ranicu unutar prve godine bolesti, a čak 73% pacijenata unutar 5 godina. Podaci iz literature govore da uprkos novim modalitetima lečenja DUs, ipak 2/3 pacijenata ima rekurentne ranice koje se povezuju sa lošijom prognozom bolesti (Kowal-Bielecka et al. 2017; Hughes and Herrick 2017; Marco Matucci-Cerinic et al. 2016). Rezultati dr Čolić su u saglasnosti sa objavljenim studijama, pokazavši da je unutar medijane od 4.5 godine trajanja bolesti 67% pacijenata imalo DU, a čak 83% od njih je imalo rekurentnu formu. Tokom perioda praćenja od 1.5 godine, 51% pacijenata je imalo novu epizodu ranice od čega su 65% bile epizodične.

Smatra se da ključnu ulogu u patogenezi digitalne vaskulopatije u SSc ima oštećenje endotela (Mostmans et al. 2017; Galluccio and Matucci-Cerinic 2011), što su potvrdili i rezultati ove doktorske disertacije pokazavši značajno povišene markere aktivacije endotela (ICAM1, VCMA1, E selektin) samo kod onih pacijenata koji su ikada u toku bolesti imali DUs u odnosu na ZI. Značajan broj studija pokazao je i da postojanje protrombinskog stanja može imati ulogu u nastanku digitalne vaskulopatije (Čolić et al. 2020; McCarthy et al. 2017), jedna od njih je dokumentovala postojanje mikrotromboze unutar lumena krvnog suda na biopsijkom uzorku prsta od pacijenta sa SSc. Rezultati dr Čolić su u potpunoj saglasnosti sa prethodnim studijama ukazujući postojanje pojačane koagulacije (Cmax) kod pacijenata sa DUs.

U literaturi nema podataka koji govore o povezanosti narušene globalne fibrinolize i DUs u SSc. Dobijeni rezultati dr Čolić ukazuju po prvi put da je produženo CLT izraženo kod ne samo

pacijenata sa DUs u odnosu na one bez te manifestacije u toku bolesti, već i kod ispitanika koji su u periodu praćenja dobili novu epizodu ranice, posebno oni sa rekurentnim epizodama. U prilog da hipofibrinoliza ima ulogu u patogenezi digitalne vaskulopatije i njene progresivne forme, govore i rezultati da je CLT pokazao dobru diskriminatornu sposobnost u identifikaciji pacijenata sa ovim manifestacijama bolesti. Nedavno su Zuk i saradnici pokazali postojanje nezavisne povezanosti proizvedenog CLT i primarnog Raynaud fenomena (RP) uz povećan rizik za nastanak VTE među ovim pacijentima, naglašavajući značaj postojanja prokoagulantnog fenotipa ugruška u nastajanju protrombotskih događaja u primarnom RP (Žuk et al. 2019). Hipoteza da je oštećena fibrinoliza važna u patogenezi progresivne digitalne vaskulopatij, podržana je i SEM rezultatima ove doktorske disertacije koji pokazuju da su najgušće pakovana fibrinska vlakna uočena kod ispitanika sa novom epizodom DUs tokom vremena praćenja u odnosu na one bez nove ranice, bez digitalne manifestovane vaskulopatije u toku bolesti i ZI. Takođe, poznato je iz literature da struktura fibrinskog ugruška direktno utiče na stepen fibrinolize (Gabriel, Muga, and Boothroyd 1992). Takođe, dobijeni rezultati dr Čolić pokazali su da je CLT ostao nezavisno povezan sa postojanjem manifestne digitalne vaskulopatije u njenoj SSc kohorti ali i sa pojavom nove epizode DUs tokom perioda praćenja čak i nakon korekcije za fibrinogen i ETP.

Kada su ispitivani potencijalni faktori udruženi sa CLT u plazmi, rezultati doktorske disertacije dr Čolić su jasno pokazali da je to ICAM1 kako na nivou cele SSc kohorte, kod pacijenata sa manifestnom digitalnom vaskulopatijom u toku bolesti ali i kod onih sa novom epizodom DU u longitudinalnoj studiji. Eksperimentalne studije su pokušale da rasvetle ulogu ICAM1 u formiranju fibrinskog ugruška, pokazavši da trombin direktno utiče na ekspresiju ICAM1 na endotelnim ćelijama nezavisno od citokinskog statusa ali i da je ICAM1 ligand za fibrinogen, pojačavajući na taj način leukocitnu-endotelni interakciju (Kaplanski et al. 1998; van de Stolpe et al. 1996). Pokazano je i da ICAM1 može podstaći zapaljenje i vaskularno "curenje" u okviru aktivacije EC što može biti podstaknuto i PAI1 (Cosimo Bruni et al. 2018).

Rezultati koji se odnose na ispitivanje kvaliteta života uz pomoć upitnika SHAQ i EQ5D su u saglasnosti sa ranijim studijama (Hughes and Pauling 2019; Morrisroe et al. 2019), pokazavši da prisustvo DUs značajno narušava kvalitet života, utičući na funkciju šaka, osećaj bola i emotivni status. Naime, pokazano je da su hvatanje, jedenje i oblačanje najviše afektirani funkcionalni domeni kod pacijenata sa DUs, iako nije pokazano postojanje statističke značajnosti. Takođe, Steen et al su pokazali da povećan osećaj bola usled prisustva DUs procenjen od strane pacijenta putem VAS skale bole SHAQ upitnika može biti povezan sa postojanjem gangrene i amputacije (Virginia D. Steen and

Medsgger 1997).

U literaturi nema dovoljno podataka koji govore u prilog da pacijent oboleo od SSc može da predvidi nastanak digitalnih ranica. Međutim, rezultati dr Čolić su pokazali da težina RP procenjena od strane pacijenata pomoću VAS RP skale SHAQ upitnikom je imala nezavisni prognostički značaj za nastanak nove epizode ranice tokom 1.5 godine praćenja među ispitanicima sa prethodno manifestnom digitalnom vaskulopatijom. Ovaj rezultat bi mogao biti od velike važnosti u kliničkoj praksi, s obzirom da je poznato da RP može da bude medijator nastanka kritičke ishemije i DUs, vodeći razvoju ozbiljnih komplikacija poput nekroze i amputacije (V. Steen et al. 2006).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. **Colic J, Pruner I, Pekmezovic T, Sefik Bukilica M, Antovic A. Impaired fibrinolysis is linked with digital vasculopathy and onset of new digital ulcers in systemic sclerosis. The Journal of Rheumatology. 2022; jrheum.210931.**

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "THE ASSOCIATION OF GLOBAL HEMOSTASIS AND ENDOTHELIAL INJURY MARKERS WITH THE RISK OF NEW DIGITAL ULCER ONSET IN SYSTEMIC SCLEROSIS: PROSPECTIVE COHORT STUDY" kandidata dr Jelene Čolić, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge narušene koagulacije/fibrinolize povezane sa oštećenom funkcijom endotela u patogenezi ne samo SSc, već i digitalne vaskulopatije ali i njene progresivne forme. Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji mogu poslužiti boljem razumevanju mehanizama koji se nalaze u osnovi progresivne digitalne vaskulopatije i samim tim biti korisni za dalja istraživanja u ovoj oblasti ali i identifikaciji pacijenata sa rizikom za lošu prognozu i njihovo pravovremeno lečenje.

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

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

Beograd, datum:

**Članovi komisije za odbranu doktorske
disertacije:**

Prof.dr Goran Radunović

Doc. dr Predrag Ostojić

Doc.dr Gorica Marić

Prof. dr Jelena Vojinović

Prof.dr Iva Gunnarsson

Mentor:

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

Komentori:

Prof.dr Tatjana Pekmezović

Prof.dr Aleksandra Antović
