

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО		07. 09. 2023	
Орг. јед.	Број	Датум	Бредн.
05	8728		4

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 21.03.2023. године, одлуком број IV-03-172/30 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Модулација цитокиноског профила гингивалне течности применом различитих апроксималних денталних испуна“, кандидата Владимира Стефановића, у следећем саставу:

1. др Милица Поповић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом, председник;
2. др Мирјана Ђукић, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Токсикологија, члан;
3. др Марко Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Стоматолошка протетика, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Владимира Стефановића и подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Владимира Стефановића под називом „Модулација цитокиноског профила гингивалне течности применом различитих апроксималних денталних испуна“, урађена је под менторством доц. др Бојана Јовичића, доцента Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио значајне информације које се односе на динамику развоја и патогенезу денталног каријеса, компликације каријеса у виду запаљеноског процеса пулпног ткива, као и улогу имунског одговора у денталном каријесу и пулпитису. Кандидат је изложио значајне податке о материјалима који се користе за

привремену и трајну санацију денталног апроксималног каријеса, који се постављају непосредно до контакта са гингивалним сулкусом. Описана је и улога цитокина као биомаркера запаљенских процеса у пулпном ткиву. Истакнут је податак да током развоја каријесне лезије, у оквиру инфламације пулпног ткива, и као последица дејства појединих компоненти материјала за рестаурацију, долази до повећања продукције различитих проинфламаторних цитокина и у гингивалној цревикуларној течности (GCF),

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат се у својој докторској дисертацији бавио анализом вредности концентрације цитокина у гингивалној течности која је варијала у зависности од степена захваћености ткива каријесом и врсте постављеног денталног материјала за рестаурацију апроксималних дефеката. Упоредене су вредности измерених концентрација цитокина са скором клиничких параметара.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је осмишљено као опсервациона, кохортна, проспективна аналитичка студија. За потребе студије укључено је 90 пацијената са апроксималним каријесним лезијама код којих су процењени клинички параметри: индекс крварења (IK), плак индекс (PI по Sillness-Lou), гингивални индекс (GI), дубина гингивалног сулкуса (DGS). Степен оштећења зубног ткива каријесом изражен је индиректно, тежином материјала за испуне која је непосредно пре уношења у кавитет измерена на лабораторијској ваги. Апроксималне лезије су збринуте цементима за привремено затварање (цинк-фосфатни, цинк-поликарбоксилатни, и глас-јономер) и материјалима за дефинитивно затварање кавитета (амалгам и два композитна материјала, Tetric Evo Ceram; Beautifill). Узорци гингивалне сулкусне течности узимани су од сваког испитаника у три временска термина (нултог дана пре постављања испуна, седмог и тридесетог дана по постављању денталног испуна. Концентрације цитокина IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IFN- γ и TNF- α су одређиване у сваком од узорака методом проточне цитофлуориметрије.

Резултати истраживања су систематично приказани у табелама (укупно 10) и графицима (укупно 40). На основу изнетих резултата уочава се да су степен оштећења зуба каријесом, величина испрепарисаног кавитета и одабир денталног рестауративног материјала значајно повезани са врстом и концентрацијом детектованих цитокина у гингивалној течности. Такође, уочава се повезаност вредности испитиваних клиничких параметара који указују на статус оралне хигијене са порастом вредности одређених цитокина у гингивалној сулкусној течности.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања уз осврт на претходно спроведена истраживања других аутора. Детаљно су анализирани добијени резултати концентрације цитокина у гингивалној сулкусној течности проточном цитофлуориметријомском анализом. Такође, упоређени су добијени резултати клиничких

параметара о стању потпорног апарат зуба и процени нивоа оралне хигијене са вредностима концентрације цитокина у гингивалној сулкусној течности. Разматран је утицај одређених материјала за рестаурацију кавитета на параметре инфламације пре и након њиховог постављања, са претходним налазима других аутора.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Досадашње студије су показале да концентрација појединих цитокина корелира са интензитетом запаљенског одговора у пулпи, као последица развоја и напредовања каријесне лезије. Развој инфламације прати повећана продукција различитих цитокина у ткивима зуба. Нелечени каријес на апроксималним површинама зуба често напредује према гингиви и долази у контакт са гингивалним сулкусом, чији садржај чини гингивална течност. Потврђено је да се у патолошким стањима, поготово у случају инфламаторних процеса периодонцијума или структура зуба, проток гингивалне течности повећава и да тада садржи различите ензиме, медијаторе запаљења, цитокине и продукте метаболизма кисеоника. Такође, скорашња истраживања указују да дентални материјали, постављени апроксимално у близини гингиве, покрећу имунски одговор који зависи од карактеристика одређеног материјала.

Резултати истраживања ове докторске дисертације показују да је степен захваћености ткива каријесом значајно повезан са вредностима цитокина у гингивалној течности. Код комплетно развијеног инфламаторног процеса у пулпи, потврђене су значајно повећане вредности проинфламаторних и Th1 цитокина, док код раније излечених канала постоји повећање IL-10 и Th2 групе цитокина.

У овом истраживању показано је да сви испитивани материјали за денталне испуне индукују различите профиле цитокина у гингивалној течности. Материјали за привремене испуне проузроковали су значајно повећање вредности испитиваних цитокина у односу на материјале за трајне испуне.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "KoBSON", "PubMed" и "Google Scholar", уз коришћење одговарајућих кључних речи: "каријес", "дентални материјали", "гингивална течност", "проточна цитофлуорометрија", "citoкини", нису пронађене студије сличног дизајна. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата

Владимира Стефановића под називом „Модулација цитокинског профила гингивалне течности применом различитих апроксималних денталних испуна“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Кандидат Владимир Стефановић рођен је 01.08.1974. године у Прокупљу, где је завршио основну и средњу медицинску школу Др Алекса Савић. На Стоматолошки одсек Медицинског факултета у Нишу уписао се школске 1993/94 године, а дипломирао је 27.09.2000. године са просечном оценом 8.81. После завршеног обавезног стажа и Школе резервних официра Војске Србије почиње да ради у Војсци Србије као потпоручник, доктор стоматологије у ВМЦ-у Ниш, 2002. године. Специјализацију из Болести зуба и ендодонције уписује 2004. на Војномедицинској академији а 2007. постаје специјалиста и почиње да ради на Одељењу за Болести зуба и оралну медицину са пародонтологијом, Клинике за стоматологију ВМА. Академске докторске студије, уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2011.године. Исте године прелази у Управу Клинике за стоматологију где наставља да обавља послове из домена своје специјалности. Члан је Српског Лекарског Друштва и Ендодонтске секције Србије. Као члан тима за Континуирану едукацију Клинике за стоматологију ВМА одржао је неколико предавања специјализантима и запосленим на клиници.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1. саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Б. Списак објављених радова

1. **Stefanovic V**, Taso E, Kanjevac T, Abazovic Dz, Rakic M, Petkovic-Curcin A, Acovic A, Vojvodic D. Dental caries and restorative biomaterials affect IL1 β and TNF α levels in the gingival crevicular fluid. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(1):62–71.
2. **Stefanović V**, Taso E, Petković Ćurčin A, Gardašević M, Jović M, Miller K, Stanojević I, Vojvodić D. Influence of dental filling material type on the concentration of interleukin 9 in the samples of gingival crevicular fluid. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(8):728–734.
3. Taso E, **Stefanovic V**, Stevanovic I, Vojvodic D, Topic A, Petkovic-Curcin A, Obradovic-Djuricic K, Markovic A, Djukic M, Vujanovic D. Influence of Dental Restorations on Oxidative Stress in Gingival Crevicular Fluid. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018:1823189.

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Владимира Стефановића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 118 страна и има 15 слика, 10 табела и 40 графикона. Поглавље „Литература“ садржи 92 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Владимира Стефановића под називом „**Модулација цитокинског профила гингивалне течности применом различитих апроксималних денталних испуна**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- Степен оштећења зуба каријесом је значајно повезан са специфичним профилем цитокина у узорцима гингивалне сулкусне течности (GCF). Пре рестауративне терапије, испитаника КIII групе (каријес проузроковао запаљенски процес у пулпи), доминира Th1 профил (пораст концентрација IL-2, IFN- γ , IL-1 β и TNF- α). Наведени профили одржавали су се и седмог, и тридесетог дана по терапији
- У гингивалној сулкусној течности KV групе (претходно ендодонтски излечен зуб), пре рестауративне терапије, измерене су вредности цитокина (повећање вредности IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13) које одговарају антиинфламаторном одговору. Наведени профили одржавали су се и седмог, и тридесетог дана по терапији.
- Величина испрепарисаног кавитета, индиректно изражена тежином денталног испуна, значајно је повезана са врстом и концентрацијом детектованих цитокина у гингивалној течности.
- У групи испитаника са испунима највеће тежине, доминирало је значајано повећање концентрација IL-5, IL-13, IL-22 и IL-1 β са значајно смањеним вредностима IL-9. Након тридесетог дана, највеће вредности IL-2 детектоване су у групи испитаника са најмањом тежином испуна.
- Сви испитивани материјали за денталне испуне индуковали су различите профиле цитокина у GCF.
- Материјали за привремене испуне индуковали су значајно повећање вредности већег броја испитиваних цитокина. Примена **цинк-поликарбоксилатног цемента** је била повезана са значајним порастом вредности IL-2, IFN- γ , IL-17, IL-6, IL-5, IL-22 и IL-1 β .

Примена **цинк-фосфатног цемента** је индуковала повећање искључиво IL-9, уз значајно смањење свих осталих испитиваних цитокина

- Материјали за трајне испуне били су повезани са другачијим профилем цитокина у GCF. Примена **глас-јономер цемента** је индуковала повећање IL-2, IL-12, IL-17, IL-13, IL-6, IL-4 и TNF- α . Примена **Beautifulfill композита**, индуковала је значајано повећање IL-12, IFN- γ , IL-22 и IL-9. GCF узоркована око апроксималних **амалгамских** испуна показала је значајано повећање IL-10 и TNF- α , док је **Tetric Evo Ceram** индуковао изоловано повећање IL-10.
- Повећање дебљине денталног плака било је повезано са значајним повећањем вредности IL-2, IFN- γ , IL-17, IL-4, IL-5 и IL-13 у GCF, док је у испитаника са нижим плак индексом, детектовано повећање вредности IL-6, IL-10, IL-9, IL-22 и IL-1 β .
- Индекс крварења гингиве био је повезан са повећаним концентрацијама бројних цитокина (IL-2, IL-12, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, IL-22 и IL-1 β) у гингивалној течности. Насупрот томе, одсуство крварења било је повезано са значајним падом вредности IL-10 и TNF- α у GCF.
- Повећање дубине гингивалног сулкуса праћено је изразитим повећањем концентрација IL-9 и IL-1 β у GCF..

2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Добијени резултати овог истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању имунског одговора током развоја каријеса, компликација на пулпи, као и при постављању апроксималних денталних испуна, где је испун у контакту са гингивалним сулкусом. Добијени резултати указују на различите профиле локалног имунског одговора, изражене кроз концентрације цитокина у гингивалној течности,

Познавање ових механизма омогућава даља истраживања и примену материјала који ће повећати извесност успеха терапије апроксималним испунима. Такође је показано какав је одговор компоненти имунског система на привремене или дефинитивне денталне материјале који су постављани у апроксималне кавитете.

Примењивост резултата студије би се огледала у потенцијалном дефинисању нових биомаркера у гингивалној течности, који би осликавали степен захваћености ткива каријесом. По завршеној денталној рестаурацији, ови имунолошки профили и вредности медијатора указивали би на најоптималнији локални биолошки одговор на најчешће примењиване рестауративне материјале (привремене и трајне), у успешности сузбијања инфламације.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M20)..

1. **Stefanovic V**, Taso E, Kanjevac T, Abazovic Dz, Rakic M, Petkovic-Curcin A, Acovic A, Vojvodic D. Dental caries and restorative biomaterials affect IL1 β and TNF α levels in the gingival crevicular fluid. *Vojnosanitetski pregled*. 2021; 78(1): 62–71

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Владимира Стефановића под називом „**Модулација цитокинског профила гингивалне течности применом различитих апроксималних денталних испуна**“, сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и одговарајућој методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертације кандидата Владимира Стефановића, под менторством доц. др Бојана Јовичића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја са аспекта бољег разумевања локалног имунског одговора код различитих степена развоја каријесних лезија и након постављања привремених и дефинитивних денталних материјала у апроксималне кавитете.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Модулација цитокинског профила гингивалне течности применом различитих апроксималних денталних испуна**“ кандидата Владимира Стефановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Милица Поповић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом,
председник



др Мирјана Ђукић, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област Токсикологија, члан



др Марко Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Стоматолошка протетика, члан



У Крагујевцу, 30.08 2023. године