

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 30.03.18			
Орг.јед.	Бр.сл.	Финанс.	Бр.однос.
05	37932-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Униерзитета у Крагујевцу, број IV-03-97/37 од 07.02.2018. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Иване Лепојевић** под називом:

„Имунохистохемијска студија дистрибуције антигена CD34 и CD90 код различитих клиничких типова хиперплазије гингиве човека“

На основу одлуке Већа формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Зоран Милосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник
2. **Доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. **Доц. др Ана Пејчић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном Већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Ивана Лепојевић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Ивана Лепојевић (рођ. Тимотијевић) је рођена 19.01.1983. године у Нишу, а основну и средњу школу је завршила у Прокупљу. Након завршене средње школе, 2002. Године је уписала Медицински факултет у Нишу, одсек Стоматологија где је 2008. године дипломирала. Након завршеног школовања запослила се у Дому здравља у Прокупљу где је, као доктор стоматологије, радила седам година. Докторске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одсек клиничка и експериментална хирургија уписала је 2009. године. Усмени докторски испит је положила 12.07.2013.

године. Године 2016. Кандидат Ивана Лепојевић постаје власник стоматолошке ординације „Дентал центар“ у Прокупљу.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Имунохистохемијска студија дистрибуције антигена CD34 и CD90 код различитих клиничких типова хиперплазије гингиве човека“

Предмет: Испитивање дистрибуције и микротопографске локализованости целуларних маркера диференцијације фибробласта код пацијената са хиперплазијом гингиве.

Хипотезе:

- Претпоставља се да ће клинички параметри (индекси) хиперпластичне гингиве имати лошије вредности у односу на вредности индекса клинички здраве гингиве.
- Претпоставља се да ће клинички параметри (индекси) хиперпластичне гингиве имати различите вредности између особа са хиперплазијом гингиве изазване применом антихипертензивних лекова и младих особа које не узимају лекове, а имају хиперплазију гингиве.
- Претпоставља се да ће хистолошка анализа везивних ткива клинички здраве гингиве и хиперпластичне гингиве показати разлику у експресији антигена CD34 и CD90 у ткивним структурама ових гингива.
- Претпоставља се да ће хистолошка анализа везивних ткива гингиве особа са хиперплазијом гингиве изазване применом антихипертензивних лекова и младих особа са хиперплазијом гингиве које не узимају лекове показати разлику у експресији антигена CD34 и CD90.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Ивана Лепојевић (рођ. Тимотијевић) је објавила рад у целости у часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације:

Timotijević I, Obradović R, Nikolić I, Kesić Lj, Petrović A, Petrović V, Tijanić M, Jović M. Gingival overgrowth. Acta stomatologica Naissi 2015; 31(71): 1463-1472. M52

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хиперплазија гингиве представља различите облике увећања гингиве, а дефинише се као увећање пародонталног ткива. Изражено увећање гингиве омета говор, жвакање и исхрану, изазива естетске сметње и повећава ризик за развитак пародонтопатије. Учесталост увећања гингиве варира у зависности од социоекономског фактора и фактора ризика са просечном заступљеношћу од 1 оболелог на 9000 одраслих. Иако су бројни детаљи настанка и прогнозе ове болести познати, последњих година је испитивање патогенезе усмерено на хистолошке карактеристике инфламаторног

процеса као и реакције околне строме на запаљеске инфилтрате гингиве. У ту сврху су се користили углавном целуларни маркери инфламаторног одговора и то понајвише за ћелије имунског система, док је популација фибробласта мање детаљно испитана, посебно у делу механизма трансформације нормалних фибробласта у склопу одговора везивног ткива гингиве на узрочнике болести.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у новим сазнањима која повезују клиничке карактеристике хиперпластичне промене гингиве изазване или употребом антихипертензивних лекова или другим факторима ризика са хистолошком експресијом, дистрибуцијом и локализацијом имуноцитохемијских маркера фенотипске фибробластне диференцијације у склопу инфламаторног процеса у ткиву гингиве.

Циљеви истраживања су:

1. Утврђивање општег стање здравља гингиве и дубљих делова пародонцијума клиничким параметрима (индексима) код особа са хиперплазијом гингиве и повезивање њихове вредности са дистрибуцијом антигена CD34 и CD90.
2. Евидентирање имунохистохемијског присуства, морфолошке дистрибуције и микротопографске локализованости антигена CD34 и CD90 у везивоткивним, васкуларним, нервним и епителним структурама различитих патохистолошких типова хиперплазија гингиве и упоређивање са здравом гингивом човека.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањем

Иако се у свакодневној стоматолошкој пракси случајеви хиперплазије гингиве не срећу веома често, ово стање изазива значајне проблеме код пацијената. Досадашња истраживања су показала да се различити клинички типови хиперплазије гингиве најчешће могу јавити као последица инфламације, употребе антихипертензива или антиепилептика, у склопу разних генетских и системских болести, а осим наведених узрока доказано је и туморско увећање гингиве. Такође је показано да у основи болести углавном лежи акутни или чешће хронични инфламаторни процес који доводи до промена у волумену везивног ткива и епитела гингиве. Испитивање маркера фенотипске фибробластне диференцијације у ткиву гингиве је показало да су CD34 позитивне ћелије присутне у строми (углавном периваскуларно) и у базалном слоју епитела код нормалне гингиве, док је испитивање мезенхималних стем ћелија порекла везивног ткива гингиве показало да ове, CD90 позитивне ћелије, показују висок пролиферативни потенцијал и могућност диференцијације које имају мезенхимске стем ћелије у нормалној гингиви. Са друге стране, студије чији је циљ испитивање поменутих ћелијских антигена у инфламаторним процесима су малобројне. У већини њих наводи се велика значајност процене дистрибуције и локализације CD34 позитивних ћелија на прогресију и прогнозу болести. Када је у питању испитивање CD90 позитивних ћелија у патолошким просецима, аутори се слажу да ова популација може у великој мери допринети регенерацији меких зубних ткива. Вазно је напоменути

да у нама доступној литератури нема података о улози и другим важним карактеристикама CD90 позитивних фибробласта у случајевима хиперплазије гингиве.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као студија случај-контрола („case-control study”). Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Медицинског факултета у Нишу (Ев. бр. 01-890-15) и од стране Етичког одбора Клинике за стоматологију Ниш (Ев. бр. 20/3 – 2 ЕО).

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано истраживање би обухватило пацијенте који долазе на Одељење за оралну медицину и пародонтологију и Одељење за оралну хирургију Клинике за стоматологију Медицинског факултета у Нишу, који су оболели од увећања (хиперплазије) гингиве и код којих је индикована хируршка терапија уклањања и преобликовања увећане као и испитаници који немају увећану гингиву, а којима је индикована екстракција импактираних зуба прекривених клинички здравом гингивом. Пацијенти ће бити праћени 4 недеље након укључења у истраживање.

Критеријуми за укључивање у истраживање су:

- прва група: особе животне доби од 10 до 18 година које имају хиперплазију гингиве и не узимају лекове.
- друга група: особе старије од 40 година са кардиоваскуларним обољењима које у терапији користе лек блокатор калцијумових канала - нифедипин (таблете Нифелат од 10 или 20 мг, најмање 6 месеци) и имају хиперплазију гингиве.
- трећа група: особе са клинички здравом гингивом без хиперплазије.

Критеријуми искључења из истраживања су:

- особе млађе од 10 година,
- трудноћа, лактација
- особе са акутним и хроничним инфекцијама,
- особе са аутоимуним обољењима,
- особе на имуносупресивној и фитотерапији
- особе које су у задња три месеца из било којег разлога биле на антибиотској терапији
- лоша орална хигијена

2.7.3. Узорковање

Пацијенти ће бити подељени у три групе:

Експерименталну групу 1 чиниће 26 пацијената оболелих од увећања гингиве, системски здравих, који не узимају лекове и код којих је индикована базична и

хирушка пародонтолошка терапија, старости између 10-18 год., мушког и женског пола.

Експерименталну групу 2 чиниће 26 пацијената оболелих од увећања гингиве, који узимају антихипертензивне лекове и код којих је индикована базична и хирушка пародонтолошка терапија, старости између 40-60 год., мушког и женског пола.

Контролну групу 3 чиниће 26 пацијената који немају увећање гингиве, не узимају антихипертензивне лекове и код којих је индикована гингивектомија или екстракција импактираног зуба прекривеног клинички здравом гингивом, старости између 10 – 60 год, мушког и женског пола.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле у студији су: демографске карактеристике пацијента (пол, старост, телесна тежина), присуство мукогингивалних аномалија (коронарни припој френулама горње усне, коронарни припој френулама доње усне, коронарни припој френулама језика, коронарни припој латералних плика слузокоже, уска припојна гингива, плитак вестибулум уста), присуство ортодонтских аномалија (поремећај међувичних односа, поремећај зуба, пародонтолошки индекси (индекс меких наслага, индекс чврстих наслага, гингивални индекс, дубина пародонталног џепа, индекс крварења, ниво припојног епитела),

Зависне варијабле у студији су : имунохистохемијско присуство и морфолошка дистрибуција антигена CD34 и CD90 у везивоткивним структурама различитих типова хиперплазија гингиве и клинички здраве гингиве човека.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

За одређивање величине узорка користиће се софтвер G*Power 3.0.10. За групу испитаника млађих од 18 година који имају хиперплазију гингиве и не узимају лекове, за групу испитаника старијих од 40 година који узимају лекове за снижење крвног притиска и имају хиперплазију гингиве и за контролну групу испитаника са клинички здравом гингивом, за статистичку обраду података користиће се тест независних узорака.

За поређење антигена CD34 и CD90 између групе испитаника млађих од 18 година који имају хиперплазију гингиве и не узимају лекове и контролне групе испитаника са клинички здравом гингивом, применом двостраног теста независних узорака, уз вероватноћу да ће се направити грешка типа I ($\alpha=0,05$), минималну снагу студије од 80%, за међусобно једнаке групе по броју испитаника, величину ефекта од $d=0,8$. За поређење антигена CD34 и CD90 између групе испитаника старијих од 40 година који узимају лекове за снижење крвног притиска и имају хиперплазију гингиве и контролне групе испитаника са клинички здравом гингивом, применом двостраног теста независних узорака, уз вероватноћу да ће се направити грешка типа I ($\alpha=0,05$), минималну снагу студије од 80%, за међусобно једнаке групе по броју испитаника, величину ефекта од $d=0,8$.

Укупна величина узорка је прорачуната на 78 испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада

На почетку истраживања све варијабле биће описане класичним дескриптивним методама статистике: централном тенденцијом и мерама варијабилитета, аритметичком средином, медијаном, стандарном девијацијом, минималном и максималном вредношћу.

За поређење атрибутивних обележја посматрања између анализираних група испитаника, користиће се Pearson-ов χ^2 тест. За тестирање разлике између испитаника у посматраним групама, код непараметријских података користиће се Mann Whitney U тест, а код параметријских t -тест. Гранична вредност за прихватање хипотезе о постојању разлике између тестираних група у анализираним варијаблама постављена је на $p < 0,05$.

У циљу извођења статистичких тестирања, користиће се статистички програмски пакет SPSS for Windows (18.0).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове докторске дисертације ће допринети бољем разумевању улоге популације фибробласта у различитим клиничким случајевима хиперплазије гингиве. Разјасниће се експресија, дистрибуција и локализација маркера фибробластне диференцијације у инфламаторним жариштима, као и у склопу стромалне реакције у околини жаришта. Очекује се повећање експресије антигена CD90 на ћелијама фенотипске фибробластне диференцијације у регионима хроничних лимфо-плазмоцитних инфилтратата запаљенских реакција и контраст према деловима везивног ткива ван жаришта запаљења. Истовремено се очекује повећање имунореактивности CD34 у граничним подручјима према запаљењским инфилтратима, а као маркер ендотелних васкуларних структура очекује се такође у везивоткивним ћелијама нормалних ћелијских популација фибробласта. Ови налази ће ближе расветлити улогу и механизме дејства фибробласта у различитим степенима диференцијације.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Имајући у виду да хиперплазија гингиве изазива значајне проблеме код пацијената (отежан говор, мастикација и исхрана), као и чињеницу да може бити фактор ризика за настанак пародонтопатије, резултати овог истраживања би расветлили улогу различитих субпопулација фибробласта у процесу настанка и развоја различитих типова ове болести. Боље разумевање хисто-патогенезе хиперплазије гингиве би могло да доведе и до ефикаснијег, мултидисциплинарног приступа у терапији.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже Доц. др Радмила Обрадовић, доцент Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина. Доц. др Радмила Обрадовић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови Доц. Др Радмиле Обрадовић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Obradović R**, Kesić L, Jovanović G, Petrović D, Goran R, Mihailović D. Low power laser efficacy in the therapy of inflamed gingive in diabetics with parodontopathy. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68(8): 684-9.
2. Denić MS, Sunarić SM, Kesić LG, Minić IZ, **Obradović R**, Denić MS, Petrović MS. RP-HPLC assay of doxycycline in human saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontal disease. *J Pharm Biomed Anal.* 2013; 78-79: 170-5.
3. Pejcic A, Kojovic D, Kesic L, **Obradovic R**. The effects of low level laser irradiation on gingival inflammation. *Photomed Laser Surg.* 2010; 28(1): 69-74.
4. **Obradović R**, Kesić L, Mihailović D, Antić S, Jovanović G, Petrović A, Peševska S. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers Med Sci.* 2013; 28(1): 19-24.
5. Petrovic M, Kesic L, **Obradovic R**, Savic Z, Mihailovic D, Obradovic I, Avdic-Saracevic M, Janjic-Trickovic O, Janjic M. Comparative analysis of smoking influence on periodontal tissue in subjects with periodontal disease. *Mater Sociomed.* 2013; 25(3): 196-8.

4 Научна област дисертације

Стоматологија. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

5 Научна област чланова комисије

1. Проф. др Зоран Милосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник
2. Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. Доц. др Ана Пејчић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан

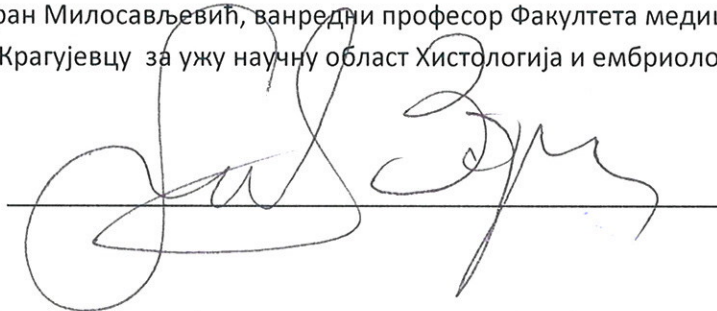
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада, кандидат Ивана Лепојевић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Комисија је мишљења да би наслов докторске дисертације требало променити и предлаже Наставно-научном Већу наслов „Значај ткивне експресије фибробластних маркера CD34 и CD90 код пацијената са хиперплазијом гингиве“ .

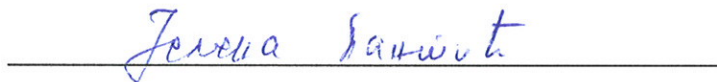
Комисија предлаже Наставно-научном Већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације Иване Лепојевић под називом „Значај ткивне експресије фибробластних маркера CD34 и CD90 код пацијената са хиперплазијом гингиве“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

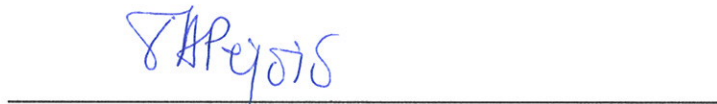
Проф. Др Зоран Милосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник



Доц. Др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



Доц. Др Ана Пејчић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан



У Крагујевцу 21. фебруара 2018. године