

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ОДЛУКА	17. 12. 2024	ПОДНОСИОЦ
05	13743	

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/13) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота”, кандидата Јане Мојсиловић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор проф. др Марина Костић, редовни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Јане Мојсиловић представља оригинално научно дело које је написано на 129 страна и садржи 7 поглавља (Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература). Резултати студије су приказани кроз 35 слика и 19 табела. Попис литературе се састоји од 161 литературног извора наведених према Ванкуверским правилима.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације био је усмерен ка идентификацији фактора повезаних са настанком увећања гингиве код пацијената који су на хроничној терапији амлодипином. Додатно, евалуиран је је квалитет живота, клинички налаз, патохистолошка структура ткива, параметри оксидативног стреса из узорка ткива гингиве као и експресија гена који кодирају молекуле од утицаја на процес увећања гингиве код пацијената са и без увећања гингиве који су на хроничној терапији амлодипином.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Дефинисане су следеће хипотезе у овом истраживању:

- 1) Квалитет живота је нижи код пацијената на хроничној терапији амлодипином са развијеним увећањем гингиве;
- 2) Клинички статус на нивоу оробукалне слузнице и гингиве је значајно тежи код пацијената на хроничној терапији амлодипином са развијеним увећањем гингиве;
- 3) Параметри оксидативног стреса су значајно повишени у групи пацијената на хроничној терапији амлодипином са развијеним увећањем гингиве;
- 4) Експресија молекула од интереса (IL-6, TNF- α , FGF-2, VEGF-C, VEGF-D, TGF- β 1, CTGF, ST2, KGF, EGF, IL-33 и ST2) се значајно разликује код пацијената на хроничној терапији амлодипином са развијеним увећањем гингиве.

Све полазне хипотезе су јасно и прецизно дефинисане и проистичу из циљева истраживања. Резултати докторске дисертације су у потпуности потврдили све постављене хипотезе.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методологија истраживања је прецизно и јасно описана, у складу са постављеним циљевима и хипотезама студије. Истраживање је реализовано као студија пресека, у оквиру рутинске клиничке праксе, која је у фокусу имала испитивање фактора повезаних са настанком увећања гингиве код адултне популације на хроничној терапији амлодипином. Етички аспекти извођења овог истраживања су испуњени уз остварење принципа Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације. Истраживање је одобрено од стране Етичких одбора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Дома здравља Крагујевац и Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Укључујући и искључујући критеријуми су јасно дефинисани, као и време и место спровђења истраживања.

У студију је било укључено 32 испитаника, а дизајн студије је обухватао две групе пацијената. Прва група су били пацијенти који представљају „случајеве“, док су другу групу чинили пацијенти који су били „контролна“ група. У оквиру групе пацијената који чине „случајеве“ су биле две групе пацијената:

- 1) Пацијенти који су имали развијено увећање гингиве и који су били на хроничној терапији амлодипином;
- 2) Пацијенти који су имали развијено увећање гингиве и не узимају лек амлодипин.

У оквиру „контролне“ групе су биле две групе пацијената:

- 1) Пацијенти који немају развијено увећање гингиве а који су били на хроничној терапији амлодипином;
- 2) Пацијенти који немају развијено увећање гингиве и не узимају лек амлодипин.

Након добровољног потписивања информисаног пристанка, сви испитаници су били евалуирани применом општег упитника у циљу прикупљања података о социодемографским карактеристикама пацијената и клиничким подацима, а попуњавањем OHIP-14 и WB-HRQoL скала добијени су подаци о квалитету живота учесника истраживања. Присуство увећања гингиве и клинички статус испитаника су утврђени уз помоћ следећих индекса: Плак индекс по Sillnes Löu-y, Papillae Bleeding Index, Hyperplasia Index, Angelopoulos and Goaz, modified by Pernu et al. и Gingival Hyperplasia Index, Seymour et al. Свим пацијентима укљученим у истраживање је узет узорак ткива гингиве, а у циљу процене оксидативног статуса (SOD, CAT, MDA) и молекула од значаја за увећање гингиве (IL-6, TNF- α , FGF-2, VEGF-C, VEGF-D, TGF- β 1, CTGF, ST2, KGF, EGF, IL-33), као и патохистолошке анализе архитектуре гингивалног ткива. За потребу анализе узорака ткива гингиве од метода су се користили RT-PCR, хистохемијска анализа и колориметријске анализе у циљу идентификације и валоризације

поменутих молекула од интереса. Коришћење OHIP-14 и WB-HRQoL скала је одобрено од стране аутора поменутих упитника.

Сви статистички прорачуни су изведени употребом комерцијалног програмског пакета Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v22.0.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Примарни циљ овог истраживања био је усмерен на одређивање фактора повезаних са настанком увећања гингиве код пацијената који су били на хроничној терапији амлодипином.

Поред тога, дефинисани су и додатни циљеви:

1) Процена и упоређење квалитета живота код пацијената са и без увећања гингиве који су били на хроничној терапији амлодипином применом Oral Health Impact Profile (OHIP-14) скале и Questionnaire for measuring health-related quality of life (HRQoL) in adults residing in western Balkan states (WB-HRQoL)

2) Процена и упоређење клиничког налаза код пацијената са и без увећања гингиве који су били на хроничној терапији амлодипином

3) Процена и упоређење параметара оксидативног стреса из узорка ткива гингиве, и то колориметријским одређивањем:

1. Супероксид дизмутаза (Superoxide dismutase - SOD)

2. Каталаза (Catalase - CAT)

3. Малондиалдехида (Malondialdehyde - MDA).

4) Патохистолошка анализа архитектуре гингивалног ткива

1. Процена структуре и типова колагених влакана

5) Анализа експресије гена који кодирају молекуле који могу учествовати у процесу увећања гингиве:

1. Интерлеукина-6 (Interleukin 6 - IL-6)

2. Фактора некрозе тумора алфа (Tumor necrosis factor alpha - TNF- α)

3. Интерлеукина-33 (Interleukin 33 - IL-33)

4. Рецептора ST2 (Suppression of tumorigenicity 2 receptor – ST2)

5. Трансформишућег фактора раста бета 1 (Transforming growth factor beta 1 - TGF- β 1)

6. Фактора раста везивног ткива (Connective tissue growth factor - CTGF)

7. Фактора раста фибробласта (Fibroblast growth factor – FGF-2)

8. Васкуларног ендотелијалног фактора раста (Vascular endothelial growth factor – VEGF-C и VEGF-D)

9. Фактора раста кератиноцита (Keratinocyte growth factor - KGF)

10. Епидермалног фактора раста (Epidermal growth factor - EGF)

Сви задати циљеви су јасно и прецизно формулисани и у потпуности су били испуњени.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Резултати ове докторске дисертације показују сложену интеракцију између терапије амлодипином, оксидативног стреса, инфламаторног одговора и процеса ремоделовања ткива гингиве. Уочено смањење експресије гена за IL-6 и TNF- α сугерише потенцијални антиинфламаторни ефекат амлодипина на локалном нивоу гингиве, доводећи у питање

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

мишљење да инфламација игра доминантну улогу у настанку овог нежељеног ефекта. Штавише, повећана експресија TGF- β 1 и CTGF код пацијената са увећањем гингиве изазваног амлодипином указује на фиброзу и акумулацију ванћелијског матрикса као кључне механизме који доприносе настанку овог нежељеног дејства. Важно је напоменути да резултати ове студије наглашавају потребу за интегрисаним здравственим приступима који адресирају и орално здравље и системске импликације, посебно када су у питању пацијенти на хроничној терапији амлодипином. Такође, квалитет живота пацијената је имао ниже вредности код пацијената на хроничној терапији амлодипином са развијеним увећањем гингиве, што указује да ово нежељено дејство утиче на целокупно здравље па је у том смислу улога доктора стоматологије у систему фармаковигиланце значајна како у спонтаном пријављивању овог нежељеног дејства тако и у смислу правовремене детекције и терапије а у циљу обезбеђивања већег степена здравствене заштите и унапређивања целокупног благостања пацијената. Резултати ове дисертације указују и на потенцијалну повезаност између успешности лечења хипертензије и појаве овог нежељеног дејства с обзиром на чињеницу да је резултатима овог истраживања показано да су пацијенти са увећањем гингиве у дужем периоду болују од хипертензије што имплицира и дуже трајање примене амлодипина, било самостално или у комбинацији, током дужег периода, вероватно због неконтролисане хипертензије.

Резултати ове докторске дисертације публиковани су у часопису индексираном на SCI листи:

1. Mojsilović J, Jović N, Vujović Ristić S, Stevanović M, Mijailović S, Rosić G, Janković S, Kostić M. Novel Insights into Amlodipine-Induced Gingival Enlargement: A Clinical and Molecular Perspective. *Pharmaceuticals*. 2024;17(8):1075. doi: 10.3390/ph17081075 **M21**

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним претраживањем база података „Medline“ и „KoBSON“ коришћењем одговарајућих кључних речи: amlodipine, gingival enlargement, histological analysis, oxidative stress, quality of life нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа. Извештај о провери на плагијаризам показао је минималан степен подударности текста и то у највећој мери услед навођења библиографских података о коришћеној литератури. Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јане Мојсиловић под називом „Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

Ова докторска дисертација пружа допринос кроз детаљну анализу фактора који утичу на развој увећања гингиве изазваног амлодипином — нежељеног дејства које је слабо препознато у стоматолошкој клиничкој пракси, али доказано нарушава функционалност и естетски изглед пацијената са испољеним наведеним нежељеним дејством амлодипина. Истраживање је засновано на мултидисциплинарном приступу који укључује анализу фактора ризика, процену квалитета живота, мерење параметара оксидативног стреса, као и испитивање хистолошких маркера код пацијената са увећањем гингиве индукованим амлодипином. Овај приступ је обезбедио нове податке који до сада нису били заступљени у литератури, чиме се обогаћује теоријско и практично разумевање овог феномена а свеобухватним приказом утицаја овог нежељеног дејства се потенцијално може повећати свест о значају благовремене примене мера фармаковигиланце међу докторима стоматологије.

Значај добијених резултата огледа се у идентификацији кључних фактора ризика, параметара

оксидативног стреса и хистолошких маркера који могу утицати на развој овог стања. Добијени подаци пружају основ за дубље етиопатогенетско разумевање увећања гингиве услед хроничне примене амлодипина, али и развој потенцијалних превентивних, дијагностичких и терапијских стратегија. Поред тога, резултати истраживања представљају основу за развој специфичних препорука које могу побољшати клиничку праксу и превенцију нежељених ефеката повезаних са применом амлодипина. Идентификација нових биолошких маркера повезаних са овим стањем може послужити као алат за рано препознавање пацијената под повећаним ризиком од увећања гингиве, што омогућава правовремену интервенцију и прилагођавање терапије. Коначно, резултати ове дисертације доприносе свеобухватном сагледавању квалитета живота пацијената на дуготрајној терапији амлодипином, постављајући темеље за будућа истраживања и клиничке интервенције у области медикаментозно изазваних промена на гингиви.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Јане Мојсиловић под називом „Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота“ у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота“, кандидата Јане Мојсиловић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Проф. др Гвозден Росић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
Физиологија

Председник комисије



Доц. др Момир Стевановић, доцент
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Пародонтологија и орална медицина

Члан комисије



Проф. др Радмила Обрадовић, редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Нишу
Орална медицина и пародонтологија

Члан комисије