

ПРИМЛО 17. 12. 2024		Проц. ст.
Ор. јед.	05 13 790	

**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-03-812/21) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кроне болести”, кандидата Милоша Живића, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор проф. др Наташа Здравковић, професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кроне болести
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Милоша Живића је оригинално научно истраживање у којем су анализирани параметри инфламације и клиничка слика Кроне болести, као и постојање пародонтопатије код испитаника који имају дијагностиковану Крону болест и здравих испитаника. Дисертација је написана на 132 стране, садржи 8 поглавља, 40 слика и 13 табела. Литература је пописана према Ванкуверском систему цитирања са укупно 249 иностраних и домаћих публикација.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет овог истраживања је анализа повезаности активности Кроне болести и постојања оралних манифестација, као и учесталост оралних манифестација у зависности од тежине клиничке слике Кроне болести. Анализирани су вредности цитокина, скорови система за клиничку и ендоскопску процену активности Кроне болести, код испитаника код којих је дијагностикована Крону болест и пародонтопатија, код испитаника са пародонтопатијом и здравих испитаника.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Хипотезе овог истраживања биле су:

1. Код испитаника са тежом формом Кроне болести биће израженији степен инфламације и више вредности проинфламаторних цитокина;
2. Параметри инфламације биће виших вредности код испитаника са екстензивнијом Кроновом болешћу и са пародонтопатијом у односу на испитанике са Кроновом болешћу без пародонтопатије;
3. Испитаници са активном Кроновом болешћу имаће тежу форму пародонтопатије од испитаника у ремисији Кроне болести;
4. Вредности анализираних параметара пародонтопатије биће више код испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике без Кроне болести;
5. Постојаће значајна позитивна корелација између параметара пародонтопатије и инфламације у узорцима серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом.

Претпостављене хипотезе потврђене су добијеним резултатима истраживања, који су показали да испитаници са Кроновом болешћу чешће имају тежу и екстензивнију форму пародонтопатије, као и више вредности параметара инфламације него код испитаника без Кроне болести. Вредности параметара пародонтопатије биле су више код испитаника са Кроновом болешћу у односу на здраве испитанике, а биле су и значајно више код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији Кроне болести.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методологија је описана прецизно и јасно, а потпуно у складу са постављеним циљевима и хипотезама студије. Укључујући и искључујући критеријуми су јасно дефинисани. Истраживање је дизајнирано и спроведено по типу клиничке проспективне кохортне студије. Спроведено је уз поштовање принципа Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације за клиничка истраживања, а добијена је сагласност Етичког одбора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Учесници у истраживању су били пацијенти са Кроновом болешћу и/или пародонтопатијом, који су испуњавали критеријуме за укључивање и нису имали ниједан искључујући критеријум. Протокол истраживања обухватао је пет посета:

Посета 1: Разговор са пацијентима о природи истраживања и прикупљање анамnestичких и епидемиолошких података. Пацијентима је заказана друга посета и речено им је да донесу узорке јутарње столице;

Посета 2: Узоркована је крв за анализу комплетне крвне слике, биохемијских анализа и концентрације цитокина у серуму. Пацијенти су донели узорке јутарње столице за анализу;

Посета 3: Изведен је ендоскопски преглед и узет је узорак ткива слузнице колоне и танког црева за хистопатолошку анализу. Пацијентима је заказана четврта посета;

Посета 4: Спроведена је магнетна ентенографија и пацијентима је објашњена неопходна припрема за стоматолошки преглед;

Посета 5: Учињен је стоматолошки преглед и узети су узорци пљувачке и сулкусне течности за одређивање концентрације цитокина. Пацијентима је такође урађен ортопантомографски снимак за процену стања виличних костију и присуства пародонтопатије/ресорпције кости. Потврда дијагнозе пародонтопатије обављена је кроз детаљан стоматолошки преглед, који је обухватао мерења на зубима без већих рестауративних или протетских надокнада, коришћењем пародонтолошке сонде. Мерен је клинички ниво гингивалног припоја, крварење на сондирање, дубина џепа на сондирање и ресорпција алвеоларне кости.

Мерене су варијабле, концентрације цитокина, клиничко-хистопатолошки скор, као и

пародонтолошки параметри, а узорци су анализирани ELISA методом.

Стандардном колоноскопијом и МР ентенографијом потврђена је болест и одређена њена екстензивност, док је биопсијом потврђено оштећење колона. Клиничка активност болести код пацијената са Кроновом болешћу процењивана је коришћењем неколико система за процену активности Кронове болести, укључујући CDAI (енгл. Crohn's Disease Activity Index), Harvey Bradshaw и Van Hess индексе. Ови системи обухватају различите клиничке варијабле као што су број дневних столица, бол у трбуху и телесна тежина. Ендоскопска активност процењивана је помоћу CDEIS (енгл. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) и SES-CD (енгл. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) система, који мере број и екстензивност улцерација и присуство стеноза. Rutgeerts скор коришћен је за процену постоперативних промена на месту хируршке интервенције након илеоцекалне ресекције.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ овог истраживања је било доказивање повезаности израженије клиничке слике пародонтопатије као једне од оралних манифестација Кронове болести код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији болести и здравих испитаника.

У складу са основним циљем дефинисани су и ближи циљеви као прецизнији истраживачки задаци:

1. Анализирати клиничко патолошке параметре Кронове болести у односу на присуство оралних манифестација
2. Испитати параметре локалног и системског имунског одговора код оболелих од Кронове болести у односу на клиничко патолошке карактеристике Кронове болести
3. Анализирати цитокински профил код оболелих од Кронове болести са дијагностикованим оралним манифестацијама у односу на оболеле без оралних манифестација

Постављени циљеви били су јасно и прецизно дефинисани и у потпуности су испуњени.

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

Резултати истраживања показала су да код испитаника са тежом формом Кронове болести, инфламација је израженија, што је потврђено вишим вредностима проинфламаторних цитокина у узорцима серума, фецеса, пљувачке и сулкусне течности. Параметри инфламације су виши код пацијената са Кроновом болешћу и пародонтопатијом у односу на оне без пародонтопатије. Испитаници са активном Кроновом болешћу чешће имају тежу форму пародонтопатије у односу на оне у ремисији, према CDAI индексу. Вредности индекса за ендоскопску процену активности Кронове болести (CDEIS и SES-CD) су значајно више код испитаника са трећим стадијумом пародонтопатије него код оних са другим и првим стадијумом. Дубина пародонталног џепа је мања код испитаника у ремисији него код оних са активном болешћу, процењено применом CDAI и CDEIS индекса. Параметри за процену активности и тежине пародонтопатије су значајно виши код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом него код оних без Кронове болести. Вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α су значајно више код испитаника са Кроновом болешћу у поређењу са онима без Кронове болести, а постоји и значајна разлика у концентрацијама ових цитокина међу различитим групама испитаника (са и без Кронове болести и пародонтопатије). Вредности IL-17 су више код испитаника са пародонтопатијом, што указује на развој Th17 имунског одговора. Серумске вредности антиинфламаторног IL-10 су више код здравих испитаника него код оних са пародонтопатијом, док су вредности проинфламаторних

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

цитокина IL-1, IL-17, IFN- γ и TNF- α више код испитаника са вишим стадијумима пародонтопатије, што указује на активност Th1 и Th17 имунског одговора. Растојање од глеђно-цементне границе до епителног припоја, дубина пародонталног џепа, крварење на сондирање и ресорпција алвеоларне кости корелирају са вредностима проинфламаторних цитокина, што указује на системску инфламацију узроковану пародонтопатијом. Више вредности фекалног калпротектина код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом указују на могућност његовог коришћења као поузданог биомаркера за прогнозу пародонтопатије код ових испитаника.

Резултати из ове докторске дисертације публиковани су у часопису који је индексиран на SCI листи:

1. Živić M, Zdravković N, Stojanović B, Milošević B, Todorović Ž, Adamović M, Zdravković N. Association of Periodontal Disease with Activity of Crohn's Disease. *Medicina*. 2023; 59(12): 2154. <https://doi.org/10.3390/medicina59122154>. M22

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 која је прикупљена детаљним претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“ коришћењем одговарајућих кључних речи: Crohn's disease, periodontal disease, IBD, oral manifestations, cytokines, disease activity, нису пронађена истраживања истог методолошког приступа и дизајна студије. Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милоша Живића под називом „Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кронове болести“ представља резултат оригиналног научног рада.

Извештај о провери текста дисертације на плагијаризам показао је подударање текста на местима која се односе искључиво на имена институција, библиографске податке о коришћеној литератури као и опште податке из методологије који су коришћени у истраживању или претходно публиковане резултате који су проистекли из ове докторске дисертације. У свим осталим деловима овог истраживања није уочен плагијаризам. Кандидат је показао оригиналност и систематичност у изради овог истраживања, чиме доприноси напредовању у знању у овој области медицине.

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

Подаци овог истраживања указују на то да активна Кронова болест може да узрокује повећан губитак алвеоларне кости, што се потврђује ортопантомографским снимцима и појачаним процесима инфламације у усној дупљи, који се обично у почетку манифестују као гингивитис, а потом као пародонтопатија. Ово наглашава важност препознавања и суочавања са изазовима оралног здравља са којима се суочавају пацијенти са Кроновом болешћу. Ограничења истраживања укључују релативно малу величину узорка и ограничену демографску разноликост, као и број измерених варијабли, што планирамо да побољшамо у будућим истраживањима, како бисмо пружили свеобухватније разумевање утицаја ове две болести. Предности студије су свеобухватно поређење неколико параметара активности Кронове болести и пародонтопатије са Бечком и Монреалском класификацијом, Рутгеертсовом класификацијом и вредностима параметара из серума, пљувачке, сулкусне течности и фецеса. Ова поређења побољшавају објективност резултата и омогућавају детаљну корелацију фаза пародонтопатије са новим системом класификације, пружајући јаснију слику прогресије болести и њеног утицаја на орално здравље. Сарадња стоматолога, гастроентеролога, имунолога, инфектолога је неопходна за холистичку орално-системску здравствену заштиту. Таква интердисциплинарна сарадња је кључна за развој ефикасних планова лечења који се баве и оралним и системским аспектима Кронове болести. Разумевање двосмерног односа Кронове

болести и пародонтопатије је кључно за развој свеобухватних стратегија лечења и развоју ефикаснијих протокола лечења у циљу побољшања исхода и квалитета живота пацијената.

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 ове докторске дисертације у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

Сprovedено истраживање представља оригинално научно дело у области медицине и стоматологије. Успешно су приказани резултати о повезаности активности Кроне болести са учесталошћу и екстензивношћу оралних манифестација, али и важности разлике локалних и системских процеса инфламације код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом и здравих испитаника.

Докторска дисертација је научно основана и садржи јасно дефинисане циљеве и методологију, а подаци су прецизно обрађени и приказани. Оцена о испитивању докторске дисертације на плагијаризам потврдила је оригиналност представљених научних резултата.

2. ЗАКЉУЧАК

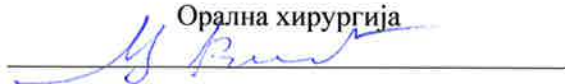
2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кроне болести”, кандидата Милоша Живића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

Проф. др Мирослав Васовић, ванредни професор
Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

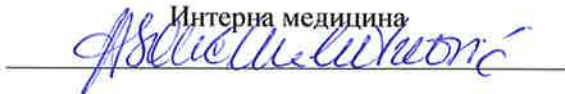
Орална хирургија



Председник комисије

Проф. др Александра Сокић Милутиновић,
редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Београду

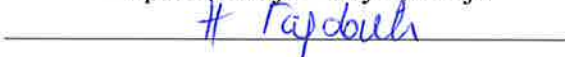
Интерна медицина



Члан комисије

Доц. др Невена Гајовић, доцент
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Микробиологија и имунологија



Члан комисије