

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИЉЕЋЕНО:		03.03.2023	
Орг.јед.		Број	Вредност
05	1439		

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-14/21 од 19.01.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Јане Десница под називом:

**„Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота“.**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у следећем саставу:

- проф. др Гвозден Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
- проф. др Радмила Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан;
- доц. др Бојан Јовичић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставном-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

**2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

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

**2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**

Укупно дејство лекова у процесу лечења може бити лимитирано и/или умањено испољавањем нежељених реакција на лекове. Увећање гингиве узроковано лековима је

нежељено дејство које прати примену антиконвулзива, имуносупресива и блокатора канала за калцијум.

Блокатори канала за калцијум блокадом волтаж зависних канала за калцијум доводе до смањења контракција артерија, снижавања артеријског притиска и побољшања перфузије миокарда, а индиковани су у лечењу хипертензије (37%), хроничне, стабилне и вазоспастичне ангине, срчаних аритмија и других болести. Најчешћа нежељена дејства која прате примену ових лекова су главобоља, отицање, констипација, палпитације, мучнина, диспепсија и увећање гингиве. Сматра се да нифедипин изазива увећање гингиве у 43,6% случајева, док амлодипин изазива у 3,3% случајева, али са трендом повећања учесталости и до 26%. Амлодипин је релативно нова, трећа генерација ове групе лекова, те има мање озбиљне нежељене ефекте у поређењу са другим лековима из ове групе. Нежељена дејства на нивоу усне дупље као што је увећање гингиве изазива значајан функционални и естетски проблем, отежава одржавање хигијене, може довести до губитка зуба, а честа је појава и рецидива након хируршке интервенције, што доприноси смањењу коначног ефекта ове групе лекова у лечењу хипертензије, али и редукује квалитет живота ових пацијената.

Евалуација фактора ризика и механизма настанка нежељених реакција обухвата сложен низ како дијагностичких тако и терапијских процедура, захтевних у временском и организационом смислу и често није део рутинског клиничког рада. С друге стране, позиција клиничких лекара и стоматолога јесте јединствена у смислу правовремене детекције и иницијације процене нежељене реакције, као и даљег усмеравања процеса лечења у циљу постизања најоптималнијих ефеката примењеног лека.

Иако су фактори ризика за настанак увећања гингиве узрокованог лековима добро познати, тачан механизам настанка овог нежељеног дејства није познат. У резултатима досадашњих *in vitro* студија истакнута је улога инфламаторних цитокина, и то интерлеукина-1 бета (*IL-1 beta*) и интерлеукина-6 (*IL-6*) у везивном ткиву, а услед излагања циклопсорину. Такође, резултати *in vitro* студија указују да је у гингиви увећаној услед терапије циклоспорином присутна редукција матрикс металопротеиназа 1 и 3 у фибробластима. У случају примене циклоспорина, доказано је да лек може индуковати стварање интрацелуларних реактивних кисеоничних врста (*Reactive oxygen species - ROS*) и стабилизovati структуру екстрацелуларног матрикса, повећавајући резистенцију на дејство протеаза. Резултати студије *Sem Becerik* и сарадника указују да

је примена циклоспорина утицала на пораст нивоа трансглутаминазе 2 (*TGM-2*) у гингивалној цервикалној течности и плазми, као и да *TGM-2* може утицати на увећање гингиве изазвано циклоспорином променом оксидативног статуса у гингивалној цервикалној течности и плазми. Резултати студије спроведене на култури ћелија примарних фибробласта и на лабораторијским животињама аутора *Yu-Tang Chin*-а и сарадника указује да циклоспорин стимулише производњу *ROS*-а, а да се клиничка слика увећања побољшава применом антиоксиданата (витамин Е и сулфорафан), што указује на улогу оксидативног стреса у патогенези увећања гингиве изазваног циклоспорином. Резултати пилот истраживања на 10 испитаника указују на значајну улогу трансформишућег фактора раста бета 1 (*TGF-β1*) у патогенези амлодипином изазваног увећања гингиве. У недавно објављеној студији *Siddik Selva Sum*-е и сарадника, доказано је да без обзира на инфламацију, амлодипин може узроковати повећану концентрацију интерлеукина-17А у гингивалном ткиву, и на тај начин потенцијално узроковати фибротичне промене гингивалног ткива.

Међутим, фактори ризика и њихова повезаност са развојем увећања гингиве и клиничком сликом овог нежељеног дејства код пацијената на хроничној терапији амлодипином нису довољно разјашњени. Упркос добро познатом утицају ових промена како у функционалном тако и естетском смислу, а с обзиром на специфичну локацију ефекат ових промена на квалитет живота пацијената на хроничној терапији амлодипином није довољно познат. Процена параметрара оксидативног стреса и хистолошких маркера увећања гингиве нису довољно испитани у популацији пацијената који су на хроничној примени амлодипина. Уколико би се поједини фактори ризика, параметри оксидативног стреса и хистолошких маркера увећања гингиве издвојили у смислу значајности, таква сазнања би допринела не само теоријској бази даљих истраживања у овој области већ и развоју алгоритама како у у смислу превенције тако и у смислу правовремена дијагностике и терапије а коначно и бољем сагледавању укупног квалитета живота пацијената на хроничној примени амлодипина.

## **2.2. Процена научног доприноса и крајњег исхода**

Очекује се да резултати овог истраживања омогуће боље сагледавање етио-патогенетских механизма кључних за развој увећања гингиве код пацијената на хроничној терапији амлодипином, као и да имају, поред теоријског, и непосредни практични значај, јер би требало да допринесу новим сазнањима о факторима ризика,

али и параметрима оксидативног стреса и хистолошких маркера ткива који су сигнификантни за испољавање наведеног нежељеног дејства амлодипина. Резултати процене квалитета живота пацијената са развијеним увећањем гингиве услед хроничне примене амлодипина могу допринети повећању свести о утицају овог нежељеног дејства на коначну ефикасност амлодипина међу здравственим стручњацима, докторима стоматологије, али и докторима медицине и фармацеутима, што може довести до унапређења здравствене заштите ове популације пацијената. Резултати процене параметара оксидативног стреса из узорка ткива гингиве, патохистолошке анализе архитектуре гингивалног ткива и анализа експресије гена који кодирају молекуле који могу учествовати у процесу увећања гингиве могу допринети развоју дијагностичких тестова као и нових терапијских приступа који се могу користити и превенцији, евалуацији и лечењу овог нежељеног дејства.

### **2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације**

#### **Наслов:**

Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота

#### **Циљеви:**

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

Додатни циљеви истраживања би били и:

- 1) Процена и упоређење квалитета живота код пацијената са и без увећања гингиве који су на хроничној терапији амлодипином применом *Oral Health Impact Profile (OHIP-14)* и *Western Balkan Health-Related Quality of life (WB-HRQoL)* скала
- 2) Процена и упоређење клиничког налаза код пацијената са и без увећања гингиве који су на хроничној терапији амлодипином
- 3) Процена и упоређење параметара оксидативног стреса из узорка ткива гингиве, и то спектрофотометријским одређивањем:

1. Азот монооксида ( $NO$ ) у форми нитрита ( $NO_2^-$ )

2. Индекса липидне пероксидације (мерено као *Thiobarbituric acid reactive substances - TBARS*)
  3. Водоник пероксида ( $H_2O_2$ )
  4. Супероксид анјон радикала ( $O_2^-$ )
  5. Супероксид дизмутаза (*SOD*)
  6. Каталазе (*CAT*)
- 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. Фактора раста фибробласта (*Fibroblast growth factor - FGF*)
  2. Васкуларног ендотелијалног фактора раста (*Vascular endothelial growth factor - VEGF*)
  3. Трансформишућег фактора раста бета 1 (*Transforming growth factor beta 1 - TGF- $\beta$ 1*)
  4. Фактора раста везивног ткива (*Connective tissue growth factor - CTGF*)
  5. Интерлеукина-33 (*IL-33*)

#### **Хипотезе:**

Хипотезе овог истраживања су:

- 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 (*FGF*, *VEGF*, *TGF- $\beta$ 1*, *CTGF* и *IL-33*) се значајно разликује код пацијената на хроничној терапији амлодипином са развијеним увећањем гингиве

## **2.4. Методе истраживања**

### **2.4.1. Врста студије**

Истраживање ће бити реализовано као студија пресека, у условима рутинске клиничке праксе.

### **2.4.2. Популација које се истражује**

Планирано је да се током трајања истраживања, сукцесивно укључе испитаници који одговарају критеријумима истраживања из популације адултних пацијената, оба пола, са дијагнозом хипертензије, који су лечени амлодипином најмање 6 месеци, који испуњавају следеће критеријуме.

Критеријуми за укључивање испитаника су следећи:

- 1) Адултни пацијенти, оба пола који се у последњих 6 (и дуже) месеци лече амлодипином
- 2) Присуство зуба – најмање 12 зуба (присуство свих предњих зуба)
- 3) Пацијенти којима је индикована хируршка интервенција због увећања гингиве (гингивектомија, гингивопластика)
- 4) Пацијенти који немају увећање гингиве, а којима је индикована хируршка интервенција због другог патолошког процеса у усној дупљи (хируршка екстракција импактираних трећих молара, хируршка екстракција заосталих коренова, режањ операција, ослобађање клиничке круне...)

Критеријуми за искључивање испитаника су следећи:

- 1) Труднице
- 2) Особе које су примале антибиотску терапију у последња 3 месеца од почетка истраживања
- 3) Особе са нерегулисаним *Diabetes mellitus*-ом и другим системским болестима
- 4) Активни пушачи

5) Комбинована терапија лековима који доводе до овог нежељеног дејства (на пример амлодипин и циклоспорин А)

Дизајн студије подразумева постојање две групе пацијената. Прву групу ће чинити пацијенти који имају развијено увећање гингиве, а другу групу пацијенти који немају развијено увећање гингиве.

У оквиру групе пацијената који имају развијено увећање гингиве биће формиране две групе пацијената:

1) У првој групи ће бити пацијенти који имају развијено увећање гингиве и узимају лек амлодипин

2) У другој групи ће бити пацијенти који имају развијено увећање гингиве и не узимају лек амлодипин

У оквиру групе пацијената који немају развијено увећање гингиве биће формиране две групе пацијената:

3) У првој групи ће бити пацијенти који немају развијено увећање гингиве и узимају лек амлодипин

4) У другој групи ће бити пацијенти који немају развијено увећање гингиве и не узимају лек амлодипин

За извођење ове студије су добијена одобрења Етичког одбора УКЦ Крагујевац (број одлуке: 01-22-390), ДЗ Крагујевац (број одлуке: 01-334414) и Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (број одлуке: 01-13571).

#### **2.4.3. Узорковање**

За потребе истраживања биће коришћен одговарајући узорак консекутивног карактера. Подаци од значаја за ово истраживање биће прикупљени од свих пацијената који испуњавају наведене критеријуме до прикупљања довољног броја испитаника, а према прорачунатој величини узорка.

#### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

Примарна зависна варијабла биће увећање гингиве које ће бити мерено помоћу индекса за одређивање увећања гингиве - *Hyperplasia Index-a* (Angelopoulos and Gomez,

*modified by Pernu et al.*), док ће примарна независна варијабла бити примена лека амлодипин.

Секундарна зависна варијабла биће вредност скорa који указује на квалитет живота и који је процењен применом скала *Oral Health Impact Profile (OHIP-14)* и *Western Balkan Health-Related Quality of life (WB-HRQoL)*.

Секундарне независне варијабле биће: плак индекс по *Sillnes Löu*-у, индекс крварења процењен употребом *Papillae Bleeding Index*-а, вредност нивоа припојног епитела, ниво *NO* у форми *NO<sub>2</sub><sup>-</sup>* у узорку ткива гингиве, ниво *TBARS* у узорку ткива гингиве, ниво *H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>* у узорку ткива гингиве, ниво *O<sub>2</sub><sup>-</sup>* у узорку ткива гингиве, ниво *SOD* у узорку ткива гингиве, ниво *CAT* у узорку ткива гингиве, експресија *FGF* у узорку ткива гингиве, експресија *VEGF* у узорку ткива гингиве, експресија *TGF-β1* у узорку ткива гингиве, експресија *CTGF* у узорку ткива гингиве, експресија *IL-33* у ткиву гингиве и структура и тип колагених влакана.

Збуњујуће варијабле ће бити: пол, старост, конкомитантна терапија, присуство коморбидитета мерено применом упитника *Charlson Comorbidity Index* и навике пацијената.

Код пацијената који испуњавају критеријуме за укључивање, након добровољног потписивања информисаног пристанка, сви пацијенти ће бити евалуирани применом:

- 1) општег упитника у циљу прикупљања података о социо-демографским карактеристикама пацијената (пол, старост, навике); клиничким подацима (болест због које је уведен амлодипин, колико дуго узима амлодипин, у којој дози узима прописану терапију, да ли има крварење, бол, пецкање, жарење, навике-пушење, дисање на уста, бруксизам, присуство зубних надокнада, податке о коморбидитетима, податке о конкомитантној терапији)
- 2) попуњавањем *Oral Health Impact Profile (OHIP-14)* (13) и *Western Balkan Health-Related Quality of life (WB-HRQoL)* скала и ради утврђивања квалитета живота, за чију употребу су добијена одобрења од аутора.

Такође, сви учесници ће бити евалуирани и клинички ради процене тежине клиничке слике увећања гингиве, и то од стране истраживача који ће клинички



евалуирати пацијенте извођењем стоматолошког прегледа, а у циљу утврђивања следећих параметара:

1) Индекса оралне хигијене

**Плак индекс по *Sillnes Löu*-у** - испитују се површине свих постојећих зуба (букодистална, букална, букомезијална, орална); мерење плака се изводи сондом или киретом, без бојења плака, при чему је неопходно је да пре мерења пацијент испере уста водом, како би се отклониле све наслаге осим зубног плака; потом се зуби осуше ваздухом. Критеријуми за процену индекса оралне хигијене су:

0 бодова – нема плака

1 бод – танак слој плака у гингивалној трећини који се не види, а открива се сондом

2 бода – умерена количина плака која се уочава визуелно

3 бода – велика количина плака који покрива ивицу гингиве и околну површину зуба (сабирају се све добијене вредности, збир се подели са 4, па се подели са бројем прегледаних зуба)

2) Индекса крварења

***PBI – Papillae Bleeding Index*** - сондира се прво дистални па мезијални део гингивалног сулкуса, од базе папиле до њеног врха. Критеријуми за процену индекса крварења су:

0 бодова – нема крварења

1 бод – тачкасто крварење на једном месту

2 бода – линијско крварење дуж ивице гингиве

3 бода – одмах након сондирања, капљасто крварење

4 бода – профузно крварење у току сондирања

(збир бодова се подели са бројем прегледаних зуба, а затим са 2, јер се испитују две површине)

3) Индекса увећања гингиве

***Hyperplasia Index (HI), Angelopoulos and Goaz, modified by Pernu et al.***

Критеријуми :

0 бодова - не постоји увећање гингиве

1 бод - благо увећање гингиве; задебљање маргиналне гингиве; лобуларна гранулација гингивалног џепа; увећање прекрива гингивалну трећину круне или мању површину

2 бода - средње увећање гингиве; увећање проширено до половине круне

3 бода - озбиљно увећање гингиве; увећање прекрива две трећине круне или читаву припојну гингиву

4) Одређивањем нивоа припојног епитела - мери се растојање од цервикалне линије до места где се пародонтална сонда зауставила; изражава се у милиметрима; изводи се на 6 места на сваком зубу

Свим пацијентима укљученим у истраживање ће бити узет узорак ткива гингиве, а у циљу процене оксидативног статуса ( $NO_2^-$ , *TBARS*,  $H_2O_2$ ,  $O_2^-$ , *SOD*, *CAT*) и молекула од значаја за увећање гингиве (*FGF*, *VEGF*, *TGF- $\beta$ 1*, *CTGF*, *IL-33*), као и патохистолошка анализа архитектуре гингивалног ткива. За потребу анализе узорка ткива гингиве од метода ће бити коришћени *RT-PCR* (*Real-time Polymerase chain reaction*), хистохемијска анализа и *ELISA* (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), у циљу идентификације и валоризације поменутих молекула од интереса.

#### **2.4.5. Снага студије и величина узорка**

Употребом статистичког програма *G power*, употребом теста *Anova* (*fixed effects, omnibus, one way*) одређена је величина студијске популације која износи 7 пацијената за сваку групу, односно укупно 28 испитаника. Величина студијског узорка је процењена на основу рада аутора *Syahputra A, Pasaribu K, Pulungan D. The Difference of Superoxide Dismutase Levels in Patient's Saliva with Gingivitis Associated with Dental Plaque Only Before and After Scaling at Periodontics Installation, Faculty of Dentistry USU. Advances in Health Science Research. International Dental Conference of Sumatera Utara 2017 (IDCSU 2017)2017 (8):45-49*

Студија ће бити спроведена као академско, непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе, Добре лабораторијске праксе и Хелсиншке декларације.

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

Статистичка обрада података ће бити урађена у статистичком програму *IBM SPSS Statistics 22*. Континуиране варијабле ће бити представљене као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација, а статистичка обрада категоријских варијабли

проценом процентуалне заступљености. Расподела континуираних варијабли ће бити испитана у смислу нормалности иницијалним спровођењем *Shapiro-Wilk* теста, а након потврђивања нормалне расподеле применом *Student*-овог *t* теста у циљу процене постојања разлике између група. За процену повезаности између категоријских варијабли користио би се *Chi Square* тест, док би се јачина повезаности између категоријских променљивих представила користећи показатељ *Cramer's V*. Применом Пирсоновог теста би се проценила повезаност између континуираних варијабли ако постоји нормална дистрибуција, а применом Спирмановог теста ако нема нормалне дистрибуције. Статистички значајна разлика би била у случају да *p* има мању вредност од 0,05. За потребе евалуације значаја утицаја варијабли на настанак увећања гингиве биће урађена логистичка регресија. Добијени резултати би се представили текстуално, табеларно и графички.

## **2.5. Значај истраживања за развој науке**

Нежељена дејства на нивоу оробукалне слузнице, као што је увећање гингиве узроковано амлодипином су значајни како функционалном тако и естетском смислу, али упркос овој чињеници сви етиопатогенетски механизми овог феномена нису разјашњени до краја.

Предметом овог истраживања је обухваћен мултидисциплинарни приступ који је усмерен на анализу фактора ризика, али и процену квалитета живота, параметара оксидативног стреса и хистолошких маркера код пацијената са увећањем гингиве које је узроковано хроничном применом амлодипина. Утврђивање значаја појединих фактора ризика, параметара оксидативног стреса и хистолошких маркера у настанку увећања гингиве услед хроничне примене амлодипина могу допринети не само бољој евалуацији етиопатогенетских механизма и продубљивању теоријских знања о наведеном феномену, већ и развоју практичних приступа који се могу развити у нове превентивне, дијагностичке и терапијске алгоритме који се односе на увећање гингиве узроковано лековима и, коначно, и бољем сагледавању укупног квалитета живота пацијената на хроничној примени амлодипина.

## 2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални, јер досадашња истраживања нису обухватала мултидисциплинарни приступ који се односи на евалуацију и анализу фактора ризика, али и процену квалитета живота, параметара оксидативног стреса и хистолошких маркера код пацијената са увећањем гингиве које је узроковано хроничном применом амлодипина.

## 2.7. Кратка биографија и научни истраживачки рад кандидата

Јана Десница, доктор стоматологије, рођена је 7.11.1995. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу као носилац дипломе „Вук Караџић“. Факултет медицинских наука, Интегрисане академске студије стоматологије, уписала је 2010. године, а 2014. године завршила са просечном оценом 9,77 (девет и 77/100) као студент генерације и најбољи студент током свих пет година студија. Током студирања је била стипендиста Министарства науке, просвете и технолошког развоја и стипендиста Министарства омладине – Фонд за младе таленте „Доситеја“. Постдипломске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје ИП 11 – Истраживања у стоматологији, уписала је 2019. године, а усмени докторски испит положила у јулу 2021. године са оценом 10 (десет). Од 2019. године учествује у извођењу наставе на предмету Пародонтологија и орална медицина као фацилитатор, а од јануара 2020. године је у звању истраживача приправника МПНТР. Кандидат, Јана Десница, објавила је 6 радова категорије М20. Као први аутор објавила је један рад категорије М50 у којем је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Desnica J**, Vujović S, Stevanović M, Vasović M, Stanišić D, Ognjanović I, Rosic G, Janković S, Jovičić N, Kostić M. Gingival enlargement caused by calcium channel blockers. Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0061. M51

## 3. Предлог ментора/коментора

За коменторе ове докторске дисертације предложени су проф. др Марина Костић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, и проф др. Немања Јовичић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија. Оба предложена коментора испуњавају све

услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### **3.1. Компетентност ментора**

#### **проф. др Марина Костић**

1. Milosavljević MN, Janković SM, **Kostić MJ**, Pejčić AV. Mirtazapine-induced Acute Pancreatitis in Patients With Depression: A Systematic Review. *J Psychiatr Pract.* 2023;29(1):58-70.
2. **Kostić M**, Janković S, Desnica J, Lukić S, Mijailović S, Anđelković M, Stanojević Pirković M, Milovanović O, Spasić M, Vojinović T, Ružić Zečević D. Resource Use and Costs Related to Hematological Complications of Chemotherapy: Cost of Illness Study Based on Data from Balkan Country with Recent History of Socioeconomic Transition. *Iran J Public Health.* 2022;51(11):2573-2581
3. Božović B, Radoičić M, Janković S, Anđelković J, **Kostić M**. Pharmacoeconomic Aspects of Treating Hemorrhoidal Disease-Cost of Illness Study Based on Data from Balkan Country with Recent History of Social and Economic Transition. *Iran J Public Health.* 2021;50(6):1288-1290.  
Radoičić MJ, Božović BV, Ilić KD, Janković SM, Anđelković JZ, Kostić MJ. Pharmacoeconomic Aspects of Low Back Pain Treatment: Cost of Illness Study in the Republic of Serbia. *Acta Med Port.* 2019;32(4):272-278.
4. Jankovic SM, Dajic M, Jacovic S, Markovic S, Papic T, Petrusic T, Radojkovic M, Rankovic A, Tanaskovic M, Vasic M, Vukicevic D, Zaric RZ, **Kostic M**. Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Patient Saf.* 2019;15(4):e28-e31. doi: 10.1097/PTS.0000000000000244
5. Djokovic J, Milovanovic B, Milovanovic JR, Milovanovic O, Stojic I, Mrvic S, **Kostic M**, Stefanovic S, Jankovic SM. Translation of the Medical Fear Survey to Serbian: psychometric properties. *Hippokratia* 2016; 20 (1):44-9.

## **проф. др Немања Јовичић**

1. Arnaut A, Milanovic P, Vasiljevic M, **Jovicic N**, Vojinovic R, Selakovic D, Rosic G. The Shape of Nasopalatine Canal as a Determining Factor in Therapeutic Approach for Orthodontic Teeth Movement-A CBCT Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 13;11(12):2345. doi: 10.3390/diagnostics11122345. PMID: 34943581; PMCID: PMC8700672.
2. Stevanovic M, Selakovic D, Vasovic M, Ljubic B, Zivanovic S, Papic M, Zivanovic M, Milivojevic N, Mijovic M, Tabakovic SZ, Jokanovic V, Arnaut A, Milanovic P, **Jovicic N**, Rosic G. Comparison of Hydroxyapatite/Poly(lactide-co-glycolide) and Hydroxyapatite/Polyethyleneimine Composite Scaffolds in Bone Regeneration of Swine Mandibular Critical Size Defects: In Vivo Study. *Molecules*. 2022 Mar 4;27(5):1694. doi: 10.3390/molecules27051694. PMID: 35268796; PMCID: PMC8911599.
3. Milenkovic J, Vasiljevic M, **Jovicic N**, Milovanovic D, Selakovic D, Rosic G. Criteria for the Classification of the Interradicular Septum Shape in Maxillary Molars with Clinical Importance for Prosthetic-Driven Immediate Implant Placement. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 10;12(6):1432. doi: 10.3390/diagnostics12061432. PMID: 35741242; PMCID: PMC9221751.
4. Kumburovic I, Selakovic D, Juric T, **Jovicic N**, Mihailovic V, Stankovic JK, Sreckovic N, Kumburovic D, Jakovljevic V, Rosic G. Antioxidant Effects of *Satureja hortensis* L. Attenuate the Anxiogenic Effect of Cisplatin in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jul 29;2019:8307196. doi: 10.1155/2019/8307196. PMID: 31467638; PMCID: PMC6701305.
5. Velickovic M, Pejnovic N, Mitrovic S, Radosavljevic G, Jovanovic I, Kanjevac T, **Jovicic N**, Lukic A. ST2 Deletion Increases Inflammatory Bone Destruction in Experimentally Induced Periapical Lesions in Mice. *J Endod*. 2015; 41(3):369-75.

## **4. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија. Парадонтологија и орална медицина.

## **5. Научна област чланова комисије**

1. проф. др Гвозден Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
2. проф. др Радмила Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан;
3. доц. др Бојан Јовичић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан.

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Јане Десница имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

## **Закључак и предлог комисије**

На основу увида у резултате досадашњег научно истраживачког рада кандидата Јане Десница, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради

докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, и методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Јане Десница под називом: „Утицај хроничне примене амлодипина на увећање гингиве: процена фактора ризика, параметара оксидативног стреса, хистолошких маркера и квалитета живота“ и одобри њену израду.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

- 1) проф. др Гвозден Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник



---

- 2) проф. др Радмила Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан



---

- 3) доц. др Бојан Јовичић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан



---

У Крагујевцу, 24.01.2023. године