**НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВИЈЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У ФОЧИ**

**УНИВЕРЗИТЕТ У ИСТОЧНОМ САРАЈЕВУ**

**Предмет**: Извјештај Комисије за оцјену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-171 од 13.07.2016. године, усвојен је приједлог пројекта мр сц. др Оливере Говедарице за израду докторске тезе под називом „ЕКСПРЕСИЈА АНГИОГЕНИХ ФАКТОРА У ГИНГИВАЛНОЈ ТЕЧНОСТИ КОД ОБОЉЕЛИХ ОД ХРОНИЧНЕ ПАРОДОНТОПАТИЈЕ И ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА ТИП 2“ и именована је Комисија за оцјену научне заснованости теме и подобности кандидата у саставу:

1. Проф. др Саша Чакић, редовни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Стоматолошки факултет у Београду, ментор и предсједник Комисије,
2. Академик Миодраг Чолић, редовни професор, ужа научна област Имунологија, Медицински факултет у Фочи, члан Комисије,
3. Доц. др Смиљка Цицмил, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, коментор и члан Комисије,
4. Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет у Бањалуци, члан Комисије.

На основу прегледане документације о предложеној теми и биографији кандидата, Комисија подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи сљедећи

**ИЗВЈЕШТАЈ**

**1. Кратки биографски подаци о кандидату и њеном стручном раду**

Мр сц. Оливера Говедарица (рођ. Вукотић), доктор стоматологије, рођена је 17. августа 1979. године у Сарајеву (БиХ - СФРЈ). Студије на Стоматолошком факултету у Фочи уписала је 1998. године, на којем је дипломирала 2005. године са просјечном оцјеном 8,53. Као студент је била изабрана за демонстратора на предмету Хистологија и ембриологија. Радни однос на Стоматолошком факултету у Фочи засновала је 2006. године. Одлуком Наставно-научног вијећа Стоматолошког факултета у Фочи 2007. године изабрана је у звање асистента приправника на предмету Пародонтологија. У звање вишег асистента на Медицинским факултету у Фочи је изабрана 2015. године одлуком Сената Универзитета у Источном Сарајеву. Специјалистички испит из Болести уста је положила 2011. године са одличним успјехом. За вријеме специјалистичког стажа провела је 17 мјесеци на Клиници за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета у Београду. Постдипломске студије под називом „Основи медицинских истраживања“ уписала је 2005. године на Медицинском факултету у Фочи и положила све испите предвиђене планом и програмом студија. Магистарску тезу под називом „Дезинфекција усне дупље – нови приступ конзервативном лијечењу обољелих од хроничне пародонтопатије“ под менторством проф. др Саше Чакића је одбранила 2014. године на Медицинском факултету у Фочи. Активно је учествовала на више домаћих и међународних конгреса на којима је презентовала преко 20 радова. Била је један од сарадника на пројекту „Орално здравље у обољелих од дијабетес мелитуса“, који је финансиран од стране Министарства науке и технологије Републике Српске. Коаутор је три научна рада, од чега је један објављен у часопису са рецензијом, а два у часописима који се налазe на СЦИ листи.

Др Оливера Говедарица је удата.

**2. Предмет и значај истраживања**

Предмет истраживања ове докторске дисертације је испитивање експресије ангиогених фактора (VEGF, iNOS и HIF-1α) у гингивалној течности обољелих од хроничне пародонтопатије и дијабетеса мелитуса тип 2, као и анализа њихове концентрације у односу на системски здраве особе обољеле од хроничне пародонтопатије и системски здраве особе без клиничких знакова обољења пародонцијума. За одређивање концентрације наведених фактора примјениће се сендвич ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) имуноесејска техника.

Пародонтопатије и дијабетес мелитус представљају групу широко распрострањених хроничних обољења са специфичним етиопатогенетских механизмима који се преплићу у многим аспектима. Један од тих механизама је и процес ангиогенезе, регулисан бројним цитокинима, слободним радикалима и факторима раста. Ова докторска дисертација представљаће значајан допринос познавању комплексних механизама настанка и развоја обољења пародонцијума као и евентуалне повезаности етиопатогенетских механизама хроничне пародонтопатије и дијабетеса мелитуса тип 2. Анализирање гингивалне течности на присуство наведених фактора, даје веома добар увид у стање пародонцијума, те представља битан атрауматски дијагностички маркер за превенцију ових обољења и њихових компликација.

**3. Циљ, задаци и хипотезе докторске дисертације**

Имајући у виду да је експресија ангиогених фактора у обољелих од хроничне пародонтопатије као и улога дијабетеса као модификујућег фактора на сам процес ангиогенезе у пародонцијуму и даље недовољно истражена, кандидат је поставио сљедеће циљеве истраживања:

1. Одредити концентрацију VEGF у гингивалној течности код особа обољелих од дијабетеса мелитуса тип 2 са хроничном пародонтопатијом и системски здравих особа обољелих од хроничне пародонтопатије у односу на системски здраве особе без клиничких знакова обољења пародонцијума.

2. Одредити концентрацију iNOS у гингивалној течности код особа обољелих од дијабетеса мелитуса тип 2 са хроничном пародонтопатијом и системски здравих особа обољелих од хроничне пародонтопатије у односу на системски здраве особе без клиничких знакова обољења пародонцијума.

3. Одредити концентрацију HIF-1α у гингивалној течности код особа обољелих од дијабетеса мелитуса тип 2 са хроничном пародонтопатијом и системски здравих особа обољелих од хроничне пародонтопатије у односу на системски здраве особе без клиничких знакова обољења пародонцијума.

4. Утврдити повезаност између фактора ангиогенезе (VEGF, iNOS и HIF-1α) и стања ткива пародонцијума у све три групе испитаника.

Након детаљног прегледа литературе, дефинисања проблема и правца истраживања, мр сц. Оливера Говедарица јасно је поставила сљедећу хипотезу истраживања: „Експресија ангиогених фактора VEGF, iNOS и HIF-1α у гингивалној течности је значајно измјењена код обољелих од хроничне пародонтопатије са и без дијабетеса мелитуса тип 2 у односу на системски здраве особе без клиничких знакова обољења пародонцијума“.

**4. Актуелност и подобност теме докторске дисертације**

Тема докторске тезе је актуелна како у научном тако и клиничком смислу и по постављеним циљевима може се сматрати подобном за самостално научно истраживање. Наслов пријављене дисертације „Експресија ангиогених фактора VEGF, iNOS и HIF-1α у гингивалној течности је значајно измјењена код обољелих од хроничне пародонтопатије са и без дијабетеса мелитуса тип 2 у односу на системски здраве особе без клиничких знакова обољења пародонцијума“ је потпуно јасан, концизан и изражава суштину проблематике којом ће се кандидат бавити у току истраживања.

**5. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)**

Запаљенски процеси у ткиву пародонцијума као и смиривање инфламације и репарација ткива између осталог зависе и од адекватног процеса ангиогенезе. И док се доста зна о самом механизму формирања нових колатералних капилара одговорних за добру прокрвљеност инфламираног пародонцијума и успјешно смиривање инфламације, дотле су ангиогени фактори, као и њихова поремећена функција у условима присутних системских обољења као што је дијабетес још увијек недовољно истражени.

Анализом радова који се односе на тему ове докторске тезе кандидат износи податак да је описано више могућих механизама који узрокују прогресију обољења пародонцијума у особа са дијабетесом. Један од механизама који се посљедњих година посебно истиче јесте и процес ангиогенезе. Литературни подаци наводе значајан модификујући ефекат системских обољења на настанак и развој хроничне пародонтопатије. У новијим истраживањима се наводи да дијабетес мелитус има индуктивни ефекат на прогресију пародонтопатије мијењајући експресију ангиогених фактора у односу на системски здраве особе са пародонтопатијом. У истраживањима *Lucarini* и сар. (2016) у особа са пародонтопатијом је нађена изражена експресија VEGF и iNOS као и њихова позитивна корелација, док су у особа са пародонтопатијом и дијабетесом вриједности VEGF и iNOS биле повишене али без знакова корелације. Са друге стране, кандидат наводи једино истраживање (*Marfella* и сар., 2004) које испитије однос ангиогених фактора VEGF, HIF-1α и iNOS у особа са дијабетесом али у ткиву исхемичног миокарда, гдје је уочено je да су вриједности VEGF и HIF-1α снижене, а iNOS повишен, што говори у прилог поремећеним односима у међусобној корелацији ова три фактора ангиогенезе у особа са дијабетесом. Прегледом литературних података уочено је да до данас нема података о експресији HIF-1α код особа обољелих од хроничне пародонтопатије и дијабетеса мелитуса.

**6. Значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

Предложена тема докторске тезе обрађује проблематику која је са научног аспекта савремена и недовољно истражена. За сада постоји мали број студија које се односе на утицај ангиогених фактора на настанак и развој пародонтопатија као и њихове поремећене функције у условима присутног дијабетеса. Веома мало истраживања је анализирало експресију испитиваних фактора у гингивалној течности, битном дијагностичком медију са аспекта пародонтопатија. Значај ове тезе се огледа и у томе што према нашим сазнањима до данас нису рађене студије које анализирају међусобан однос VEGF, HIF-1α и iNOS код обољелих од пародонтопатије са и без присуства дијабетеса.

**7. Веза са досадашњим истраживањима**

Кандидат изабраном темом за докторску дисертацију проширује своја досадашња истраживања из области хроничних инфламаторних процеса у пародонцијуму, гдје се у досадашњем раду углавном бавила различитим аспектима лијечења хроничне пародонтопатије, да би се истраживање сада проширило и на етиопатогенетске механизме у настанку и прогресији овог обољења. Својом темом за докторску дисертацију др Оливера Говедарица такође наставља истраживања везана за обољења пародонцијума у особа са дијабетесом започета у оквиру пројекта „Орално здравље у обољелих од дијабетес мелитуса“ финансираног од стране Министарства науке и технологије Републике Српске.

**8. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе**

Др Оливера Говедарица има научни степен магистра медицинских наука из уже научне области Стоматологија, орална хирургија и медицина, којој такође припада научна области из које жели стећи докторат. До сада је објавила два научна рада у међународним часописима на *SCI* листи и један рад у часопису са рецензијом. Више од 20 радова је приказала на скуповима од међународног и националног значаја. Учествовала је као сарадник на пројекту: „Орално здравље у обољелих од дијабетес мелитуса“ који је финансиран од стране Министарства науке и технологије Републике Српске 2010. године.

**9. Најмање двије библиографске јединице кандидата из области на коју се односи тема докторске дисертације објављене у водећим националним часописима**

1. Lecic J, Cakic S, Janjic Pavlovic O, Cicmil A, Vukotic O, Petrovic V, Cicmil S. Different methods for subgingival application of chlorhexidine in the treatment of patients with chronic periodontitis. Acta Odontol Scand. 2016;74:502-7

2. Stojanovic N, Krunic J, Cicmil S, Vukotic O. [Oral health status in patients with diabetes mellitus type 2 in relation to metabolic control of disease] in Serbian, Srp Arh Celok Lek 2010 138:420-4;

3. Cicmil S, Stojanovic N, Krunic J, Vukotic O, Cakic S. Stanje parodoncijuma osoba obolelih od dijabetes melitusa u odnosu na nivo glikoziliranog hemoglobina i oralnu higijenu. Stom Glas S 2010;57:129-133.

**10. Методе истраживања и инструменти**

Истраживање ће бити дизајнирано као опсервациона аналитичка студија случај-контрола. Сви испитаници ће бити информисани о циљевима и начину узимања узорака и очекиваним резултатима, те ће од њих бити тражена писмена сагласност за учествовање у студији. Истраживање ће бити спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом. У истраживање ће бити укључени испитаници оба пола који ће се јавити у Специјалистички центар Медицинског факултета у Фочи. Групу случајева ће чинити испитаници обољели од дијабетеса мелитуса тип 2 и хроничне пародонтопатије. У студији ће се формирати двије контролне групе. Једну контролну групу ће чинити системски здрави испитаници обољели од хроничне пародонтопатије, а другу системски здрави испитаници без клиничких знакова обољења пародонцијума. Сви испитаници ће бити подвргнути клиничком и радиолошком прегледу пародонцијума те ће им бити одређени одговарајући пародонтолошки параметри за процјену стања оралне хигијене и стања пародонцијума. Сакупљање гингивалне течности ће се обавити помоћу комерцијалних трака од филтер папира, након чега ће узорци бити замрзнути на -80оC до даљих анализа. Анализа узорака гингивалне течности на присуство ангиогених фактора VEGF, HIF-1α и iNOS ће се вршити примјеном сендвич ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) имуноесејском техником. Статистичка обрада података ће бити урађена у *SPSS* програму 19.0 за *Windows* према карактеристикама испитиваног обиљежја.

**11. Очекивани резултати докторске дисертације**

Добијени резултати истраживања треба да дају ближи увид о улози ангиогених фактора VEGF, HIF-1α и iNOS у настанку и развоју пародонтопатије, као и анализу њихове концентрације у зависности од присуства дијабетеса мелитуса тип 2. Обзиром да постоји веома мало података о улози ова три фактора у пародонцијуму а да до сада нису рађене студије које испитују међусобан однос VEGF, HIF-1α и iNOS код обољелих од хроничне пародонтопатије са и без присуства дијабетеса, ова докторска теза ће нам дати шири увид у комликовану етиопатогенезу хроничне пародонтопатије.

**12. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања**

Узимајући у обзир проблематику истраживања комисија сматра да се докторска дисертација може квалитетно одрадити у задовољавајућем року. Медицински факултет Фоча обезбјеђује потребне материјално-техничке услове за извођење предложеног испитивања.

**13. Име ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област**

Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Источном Сарајеву за ментора ове дисертације предлаже проф. др Сашу Чакића, редовног професора и шефа Катедре за оралну медицину и пародонтологију на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина.

**14. Најмање пет библиографских јединица које се односе на тему докторске дисертације**

1. Lecic J, Cakic S, Janjic Pavlovic O, Cicmil A, Vukotic O, Petrovic V, Cicmil S. Different methods for subgingival application of chlorhexidine in the treatment of patients with chronic periodontitis. Acta Odontol Scand. 2016;74(6):502-7

2. Perunovic NDj, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic SM, Aleksic ZM, Plecas DV, Madianos PN, Cakic SS. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: A cross-sectional study. J Periodontol. 2016;87(3):248-56

3. Dakovic DR, Mileusnic I, Hajdukovic ZV, Cakic S, Hadzi-Mihailovic M. Gingivitis and periodontitis in children and adolescents suffering from type 1 diabetes mellitus (Review) Vojnosanit Pregl. 2015;72(3):265-273

4. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, Aleksic Z, Cakic S. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. J Periodontal Res. 2014;49(1):129-36.

5. Dakovic D, Colic M, Cakic S, Mileusnic I, Hajdukovic Z, Stamatovic N. Salivary interleukin 8 levels in children suffering from type 1 diabetes mellitus. J Clin Pediatr Dent. 2013;37:377-80.

6. Čakić S**.** Gingivalna tečnost u dijagnostikovanju parodontopatije i sistemskih bolesti. Srp Arh Celok Lek, 2009; 137(5-6):298-303.

**15. Имена осталих чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област**

Наставно-научно вијеће Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву за остале чланове комисије предлаже: академика Миодрага Чолића, редовног професора, ужа научна област Имунологија, Медицински факултет у Фочи, као члана комисије, доц. др Смиљку Цицмил, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, као коментора и члана комисије и проф. др Сњежану Поповић-Пејичић, редовног професора, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет у Бањалуци, као члана комисије.

**16. Најмање три библиографске јединице (за чланове комисије) које се односе на тему докторске дисертације**

Чланови комисије се баве истраживањима из уже научне области из које је докторска дисертација и имају велики број објављених радова из те области.

1. Dokić J, Tomić S, Marković M, Milosavljević P, Čolić M. Mesenchymal stem cells from periapical lesions modulate differentiation and functional properties of monocyte-derived dendritic cells. Eur J Immunol. 2013;43(7):1862-72.

2. Dakovic D, Colic M, Cakic S, Mileusnic I, Hajdukovic Z, Stamatovic N. Salivary interleukin-8 levels in children suffering from type 1 diabetes mellitus. J Clin Pediatr Dent. 2013;37:377-80.

3. Dokić J, Tomić S, Cerović S, Todorović V, Rudolf R, Čolić M. Characterization and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells from periapical lesions. J Clin Periodontol. 2012;39(9):807-16

4. Lecic J, Cakic S, Janjic Pavlovic O, Cicmil A, Vukotic O, Petrovic V, Cicmil S. Different methods for subgingival application of chlorhexidine in the treatment of patients with chronic periodontitis. Acta Odontol Scand. 2016;74(6):502-7

5. Cicmil S, Krunic J, Stojanovic N, Nedic M. The application of enamel matrix proteins in regenerative periodontal therapy. Int Dent J 2013;63(Suppl.1):60-61.

6. Stojanovic N, Krunic J, Cicmil S, Vukotic O. [Oral health status in patients with diabetes mellitus type 2 in relation to metabolic control of disease] in Serbian, Srp Arh Celok Lek 2010 138:420-4.

7. Milicevic S, Bijelic R, Krivokuca V, Bojic M, Popovic-Pejicic S, Bojanic N. Correlation of the body mass index and calcium nephrolithiasis in adult population. Med Arch. 2013;67:423-7

8. Pejičić-Popović S, Stoisavljević-Šatara S, Tešanović G, Bukara-Radujković B, Stanetić K, Vuković B. Klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu: Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma - Diabetes mellitus. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske; 2010.

9. Popović-Pejičić S, Todorović-Dilas L, Pantelinac P. The role of autonomic cardiovascular neuropathy in pathogenesis of ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus]. Med Pregl. 2006;59(3-4):118-23. Serbian

**17. Изјава да ли је пријављивана тема под истим називом на другој високошколској институцији**

Мр сц. др Оливера Говедарица није пријавила докторску дисертацију под насловом „Експресија ангиогених фактора у гингивалној течности код обољелих од хроничне пародонтопатије и дијабетеса мелитуса тип 2“ ни у једној другој високошколској установи

**ЗАКЉУЧАК**

На основу анализе предмета истраживања Комисија сматра да је изабрана тема за израду докторске тезе са научног аспекта савремена и посебно значајна јер ће дати ближи увид у етиопатогенезу обољења пародонцијума са посебним освртом на ангиогенезу и њено модификовање у условима присутног системског обољења, дијабетеса мелитуса. Мр сц. др Оливера Говедарица је поставила рационалну хипотезу и објективне циљеве за своје истраживање и користиће одговарајуће методе за добијање резултата. Као кандидат, др Оливера Говедарица испуњава потребне услове да може приступити изради докторске тезе.

На основу позитивног мишљења о пројекту, Комисија једногласно предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати тему „ЕКСПРЕСИЈА АНГИОГЕНИХ ФАКТОРА У ГИНГИВАЛНОЈ ТЕЧНОСТИ КОД ОБОЉЕЛИХ ОД ХРОНИЧНЕ ПАРОДОНТОПАТИЈЕ И ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА ТИП 2“ за израду докторске тезе и омогући мр сц. др Оливери Говедарици рад на њој.

Фоча, 10.09.2016. год.

Чланови комисије:

1. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Проф. др Саша Чакић, редовни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Стоматолошки факултет у Београду, ментор и предсједник Комисије

2. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Академик Миодраг Чолић, редовни професор, ужа научна област Имунологија, Медицински факултет у Фочи, члан Комисије

3. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Доц. др Смиљка Цицмил, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, коментор и члан Комисије

4. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет у Бањалуци, члан Комисије