

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВИЈЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У ФОЧИ

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-102 од 15.03.2019. године именована је Комисија за оцјену и јавну одбрану урађене докторске дисертације кандидата вишег асистента Радовић др Игора под насловом: “ИСПИТИВАЊА БИОКОМПАТИБИЛНОСТИ И БИОИНДУКТИВНОСТИ НОВОСИНТЕТИСАНОГ ЕНДОДОНТСКОГ НАНОМАТЕРИЈАЛА НА БАЗИ КАЛЦИЈУМ АЛУМИНАТА” у сљедећем саставу:

1. **Проф. др Никола Стојановић**, ванредни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, предсједник комисије.
2. **Проф. др Ладо Давидовић**, ванредни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, члан комисије.
3. **Доц. др Виолета Петровић**, доцент, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Стоматолошки факултет у Београду, члан комисије.
4. **Доц. др Мирјана Ћук**, доцент, ужа научна област Патологија, Медицински факултет у Фочи, члан комисије.
5. **Доц. др Јелена Крунић**, доцент, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, члан комисије.

Комисија је детаљно прегледала и оцијенила докторску дисертацију и подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву сљедећи

ИЗВЈЕШТАЈ о оцјени урађене докторске дисертације

1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области
Материјали који се користе у ендодонтској терапији су током дужег времена у интимном контакту са пулпо-дентинским комплексом, као и са периодонталним ткивом и од ткивног одговора на ове материјале у највећој мјери зависи и сам исход ендодонтске терапије. Данас на тржишту не постоји идеалан ендодонтски материјал, па су наука и струка окренуте сталном развоју нових материјала са побољшаним карактеристикама у односу на постојеће. Прије клиничке примјене нових материјала који улазе у састав неког медицинског средства обавезно је испитивање њихове биокомпатибилности као и појаве нежељених дејстава у складу са међународним стандардима, те да се на основу добијених резултата изврши анализа ризика и процијени могући ефекат код људи. У другој половини деведесетих година двадесетог вијека на тржишту су се појавили калцијум силикатни материјали, чији је главни представник Минерал триоксид агрегат (МТА). Ови материјали се данас користе у широком спектру индикација у ендодонцији и представљају материјал избора. Међутим упркос великом спектру индикација и добрих особина МТА има и одређене мане. Најзначајнији недостаци МТА су: нестабилност праха непосредно после отварања, дуго вријеме везивања, зрнаста конзистенција замијешаног материјала чиме је отежана клиничка манипулација истим, отежано уклањање после умрежавања, висока цијена на тржишту, као и ослобађање тешких метала из свог састава. Посљедњих година истраживања су фокусирана на синтезу и испитивање модификованих

формулација МТА и других материјала на бази калцијум силиката и калцијум алумината за примјену у ендодонцији, добијених различитим технологијама, којима би се задржале све добре особине од МТА а превазишли његови недостаци.

Примјеном нанотехнологије у ендодонцији очекује се побољшање савремених протокола лијечења обољења зубне пулпе и апексног пародонцијума. Према подацима из литературе овакавим начином синтезе материјала значајно се побољшавају физичко-хемијске карактеристике материјала, смањује маса, повећава стабилност и функционисање. Основна особина наноматеријала у односу на конвенционалне јесте у већој разлици између површине и масе по јединици, као и површинској реактивности честица. Честице мање величине поред тога што посједују велику реактивност, поспјешују и хидратацију материјала, што повољно утиче на брже везивање и очвршћавање истог. Примјеном ове технологије већ су синтетисани калцијум силикатни наноматеријали чија су истраживања у току.

У склопу ове докторске дисертације испитивана је биокомпатибилност и биоиндуктивност новосинтетисаног наноструктурног материјала на бази калцијум алумината за примјену у ендодонцији. Материјал је синтетисан примјеном нанотехнологије односно иновативном комбинацијом хидротермалне сол-гел методе и методе само-сагоријевајућих таласа.

2. Оцјену да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Имајући у виду да је испитиван нови ендодонтски наноматеријал на бази калцијум алумината (по рецептури др Вукомана Јокановића са Института за нуклеарне науке у Винчи, Србија), кандидат Радовић др Игор добио је нове и оригиналне резултате о биокомпатибилности, биоиндуктивности, као и одређеним физичко-хемијским и антимикробним својствима испитиваног материјала.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

У овој студији кандидат је утврдио да је испитивани материјал биокомпатибилан са ћелијама пулпо-дентинског комплекса и пародонталног ткива експерименталних животиња (оваца) мјерено степеном инфламације ткива. Инфламаторна реакција у већини узорака оцијењена је као блага што указује на добру толеранцију апликованог материјала од стране ткива домаћина. Материјал калцијум алуминат је довео до нешто слабије инфламаторне реакције пулпног и периодонталног ткива након директног прекривања пулпе и апликације материјала у коријенове зуба оваца у односу на МТА, који је у склопу истраживања коришћен као контролни материјал. Испитивани материјал такође је испољио биоиндуктивни потенцијал индукујући стварање дентинског моста након директног прекривања зубне пулпе, односно новоформираног калцификованог ткива након имплантације у канале коријена животиња. Комплетан дентински мост након директног прекривања са калцијум алуминатом формиран је код половине узорака, док је код 40% узорака дошло до формирања инкомплетног дентинског моста. Након апликације у коријенски канал зуба оваца наноматеријал калцијум алуминат након 30 дана довео је до формирања дјелимично дисконтинуираног и танког слоја новоствореног

калцификованог ткива у највећем броју узорака. Добијени резултати компарабилни су са резултатима контролног материјала.

Испитивањем јачине везе наноматеријала калцијум алумината са дентином коријена хуманих зуба након 24h и 7 дана утврђено је да су остварене вриједности јачине везе биле сличне јачини везе МТА са дентином. Код оба материјала измјерене вриједности су биле веће након 7 дана у односу на 24 h. Јачина везе наноструктурног калцијум алумината са дентином била је већа у киселој и базној средини након 4 дана у односу на јачину везе коју је остварио МТА. Испитивањем хемијских карактеристика материјала, кандидат је утврдио да наноструктурни калцијум алуминат ослобађа јоне калцијума чије се континуирано ослобађање сматра кључним за индукцију формирања тврдог зубног ткива. Процеси минерализације ткива повезују се такође и са високим *pH* вриједностима. У овој студији кандидат је испитујући *pH* вриједност тестираног материјала установио да је исти имао високе (алкалне) *pH* вриједности и у облику суспензије и у облику везаних раствора. Измјерене вриједности су биле нешто ниже у односу на МТА, што одговара и налазима из литературе. Наноструктурни калцијум алуминат испољио је одређени антимикробни ефекат на *Escherichia Coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Candida albicans* ATCC 10231 компарабилан са антимикробним ефектом МТА.

4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)¹

Докторска дисертација написана је на 126 страна, садржи 22 табеле, 8 графикана, 33 слике и укључује следећа поглавља: увод, радну хипотезу, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате истраживања, дискусију, закључке и литературу.

Увод. У уводу кандидат је дефинисао појмове биокомпатибилности и биоиндуктивности. Описани су актуелни биоматеријали на бази калцијум силиката који се примјењују у ендодонтској терапији, као и досадашња биолошка тестирања истих на анималним моделима и на пацијентима. Поред добрих особина описана су и одређена негативна својства поменутих материјала, која отежавају њихову клиничку примјену и условљавају синтезу нових материјала са побољшаним особинама у односу на постојеће комерцијалне. Такође описана су и досадашња истраживања о могућностима примјене, као и самој примјени наноструктурних калцијум силикатних материјала и материјала на бази калцијум алумината у стоматологији са посебним акцентом на њихове биолошке карактеристике.

У поглављу **радна хипотеза** представљене су двије јасно дефинисане радне хипотезе.

Циљеви истраживања. Кандидат је поставио 6 јасно и прецизно формулисаних циљева који су усаглашени са радним хипотезама.

Материјал и методе. У дијелу који се односи на испитивања биокомпатибилности и биоиндуктивности испитиваних материјала, јасно је описана преоперативна и оперативна процедура на експерименталним животињама поштујући етичке стандарде, начин

¹Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилазу доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података

имплементације материјала као и процедура припреме узорака за патохистолошку анализу. Такође су прецизно дефинисани критеријуми за оцјену добијених резултата. У овом истраживању патохистолошка анализа ткива је коришћена за испитивање биокомпатибилности и биолошке реакције ткива на уграђене материјале.

У дијелу који се односи на испитивања одређених физичко-хемијских особина и антимикробног својства испитиваних материјала детаљно су описани припрема узорака као и сви експериментални поступци и тестови који су коришћени током истраживања и који су у складу са савременим тестовима из свјетске литературе. Кандидат је испитивао јачину везе материјала са дентином екстрахованих интактних хуманих зуба примјеном *push out* теста, затим *pH* вриједности свјежих раствора и екстраката везаних материјала, кинетику ослобађања јона из испитиваних материјала као и антимикробна својства примјеном теста дифузије у агару.

Резултати истраживања обрађени адекватним статистичким методама су правилно анализирани и јасно и адекватно приказани у облику табела, графика и фотографија. У дијелу који се односи на испитивање биокомпатибилности и биоиндуктивности на анималним моделима детаљно су описани анализирани хистолошки параметри у погледу инфламације, континуитета и дебљине новоствореног калцификованог ткива, као и морфолошке реорганизације самог ткива након опсервационог периода од 30 дана. Такође добијени резултати физичко-хемијских и антимикробних својстава испитиваних материјала су јасно описани и међусобно компарирани.

Дискусија. Добијени резултати су дискутовани у односу на налазе досадашњих испитивања материјала истог или сличног хемијског састава са посебним акцентом на факторе који су могли довести до сличних или различитих резултата.

Закључци истраживања представљају јасне одговоре на раније постављене циљеве истраживања.

У поглављу **литература** наведено је 279 референци из савремене литературе које су цитиране у тексту дисертације.

5. Научни резултати докторске дисертације

Истраживање које је спровео кандидат у склопу ове докторске дисертације обезбиједило је прве резултате у погледу биокомпатибилности и биоиндуктивности тестираног наноструктурног калцијум алумината након имплементације на зубима одабраних експерименталних животиња. Такође, спроведена *in vitro* истраживања су резултирала првим подацима о јачини везе коју је материјал остварио са дентином коријена хуманих зуба у односу на вријеме везивања, као и у односу на услове средине у којој се везивање материјала остварило. Антимикробна својства према одабраним микроорганизмима који су најчешћи узрочници ендодонтске инфекције такође су први пут испитивана. Добијени резултати представљају оригиналан допринос науци и струци, те отварају путеве за нова истраживања

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси²

² Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе

Овим истраживањем добио се увид у понашање наноструктурног материјала на бази калцијум алумината у контакту са живим ткивом и ћелијама експерименталних животиња и добили подаци о ћелијском одговору на материјал у одређеном временском периоду. Такође добијени су и први подаци о одређеним физичким и микробиолошким карактеристикама испитиваног материјала. Резултати овог истраживања могу бити од клиничког значаја јер синтеза наноструктурних биокомпатибилних и биоиндуктивних материјала са одређеним предностима у односу на комерцијалне калцијум силикате и калцијум алуминате, као и њихова предклиничка испитивања представљају добру основу за даља клиничка испитивања, као и увођење нових терапијских приступа и материјала у терапији обољења пулпе и апексног периодонцијума.

7. Начин презентовања резултата научној јавности³

Др Игор Радовић један дио резултата докторске дисертације већ је објавио на међународном скупу са тематиком из области наномедицине. Највећи дио резултата припрема за објављивање у међународним часописима, као и за презентацију на домаћим и међународним конгресима из области стоматологије.

8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ⁴

На основу детаљне анализе докторске дисертације вишег асистента Радовић др Игора под називом “ИСПИТИВАЊА БИОКОМПАТИБИЛНОСТИ И БИОИНДУКТИВНОСТИ НОВОСИНТЕТИСАНОГ ЕНДОДОНТСКОГ НАНОМАТЕРИЈАЛА НА БАЗИ КАЛЦИЈУМ АЛУМИНАТА”, Комисија је једногласно закључила да је кандидат одабрао актуелну и оригиналну тему истраживања, коју је спровео поштујући све међународне стандарде у раду са експерименталним животињама, као и савремене методе и тестове који се користе у научним истраживањима у области стоматологије. Добијени резултати представљају допринос савременој стоматолошкој науци, посебно у области ендодонције. Такође, пружају увид у биокомпатибилност, биоиндуктивност и одређене физичко-хемијске и антимикробне карактеристике наноматеријала на бази калцијум алумината, које су од великог значаја у њиховој клиничкој примјени. Резултати ове докторске дисертације представљају добру основу за даља *in vivo* истраживања на пацијентима, као и за евентуалне модификације у рецептури у циљу додатних побољшања испитиваних особина.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији Радовић др Игора и одобри јавну одбрану којом ће стећи звање доктора стоматолошких наука.

³ Наводе се радови докторанта у зборницима и часописима у којима су објављени (истраживачки проблеми и резултати предмета истраживања докторске дисертације)

⁴У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторант стиче одбраном тезе

Мјесто: Фоча
Датум: 27.03.2019. године

Комисија:

1. **Проф. др Никола Стојановић**, ванредни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, председник комисије.
-

2. **Проф. др Ладосавић**, ванредни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, члан комисије.
-

3. **Доц. др Виолета Петровић**, доцент, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Стоматолошки факултет у Београду, члан комисије.
-

4. **Доц. др Мирјана Ђук**, доцент, ужа научна област Патологија, Медицински факултет у Фочи, члан комисије.
-

5. **Доц. др Јелена Крунић**, доцент, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет у Фочи, члан комисије.
-

Издвојено мишљење⁵:

1. _____, у звању _____ (НО _____, УНО _____),
Факултет _____ у _____, члан Комисије;

⁵Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)