

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-195 од 17.08.2020. године, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата мр сц. Ане Цицмил под насловом "Утицај хроничне пародонтопатије на развој атеросклеротских кардиоваскуларних болести-клиничка, биохемијска и имунолошка студија" (у даљем тексту: Комисија)1 у сљедећем саставу:

1. Проф. др Саша Чакић, редовни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, предсједник Комисије;
2. Проф. др Верица Павлић, ванредни професор, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, члан Комисије;
3. Доц. др Драгана Пухало Сладоје, доцент, ужа научна област Медицинска хемија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

Комисија је детаљно прегледала и оцијенила докторску дисертацију и подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Фоча 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

Докторска дисертација "Утицај хроничне пародонтопатије на развој атеросклеротских кардиоваскуларних болести-клиничка, биохемијска и имунолошка студија" кандидата мр сц. Ане Цицмил обрађује једну од најактуелнијих тема у пародонтологији и стоматологији. Актуелност проистиче из налаза о могућој повезаности хроничне пародонтопатије и развоја атеросклеротских лезија, као и чињенице да су преваленца и инциденца како хроничне пародонтопатије, тако и атеросклеротских кардиоваскуларних болести у сталном порасту. Већ више од двадесет година постоји мишљење да је хронична пародонтопатија повезана са системским болестима. У касним осамдесетим годинама прошлог вијека поједина истраживања су уочила повезаност лошег оралног здравља са кардиоваскуларним обољењима. С обзиром да савремена истраживања указују да је инфламација и у основи

атеросклерозе, а да посебну улогу имају хроничне инфламације истраживања су фокус усмјерила на пародонтопатију, као могући фактор укључен у патогенезу атеросклерозе. Ипак, још увијек није довољно јасно који су то механизми и параметри укључени у ову повезаност.

Предмет ове докторске дисертације је испитивање повезаности хроничне инфламације у пародонцијуму са субклиничком атеросклерозом. Резултати овог истраживања дају увид у однос клиничких, биохемијских и имунолошких показатеља атеросклерозе и стања пародонталног здравља. Пародонтопатија као модел локализоване хроничне инфламације и њене могуће системске посљедице, посматрана је кроз евалуацију познатих маркера атеросклерозе: дебљина интима-медије каротидних артерија, концентрација параметара инфламације, липидни статус, про-инфламаторни и анти-инфламаторни цитокини. Примјеном адекватног научног и методолошког приступа испитани су наведени нивои повезаности. Добијени резултати указују на чињеницу да особе са хроничном пародонтопатијом имају значајно веће вриједности параметара које су предиктори атеросклерозе у односу на особе са здравим пародонцијумом. У том смислу је важан допринос ове докторске дисертације, јер јасно указује који су показатељи субклиничке атеросклерозе присутни код обољелих од хроничне пародонтопатије, што је важно са аспекта превенције развоја кардиоваскуларних болести. Данас се сматра да се већина обољења може спријечити, такође се може успорити њихов ток и прогресија мјерама превенције и правовременим третманом. На овај начин се доприноси очувању оралног и општег здравља, а самим тим се утиче на побољшање квалитета живота.

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

Кандидат мр сц. Ана Цицмил је спровела комплексно истраживање и испитала више аспеката повезаности хроничне инфламације у пародонцијуму са параметрима субклиничке атеросклерозе, при чему је добила оригиналне научне резултате у овој области. Мишљења смо да докторска дисертација "Утицај хроничне пародонтопатије на развој атеросклеротских кардиоваскуларних болести-клиничка, биохемијска и имунолошка студија" кандидата мр сц. Ане Цицмил представља самосталан и оригиналан рад из области стоматологије.

### 3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

#### Лични подаци:

Ана Цицмил рођена је 1978. године у Никшићу, где је завршила основну школу и гимназију. Дипломирала је на Стоматолошком факултету у Фочи 2005. године. Радни однос засновала је 2006. године на Стоматолошком факултету у Фочи као клинички љекар. У мају 2008. године постаје сарадник на предмету Пародонтологија и орална медицина на Медицинском факултету у Фочи, студијски програм Стоматологија. Магистарски рад под називом: „Орални статус особа обољелих од дијабетес мелитуса тип II у односу на ниво гликозилисаног хемоглобина“ одбранила је на Медицинском факултету у Фочи 2014. године. Специјалистички испит из Болести уста положила је 2014. године са одличним успјехом. У фебруару 2015. године изабрана је у звање вишег асистента на предмету Пародонтологија и орална медицина, ужа научна област Стоматологија, Орална хирургија и медицина на Медицинском факултету у Фочи.

#### *Списак остварених резултата кандидата у научној области*

#### Научно-истраживачки пројекти:

1. Хронична инфламација код обољелих од пародонтопатије као фактор ризика за настанак атеросклеротских кардиоваскуларних обољења суфинансиран од стране Министарства науке и технологије Републике Српске рјешењем број: 19/6-010/14.3-30/15; члан пројекта.

#### Монографије:

1. Цицмил С, Павлић В, Давидовић Л, Лечић Ј, **Цицмил А**, Говедарица О. Примјена антимикробних средстава у терапији обољелог пародонцијума. 1. издање, Медицински факултет, Фоча, ИСБН 978-99976-625-7-6; 2017.

#### Радови у истакнутом међународном часопису:

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.

#### Радови у часописима са рецензијом:

1. **Cicmil A**, Govedarica O, Lecic J, Puhalo Sladoje D, Lukić R, Cicmil S, Čakić S. Salivary flow rate and oral health status in patients with diabetes mellitus type 2. Serb Dent J 2020; 67:7-14;

2. Lecic J, Jankovic S, Davidovic B, **Cicmil A**, Govedarica O, Cicmil S. Morphological and attachment site variations of maxillary labial frenulum. Serb Dent J 2019; 66:72-78;

3. **Cicmil A**, Govedarica O, Lecic J, Malis S, Cicmil S, Cakic S. Oral symptoms and mucosal lesions in patients with diabetes mellitus type 2. Balk J Dent Med 2017; 21:50-54.

Радови презентовани на националним и интернационалним конференцијама

1. **А Цицмил**, О Говедарица, Ј Лечић, Д Пухало Сладоје, Р Лукић, С Цицмил. Ниво интерлеукина 1-бета у гингивалној телности ког хроничне пародонтопатије. 2 Међународни конгрес доктора стоматологије 11-12. октобар 2019. године, Фоча, РС, БиХ. Зборник радова ПП29.
2. **А Цицмил**, С Цицмил, З Стојановић, Ј Крунић, Ј Ћосовић Ивановић, С Чакић. Повезаност хроничне пародонтопатије и дебљине интима-медије каротидних артерија. 2 Међународни конгрес доктора стоматологије 11-12. октобар 2019. године, Фоча, РС, БиХ. Зборник радова ОП11.
3. С Цицмил, **А Цицмил**, С Јовановић, Ј Лечић, О Говедарица, С Томић. Лихен планус у усној дупљи- приказ случаја. 2 Међународни конгрес доктора стоматологије 11-12. октобар 2019. године, Фоча, РС, БиХ. Зборник радова ОП10.
4. Ј Елез, З Стојановић, О Јањић-Павловић, Д Поповић Грубач, **А Цицмил**, И Младеновић. Преваленца стоматолошких надокнада израђених у Специјалистичком центру за Стоматологију Медицинског факултета у Фочи. 2 Међународни конгрес доктора стоматологије 11-12. октобар 2019. године, Фоча, РС, БиХ. Зборник радова ОП2.
5. J Lecic, S Jankovic, B Davidovic, **A Cicmil**, S Cicmil. Diversity of maxillary labial frenulum. 24<sup>th</sup> BaSS Congress, May 9-11, 2019. Tirana, Albania, Abstracts book, p 166, PP 316.
6. З Стојановић, О Јањић Павловић, Д Поповић Грубач, **А Цицмил**, Ђ Божовић, Б Брењо. Анализа оралног здравља и квалитета постојећих зубних надокнада код особа старије животне доби. Међународни конгрес доктора стоматологије, Фоча, 12-13. октобар 2018. године. Зборник радова ОП1.
7. С Цицмил, Ђ Божовић, С Роган, Н Ћосовић, **А Цицмил**, Ј Лечић. Реконструкција папила у естетској зони-приказ случаја. Међународни конгрес доктора стоматологије, Фоча, 12-13. октобар 2018. године. Зборник радова ОП6.
8. J Lecic, S Jankovic, B Davidovic, **A Cicmil**, S Cicmil. Diversity of maxillary labial frenulum. 24th BaSS Congress, May 9-11, 2019. Tirana, Albania, Abstracts book, p 166, PP 316.
9. Лечић Ј, Чакић С, Давидовић Б, Говедарица О, **Цицмил А**, Цицмил С. Ефекти субгингивалне примјене различитих препарата хлорхексидин глуконата. VIII међународни симпозијум доктора стоматологије РС, Фоча, БиХ, 9. септембар 2017. године, Зборник радова, стр.23, ПП3.
10. Лечић Ј, Чакић С, Говедарица О, **Цицмил А**, Самарџија ЈХ, Цицмил С. Терапијски ефекти различитих протокола за субгингивалну примјену хлорхексидин глуконата. VIII међународни симпозијум доктора стоматологије РС, Фоча, БиХ, 9. септембар 2017. године, Зборник радова, стр.32, ПП12.
11. **Цицмил А**, Лечић Ј, Говедарица О, Цицмил С. Морфолошке варијације френуламагорње усне код дјече. Симпозијум „Улога заједнице у здравствено васпитном раду“ Шабац, Србија, 24. јуни 2017.године, Зборник реферата и радова, ПП10.
12. Govedarica O, **Cicmil A**, Lecic J, Simic I, Cicmil S. Full-mouth disinfection versus quadrant root planing in patients with chronic periodontitis: microbiological findings. 22nd Congress of the BaSS, Thessaloniki, Greece, May 04-06, 2017, Abstract book, PP363.

13. Милинковић М, Ивановић Т, Самарџија ХЈ, **Џиџмил А**, Говедарица О. Ефекти мобилне ортодонтске терапије у третману ротираниог сталног централног сјекутића – приказ случаја. IV конгрес стоматолога БиХ са међународним учешћем, Теслић, БиХ, 09-11 децембар 2016. година, књига сажетака, стр.75, ПП17.

14. **Џиџмил А**, Лечић Ј, Говедарица О, Милинковић М, Џиџмил С, Чакић С. Повезаност социодемографских фактора и оралног здравља код особа обољелих од дијабетес мелитуса тип 2. IV конгрес стоматолога БиХ са међународним учешћем, Теслић, БиХ, 09-11 децембар 2016. година, књига сажетака, стр.81, ПП13.

15. Лечић Ј, **Џиџмил А**, Говедарица О, Јанковић С, Чакић С, Џиџмил С. Терапија обољелих од хроничне пародонтопатије субгингивалном примјеном хлорхексидин глуконат гела. IV конгрес стоматолога БиХ са међународним учешћем, Теслић, БиХ, 09-11 децембар 2016. година, књига сажетака, стр.82, ПП14.

16. Лечић Ј, **Џиџмил А**, Вукотић О, Јањић-Павловић О, Чакић С, Џиџмил С. Субгингивална примјена хлорхексидин глуконат гела у лијечењу хроничне пародонтопатије. XXXII симпозијум здравственог васпитања у стоматологији „Како унапредити здравствено-васпитни рад у стоматолошкој пракси“, Јагодина, Србија, 25. јуни 2016.године; Зборник реферата и радова симпозијума (В-856/16-II), ПП38.

17. M Milinkovic, T Ivanovic, D Ivanovic, Lj Bjelovic, **A Cicmil**. Thumb sucking influence to the open bite etiology – Case report. 21st Congress of the BaSS, May 12-15, 2016, Banja Luka-BiH, Abstract book page 152, PP32.

18. Vukotic O, Cicmil S, **Cicmil A**, Lecic J, Cakic S. Full-mouth disinfection versus quadrant root planing in the treatment of chronic periodontitis. 21st Congress of the BaSS, Banja Luka, BiH, May 12-15, 2016, Abstract book, p 198, PP117.

19. **Cicmil A**, Cicmil S, Vukotic O, Lecic J, Cakic S. Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus type 2. 21st Congress of the BaSS, Banja Luka, BiH, May 12-15, 2016, Abstract book, p 190, PP101.

20. Lecic J, Cakic S, Vukotic O, **Cicmil A**, Cicmil S. Clinical evaluation of subgingival chlorhexidine gel application. 21st Congress of the BaSS, Banja Luka, BiH, May 12-15, 2016, Abstract book, p 196, PP112.

21. Cicmil S, Lecic J, **Cicmil A**, Vukotic O, Janjic-Pavlovic O. Endo-periodontal lesion-a case report. 21st Congress of the BaSS, Banja Luka, BiH, May 12-15, 2016, Abstract book, p 277, PP260.

22. Т Ивановић, М Милинковић, Д Ивановић, **А Џиџмил**, С Јанковић, Б Давидовић, Р Лукић. Учесталост сагиталних неправилности код осмогодишњака. XXXI Симпозијум здравственог васпитања у стоматологији: „ Боље спречити него лечити“; Зрењанин, 19-20. јун 2015.

23. Милинковић М, Ивановић Т, Божовић Ђ, **Џиџмил А**. Протетско-ортодонтска терапија код пацијенткиње са хиподонцијом латералног сјекутића-приказ случаја. XXII Симпозијум протетичара Србије: Како одабрати исправну терапијску процедуру 1 и 2; Бања Ковиљача 17-20 септембар 2015; Зборник радова стр. 43.

24. **Cicmil A**, Vukotic O, Malis S, Cicmil S, Cakic S. Oral health behaviour among adults with diabetes mellitus type 2. 19th Congress of the BaSS, Belgrade, Serbia, April 24-27, 2014, Abstract book, p 254, PP339.

25. Vukotic O, Cicmil S, **Cicmil A**, Lecic J, Cakic S. Oral health-related quality of life and chronic periodontitis. Int Dent J 2013; 63(Suppl.1):373.

26. Вукотић О, Цицмил С, **Цицмил А**, Лечић Ј. Мултидисциплинарни терапијски приступ ендо-пародонталној лезији – приказ случаја. Конгрес „Стоматологија данас“ у БиХ са међународним учешћем, Теслић, БиХ, 19-20 Октобар 2012, Зборник апстраката, стр 95, ПП 25.

27. Vukotic O, Cicmil S, **Cicmil A**, Kronic J, Cakic S. Oral complaints and glycemc control in patients with diabetes mellitus. 16th Congress of the BaSS, Bucharest, Romania, April 28th – May 1st 2011, Abstract book, p 171, PP 15.

28. Цицмил С, Вукотић О, **Цицмил А**, Лечић Ј, Чакић С. Мултипле ендо-пародонталне лезије код дјевојчице старе 14 година- приказ случаја. III Стоматолошки дани БиХ са међународним учешћем, Сарајево, БиХ, 8-10 Октобар 2009, Књига сажетака, стр 45, ПП 23.

29. Цицмил С, Вукотић О, **Цицмил А**. Стање оралне хигијене и гингиве након примјене различитих антисептичних раствора. II Конгрес стоматолога БиХ, Теслић, БиХ, 18-21 Октобар 2007, Зборник радова, стр 74, ПП 09.

#### 4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)<sup>1</sup>

Докторска дисертација има 126 страна и подјељена је на сљедећа поглавља: 1. Увод, 2. Хипотеза истраживања, 3. Циљеви истраживања, 4. Материјал и методологија, 5. Резултати истраживања, 6. Дискусија, 7. Закључак, 8. Литература. У склопу дисертације налази се 30 табела, 4 графика и 7 слика.

#### **Увод**

Увод је написан детаљно и систематично на 25 страна. У потпоглављима су изнесени литературни подаци о хроничној пародонтопатији, као и атеросклерози. Такође, су јасно описане до сада познате чињенице и претпоставке о могућим механизмима повезаности ових инфламаторних болести. Јасним и концизним приступом наведени су различити аспекти посматрања и научне нејасноће везане за утицај пародонтопатије на развој атеросклеротских лезија.

<sup>1</sup> Испуњеност 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 прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података

## **Хипотеза**

Представљене су јасно дефинисане хипотезе у складу са одобреним у пријави теме.

## **Циљеви истраживања**

У сврху провјере хипотеза постављени су јасно дефинисани циљеви у складу са одобреним у пријави теме.

## **Материјал и методе**

Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима уз сагласност Етичког комитета Медицинског факултета Фоча за спровођење истраживања. Наведени су подаци о испитаницима, начину узорковања и детаљно је наведена методологија, која је заснована на савременим научним принципима истраживања у овој области. Коришћене су клиничке, биохемијске и имунолошке методе испитивања у складу са дизајном истраживања. Сви резултати су анализирани одговарајућим статистичким методама.

## **Резултати истраживања**

Резултати су приказани табеларно и графички. Јасно су описани са објашњењима значајних налаза.

## **Дискусија**

Дискусија има 17 страна и представља коментар добијених резултата истраживања кроз коју кандидат пружа одговарајућа објашњења добијених података, поредећи их са знањима и резултатима других истраживања. У дискусији кандидат користи одабране студије и статистички значајне литературне податке. Такође, објашњени су и могући механизми одговорни за приказане резултате.

## **Закључци**

Закључци истраживања су прецизно формулисани и представљају јасне одговоре на постављене циљеве истраживања.

## **Литература**

У поглављу литература цитиран је 281 литературни навод. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности.

## 5. Научни резултати докторске дисертације

Резултати докторске дисертације "Утицај хроничне пародонтопатије на развој атеросклеротских кардиоваскуларних болести-клиничка, биохемијска и имунолошка студија" кандидата мр сц. Ане Цицмил указују да су директни и индиректни показатељи хроничне инфламације присутни код обољелих од атеросклерозе, чешћи код обољелих од хроничне пародонтопатије него код особа са здравим пародонцијумом. Компаративна анализа је показала да особе обољеле од хроничне пародонтопатије имају значајно веће вриједности дебљине интима-медија комплекса каротидних артерија у односу на особе без пародонтопатије. Ова повезаност је праћена: повећаним концентрацијама hs-CRP, укупног и LDL холестерола, триглицерида, вриједностима про-инфламаторних цитокина (IL-8, IL-17A и IL-18) у серуму, као и про-инфламаторних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-17A, IL-18, IL-23, MCP1 и TNF $\alpha$ ) у гингивалној течности. Корелационе анализе су такође указале на постојање значајне корелације пародонталних параметара са предикторима атеросклерозе.

Резултати ове дисертације представљају оригиналан и значајан научни допринос у смислу јаснијег разумијевања повезаности пародонтопатије и атеросклерозе. Посебно су значајни резултати везани за про-инфламаторне и анти-инфламаторне цитокине, како у серуму тако и у гингивалној течности, који дају вриједан допринос разумијевању значаја ових биомаркера у хроничној инфламацији.

## 6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси<sup>2</sup>

Дисертација је усмјерена на процјену потенцијалних фактора ризика који могу допринијети развоју атеросклеротских промјена код обољелих од хроничне пародонтопатије. Истраживање је обухватило и до сада недовољно проучене чиниоце. Резултати овог истраживања дају допринос бољем познавању улоге инфламације, нарочито цитокина у повезаности патогенетских механизма хроничне пародонтопатије и атеросклеротских кардиоваскуларних болести. Истраживање такође доприноси медицинској, односно стоматолошкој науци, у смислу стављања акцента на превенцију и правовремену терапију обољења пародонцијума, а самим тим и превенцију развоја кардиоваскуларних болести. Све ово је од изузетног значаја имајући у виду медицинско-економске аспекте болести како за појединца, тако и за друштво у цјелини.

<sup>2</sup> Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе



## 7. Начин презентирања резултата научној јавности<sup>3</sup>

Кандидат мр сц. Ана Цицмил се у дугогодишњем истраживачком раду, као и у оквиру магистарске и докторске дисертације бавила истраживањима из области пародонтологије и оралне медицине, посебно системским импликацијама хроничне пародонтопатије. Дио резултата докторске дисертације презентован је у виду два рада на 2 Међународном конгресу доктора стоматологије одржаном 11-12. октобра 2019. године у Фочи, РС, БиХ. Такође је у припреми рад за објављивање у истакнутом међународном часопису, као и радови за представљање на предстојећим конгресима.

## 8. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ<sup>4</sup>

На основу детаљне анализе докторске дисертације кандидата мр сц. Ане Цицмил под називом "Утицај хроничне пародонтопатије на развој атеросклеротских кардиоваскуларних болести-клиничка, биохемијска и имунолошка студија", Комисија је једногласно закључила да је мр сц. Ана Цицмил изабрала актуелну и оригиналну тему истраживања коју је спровела поштујући све принципе научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати представљају значајан научни допринос. На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији и одобри јавну одбрану докторске дисертације мр сц. Ане Цицмил, којом ће стећи звање доктора стоматолошких наука.

Мјесто: Фоча

Датум: 23.09.2020. год.

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

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

Комисија:

1. Проф. др Саша Чакић, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина,  
Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, предсједник Комисије;

---

2. Проф. др Верица Павлић, ужа научна област Стоматологија, орална хирургија и медицина,  
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, члан Комисије;

---

3. Доц. др Драгана Пухало Сладоје, ужа научна област Медицинска хемија, Медицински  
факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

---

Издвојено мишљење<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издовојено 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)