

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Nau no ve e je na svojoj sednici održanoj 03.11.2014. godine u Beogradu, broj 4600/11, odredilo Komisiju za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Alekse Janovi a pod nazivom „Mikrostrukturalna adaptacija koštanog tkiva facijalnog skeleta na distribuciju okluzalnog optere enja kod osoba sa punim zubnim nizom i njena uloga u nastanku preloma facijalnog skeleta“. Mentor ove doktorske disertacije je prof. dr Marija uri .

Za lanove Komisije su imenovani:

1. Prof. dr Slobodan Nikoli , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu – predsednik komisije
2. Prof. dr Milovan Dimitrijevi , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Nenad Filipovi , Fakultet inženjerskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „Mikrostrukturalna adaptacija koštanog tkiva facijalnog skeleta na distribuciju okluzalnog optere enja kod osoba sa punim zubnim nizom i njena uloga u nastanku preloma facijalnog skeleta“ obuhvata 8 poglavlja: Uvod, Nau ne hipoteze, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Prema pravilima studijskog programa Biologija skeleta, a u skladu sa odgovaraju im pravilnicima Medicinskog fakulteta i Univerziteta u Beogradu, ova disertacija je pisana na engleskom jeziku, a na po etku disertacije je dat prošireni rezime i na engleskom i na srpskom jeziku. Tekst disertacije od Uvoda do kraja ima 94 strane, ilustrovan sa 23 slike, 2 grafikona, i 24 tabele. U poslednjem poglavlju navedeno je 167 referenci koje su koriš ene u ovoj disertaciji.

UVOD - U uvodu je opisana klasi na teorija o na inu prenošenja okluzalnog optere enja kroz kosti srednjeg masiva lica tokom žvakanja duž specifi nih vertikalnih i horizontalnih putanja zvanih “batresi”. Opisane su metode koje su u dosadašnjim istraživanjima koriš ene za ispitivanje mehani kog ponašanja kostiju facijalnog skeleta tokom žvakanja, sa posebnim osvrtom na pretpostavke klasi ne teorije koje su ostale nedovoljno razjašnjene ili neistražene. Pored toga, dat je pregled literature o uticaju razli itog okluzalnog optere enja na mikroarhitekturu kostiju facijalnog skeleta, i o

postojanju regionalnih varijacija u gra i pojedina nih kostiju srednjeg masiva lica koje se dovode u vezu sa razli itom adaptacijom kosti na okluzalno optere enje.

U uvodu su detaljno opisane i Le Fort linije u kostima srednjeg masiva lica koje se tradicionalno smatraju zonama pove ane fragilnosti, odnosno, naj eš im mestima preloma na dejstvo mehani ke sile. Dat je pregled dosadašnje literature u vezi sa uticajem mikroarhitekture kostiju na nastanak preloma na postkranijalnom skeletu, kao i mogu a uloga mikrostrukture kostiju srednjeg masiva lica u nastanku Le Fort preloma.

U poglavlju **NAU NE HIPOTEZE** jasno su formulisane slede e pretpostavke: da i kortikalna i trabekularna kost u estvuju u prenosu okluzalnog optere enja kroz kosti srednjeg masiva lica, da odre eni delovi facijalnog skeleta trpe ve e okluzalno optere enje od drugih, da kortikalna i trabekularna kost pokazuju regionalne varijacije u mikroarhitekturi koje su posledica adaptacije na razli ito okluzalno optere enje tokom žvakanja, i da su frakture srednjeg masiva lica duž Le Fort linija delimi no posledica loše mikroarhitekture kosti u biomehani kom smislu.

Jasno su izloženi konkretni **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**. Sastoje se od kreiranja trodimenzionalnog (3D) kompjuterskog modela lobanje, simulacije griženja i stiskanja zuba, i analize na ina prenošenja napona kroz kortikalni i trabekularni deo kostiju srednjeg masiva lica tokom okluzalnog optere enja. Tako e, kao cilj rada navedeno je i ispitivanje regionalnih razlika u mikroarhitekturi kompaktne i trabekularne kosti srednjeg masiva lica izme u mesta koja trpe razli ito okluzalno optere enje, kao i sa mesta Le Fort preloma.

MATERIJAL I METODI – U ovom poglavlju navedeno je da je istraživanje obavljeno u Laboratoriji za Antropologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u Centru za radiološku dijagnostiku Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u Istraživa ko razvojnom centru za bioinženering (BioIRC) Mašinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu, i u Centru za osteologiju i biomehaniku Univerziteta u Hamburgu. Detaljno je opisana metodologija izrade 3D kompjuterskog modela lobanje i faze žvakanja koje su simulirane na modelu metodom kona nih elemenata. Naveden je na in analize distribucije napona kroz kosti srednjeg masiva lica, i precizno su definisana mesta u kompaktnoj i trabekularnoj kosti u kojima je izmeren intenzitet napona u modelu. Detaljno je opisan na in uzimanja uzoraka kompaktne i trabekularne kosti facijalnog skeleta za mikrostrukturnu analizu, proces snimanja uzoraka na aparatu za mikro-kompjuterizovanu tomografiju (Scanco Medical μ CT 40, Switzerland), i parametri mikroarhitekture kosti koji su analizirani na uzorcima.

U poglavlju **REZULTATI** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

DISKUSIJA je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

ZAKLJU AK – Na osnovu rezultata istraživanja, kandidat je jasno i detaljno naveo glavne zaklju ke iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi ispitivanja.

LITERATURA – Ovo poglavlje sadrži 167 referenci uglavnom iz meunarodnih asopisa. Adekvatno su zastupljene najnovije reference u ovoj oblasti.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da i kompaktna i trabekularna kost prenose okluzalno optereenje kroz kosti srednjeg masiva lica tokom žvakanja. Okluzalne sile u kompaktnoj kosti su se prenosile duž pet od predloženih sedam vertikalnih batresa (parni nosnovili ni, parni jagodi novili ni, i nosna pregrada), i dva od predložena tri horizontalna batresa (eoni, jagodi ni). Tako e je utvr eno da kortikalna kost trpi ve e napone od trabekularne kosti u delu facijalnog skeleta iznad prednjih zuba, dok su u kortikalnoj i trabekularnoj kosti facijalnog skeleta iznad bo nih zuba izmerene sli ne vrednosti napona. Ovaj nalaz ukazuje na to da kortikalna kost u prednjem delu facijalnog skeleta ima važniju ulogu u prenosu okluzalnog optere enja, za razliku od bo ne regije gde su i kortikalna i trabekularna kost uklju ene podjednako u prenos okluzalnog optere enja.

Analizom mikrostrukturnih parametara kosti utvr eno je postojanje regionalnih varijacija u mikroarhitekturi kortikalne i trabekularne kosti srednjeg masiva lica. Kortikalna kost je pokazala sklonost ka ve oj debljini, ve oj gustini, manjoj poroznosti, i ve oj razdvojenosti pora u delovima facijalnog skeleta u kojima su izmereni ve i naponi. Korelativnom analizom nije na ena statisti ki zna ajna veza izme u napona i mikrostrukturnih parametara korteksa. Utvr eno je tako e, da sa porastom debljine korteksa zna ajno rastu njegova gustina i razdvojenost pora, dok se poroznost pove ava na ra un pove anja veli ine pora. Pored toga, mikrostrukturna analiza je pokazala da trabekularna kost ima zna ajno ve u zapreminu i debljinu trabekula u delovima facijalnog skeleta u kome su izmereni ve i naponi u pore enju sa delovima u kojima je napon bio manji. Korelativnom analizom utvr eno je da s porastom napona u trabekularnoj kosti zna ajno raste njena zapremina i gustina trabekula, što bi moglo da se protuma i kao mehanizam mikrostrukturne adaptacije kosti na okluzalno optere enje. Rezultati mikrostrukturne analize kortikalne i trabekularne kosti duž Le Fort linija nisu ukazali na to da je mikroarhitektura kosti na ovim mestima lošija u biomehani kom smislu od drugih delova facijalnog skeleta. Kortikalna kost duž Le Fort linija je pokazala tendenciju ka manjoj debljini i ve oj poroznosti, dok su trabekule bile druga ijeg oblika i me usobno povezanije. Jedino je stepen anizotropije trabekularne kosti bio zna ajno ve i na mestima Le Fort linija. Ovaj nalaz bi mogao da ukaže na to da je trabekularna mreža duž Le Fort linija otpornija na dejstvo mehani kih sila duž pravca u kom je orjentisana ve ina trabekula, koje se podudaraju sa pravcem okluzalnih sila, ali je manje otporna na dejstvo mehani kih sila iz drugih pravaca.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Relativno mali broj radova je ispitivao na in prenošenja okluzalnog optere enja kroz kosti srednjeg masiva lica u osoba sa punim zubnim nizom primenom metode kona nih elemenata. Za razliku od prethodnih studija u kojima su koriš eni

pojednostavljeni 3D modeli lobanje sastavljeni samo od kompaktne kosti (Gross i sar., 2001; Prado i sar., 2012; Prado i sar., 2013), u ovoj disertaciji je napravljen kompleksniji model kojim je realnije predstavljena morfologija i struktura facijalnog skeleta. Na in prenošenja napona kroz kompaktnu kost je bio sli an rezultatima prethodnih studija (Gross i sar., 2001; Prado i sar., 2012; Prado i sar., 2013), ali su intenziteti napona bili niži. Razlike u intenzitetu napona koje su uo ene u korteksu facijalnog skeleta iznad prednjih i bo nih zuba su u skladu sa rezultatima autora Endo (1965), koji je izmerio zna ajno manje deformacije korteksa u bo noj regiji tokom optere enja zuba. Pored toga, u ovoj disertaciji je pokazano da i trabekularna kost facijalnog skeleta u estvuje u prenosu okluzalnog optere enja.

Nekoliko studija u prethodnoj deceniji je ukazalo na postojanje regionalnih varijacija strukture korteksa u pojedina nim kostima facijalnog skeleta kod ljudi sa punim zubnim nizom (Peterson i Dechow, 2003; Peterson i sar., 2006; Park i sar., 2008). Nedavne studije ukazuju i na to da promene u intenzitetu i/ili distribuciji okluzalnog optere enja mogu da dovedu do zna ajnih promena mikroarhitekture kostiju vilica kod životinja (Bresin i sar., 1999; Mavropoulos i sar., 2004, 2005; Tanaka i sar., 2007; Odman i sar., 2008; Kingsmill i sar., 2010). Me utim, do sada nije ispitivana veza izme u mikroarhitekture kostiju facijalnog skeleta i okluzalnog optere enja kod ljudi. U ovoj disertaciji je pokazano da regionalne varijacije u mikroarhitekturi postoje i u kortikalnoj i u trabekularnoj kosti, i da su one posledica adaptacije na razli ito okluzalno optere enje. Mikrostrukturne varijacije kostiju srednjeg masiva lica su bile sli ne onima koje su zabeležene na kostima postkranijalnog skeleta kao posledica razli itog mehani kog optere enja (Stein i sar., 1999; Thomas i sar 2006; Lambers i sar., 2013; Milovanovic i sar., 2014).

Brojne studije su pokazale da regionalne varijacije mikroarhitekture kosti imaju važnu ulogu u nastanku preloma kostiju postkranijalnog skeleta na tipi nim mestima (Burr i sar., 1997; Ciarelli i sar., 2000; Legrand i sar., 2000; Homminga i sar., 2002; Robling i sar., 2002; Warden i sar., 2005; Ruff i sar., 2006; Stauber i Müller, 2006; Hulme i sar., 2007; Djuric i sar., 2010; Wegrzyn i sar., 2010; Milovanovic i sar., 2012). Iako se Le Fort linije tradicionalno smatraju naj eš im mestima preloma facijalnog skeleta, u ovoj disertaciji je po prvi put ispitivana strukturna osnova pove ane fragilnosti kosti na ovim mestima. Za razliku od postkranijalnog dela skeleta, rezultati ove disertacije ukazuju da mikroarhitektura facijalnih kostiju najverovatnije nema ulogu u nastanku Le Fort preloma.

D. Objavljeni rezultati koji ine deo disertacije

O nau nom kvalitetu ove doktorske disertacije govore 2 publikovana rada u me unarodnim asopisima kategorije M21 i M22. Preliminarni rezultati su prikazani na me unarodnom nau nom skupu Evropskog udruženja za kalcifikovana tkiva (European Calcified Tissue Society) 2013. godine, na kome je kandidat nagra en za poster prezentaciju.

Radovi štampani u celini u časopisima indeksiranim u Journal Citation Report listi (M20)

1. **Janovic A**, Milovanovic P, Saveljic I, Nikolic D, Hahn M, Rakocevic Z, Filipovic N, Amling M, Busse B, Djuric M. Microstructural properties of the mid-facial bones in relation to the distribution of occlusal loading. *Bone* 2014; 68: 108–114.
IF 4,461 M21
2. **Janovic A**, Saveljic I, Vukicevic A, Nikolic D, Rakocevic Z, Jovicic G, Filipovic N, Djuric M. Occlusal load distribution through the cortical and trabecular bone of the human mid-facial skeleton in the natural dentition: a three-dimensional finite element study. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 2015; 197: 16–23.
IF 2,075 M22

Radovi štampani u obliku izvoda sa međunarodnog skupa (M34):

1. **Janovic A**, Milovanovic P, Saveljic I, Nikolic D, Hahn M, Busse B, Rakocevic Z, Filipovic N, Amling M, Djuric M. Microstructural adaptation of bone tissue of the facial skeleton to the distribution of occlusal load under physiological conditions. *European Calcified Tissue Society Conference ECTS 2013; Bone Abstracts Vol. 1, PP51, Lisbon 2013.*
***Nagrada za poster prezentaciju na sesiji Bone biomechanics and quality**

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)

Rezultati doktorske disertacije dr. Alekse Janovića u potpunosti odgovaraju predloženim ciljevima rada, koji su u skladu sa savremenim trendovima istraživanja u oblasti biologije skeleta. Ova studija predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju na ina prenošenja okluzalnog opterećenja kroz kortikalni i trabekularni deo kostiju srednjeg masiva lica kod osoba sa punim zubnim nizom. Činjenica da su regionalne varijacije mikroarhitekture kostiju facijalnog skeleta posledica različitog okluzalnog opterećenja doprinosi produbljivanju bazičnog anatomskog znanja o odnosu između funkcije i strukture, a može biti od koristi i u klinici koja praktički za adekvatno planiranje lečenja različitih vrsta krezubosti i ortodontskih nepravilnosti.

Ova doktorska disertacija je aktuelna, zasnovana na originalnoj i relevantnoj ideji, dobro odabranoj i savremenoj metodologiji, originalnim i detaljno analiziranim rezultatima, kao i jasnoj diskusiji dobijenih podataka, i daje značajan doprinos naučnoj oblasti biologije skeleta. O naučnom kvalitetu doktorske disertacije govore 2 publikovana rada u međunarodnim časopisima kategorije M21 i M22. Po svom sadržaju i formi ova disertacija ispunjava sve kriterijume dobro napisanog dokorskog rada, te Komisija jednoglasno predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta da prihvati doktorsku disertaciju dr. Alekse Janovića, i da odobri javnu odbranu.

U Beogradu, 16.12.2014. godine

MENTOR

Prof. dr Marija uri

LANOVI KOMISIJE

1. Prof. dr Slobodan Nikoli ,
predsednik komisije

2. Prof. dr Milovan Dimitrijevi

3. Prof. dr Nenad Filipovi
