

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije:

INFLAMATORNI ODGOVOR PREVREMENO POROĐENIH ŽENA SA INFLAMATORNIM BOLESTIMA PARODONCIJUMA

Kandidat: Dr. Ljubinka Nikolić mr sci med

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05. 2018. godine, odlukom broj:5940/16-ЉH, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije “Inflamatorni odgovor prevremeno porođenih žena sa inflamatornim bolestima parodonticijuma” kandidata dr. Ljubinke Nikolić, u sastavu:

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. dr Snežana Plešinac , ginekolog akušer | Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu |
| 2. Prof. dr Saša Janković, spec. parodontologije i oralne medicine | Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu |
| 3. Prof. dr Ana Pucar, spec. parodontologije i oralne medicine | Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu |

Mentor: Prof. dr Darko Plećaš, ginekolog akušer Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor: Prof. dr Saša Čakić, spec. parodontologije i oralne medicine Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) prikaz sadržaja diktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Ljubinke Nikolić napisana je na ukupno 99 strana. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela, jedanaest grafikona, šest slika i dve sheme. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji. Disertacija je podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura.

U **uvodu** je definisan prevremeni porođaj i navedeni su glavni uzroci prevremenog porođaja. Takođe su opisane inflamatorne bolesti parodonticijuma i na koji način parodontopatija utiče na procese u organizmu i na tok trudnoće. Pored toga opisan je sekretorni status, uloga sekretovanih krvnogrupnih antigena u održavanju homeostaze usne duplje, uloga salive infekciji, u parodontopatiji i zaštiti organizma od infekcije.

Takođe, je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja u ulozi sekretorstva u sistemskim bolestima i inflamatornim oboljenjima parodonticijuma kao i o ulozi sekretorstva u fiziološkim procesima u organizmu čoveka.

U radu su **ciljevi** definisani na sledeći način:

- ispitivanje zastupljenosti periodontitisa u grupi prevremeno porođenih žena i žena porođenih u terminu,
- ispitivanje sekretornog statusa i zastupljenosti non-sekretora i sekretora u obe grupe ispitivanih porodilja
- određivanje nivoa inflamatornih medijatora (IL1-beta, IL-6, TNF-alfa i PGE2, CRP) u plazmi i salivi
- ispitivanje korelacija nivoa inflamatornih medijatora kod žena sa prevremenim porođajem i kontrolne grupe

U poglavlju **material i metode** navedeno je da se radi o studiji koja je sprovedena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCS. Detaljno je opisan izbor pacijenata, kriterijumi za uključenje kao i kriterijumi za isključenje iz studije.

Za potrebe istraživanja osim 56 prevremeno porođenih žena uključen je isti broj žena porođenih u terminu. Istraživanje je podrazumevalo periodontalno ispitivanje i zorkovanje krvi i salive do 48 časova nakon porođaja. Uzorkovanje krvi i salive za određivanje markera inflamacije vršeno je neposredno pre periodontalnog ispitivanja. Takođe, detaljno su opisani laboratorijski postupci obrade uzoraka i određivanja sekretornog statusa pacijenata kao i postupci obrade i određivanje koncentracije inflamatornih citokina. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Etičkog komiteta KCS. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključnja u studiju.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno uz uporedni prikaz podataka drugih istraživanja sa podacima iz doktorske disertacije

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 213 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prevremani porođaj je vodeći uzrok perinatalnog morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi. Veliki naponi se ulažu u njegov skrining i prevenciju.

Rezultati doktorske disertacije ukazuju da na učestalost prevremenog porođaja imaju uticaj inflamatorne bolesti parodonticijuma i sekretorni status. Analiza prevremenog porođaja i stanje parodonticijuma i upoređivanje sa kontrolnom grupom žena porođenih u terminu vršeno je na osnovu koncentracija u plazmi i salivi sledećih medijatora inflamacije: IL1-beta, IL6, ZNF-alfa, PGE2 i CRP. Vrednosti markera inflamacije u salivi i plazmi su veće u grupi prevremeno porođenih žena u odnosu na kontrolnu grupu. U svim ispitivanim uzorcima vrednosti inflamatornih markera su nekoliko

puta veći u salivi nego u plazmi. Najveću razliku u koncentraciji pokazuje IL1-beta. Naime, vrednosti IL1-beta su

najviše u grupi prevremeno porođenih žena non-sekretora sa periodontitisom. U odnosu na krvne grupe markeri inflamacije ne pokazuju statistički značajnu razliku osim IL1-beta koji pokazuje najniže vrednosti u nultoj krvnoj grupi.

Doktorska teza daje doprinos detekciji faktora rizika, ukazuje na preventivne mere koje bi mogle da smanje incidencu prevremenog porođaja, podstiče timski rad kao i individualni pristup svakom pacijentu, što svakako poboljšava ishod trudnoće.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, kod nas, ispitivanja prevremenog porođaja nisu vezivana zasekretorni status trudnice/porodilje. Takođe, malo je radova o povezanosti parodontopatije i prevremenog porođaja. Zastupljenost periodontitisa ju u ispitivanoj grupi bila 66.1% kod prevremeno porođenih žena a 12.5% kod žena porođenih u terminu dok je u rezultatima Dortbudaka i saradnika periodontitis dijagnostikovao kod 83% prevremeno porođenih a u 20% žena porođenih u terminu. Prema rezultatima ove studije žene sa periodontitisom su 13 puta u većem riziku da se porode prevremeno u odnosu na žene bez periodontitisa. Trudnice non-sekretori su u ovoj studiji, 3.6 puta u većem riziku da obole od periodontitisa u odnosu na trudnice sekrete. Zastupljenost muškog pola, u studiji, je veća u grupi prevremeno porođenih žena tako da je odnos dečaka i devojčica 1.333 slično kao u radovima YiHao Wenga i saradnika gde je taj odnos 1.332. U skladu sa literaturnim podacima u ovom istraživanju su nivoi IL1-beta, IL6, TNF-alfa i PGE2 viši u grupi prevremeno porođenih žena (Helmer 2002, Stadelmann 2015), a prema radovima Kedzierska-Markowicz i saradnika nivo IL1-beta je nezavisni predictor prevremenog porođaja.

Rezultati ove studije ukazuju da parodontopatija i povišeni markeri inflamacije ukazuju na rizik od prevremenog porođaja. Pored toga, rezultati ove studije, kao i istraživanja drugih autora, ukazuju da je saliva pogodna za laboratorijsko ispitivanje jer je uzorkovanje neinvazivno i predstavlja lako dostupan biološki materijal. Sekretorni status, u mnogim radovima, ukazuje na bolje preživljavanje prevremeno rođenih i zaštitu od nekrotizirajućeg enterokolitisa ukoliko se hrane mlekom majki sekretora (Lewis ZT 2015). Pored toga sekretorni status majke utiče na intrauterinu selekciju embriona u procedurama asistirane reprodukcije (Gloria-Bottini F 2011). Ispitivanje stanja parodonticijuma ne zahteva opremu visoke tehnologije i literaturni podaci ukazuju da lečenje parodontopatije utiče na smanjenje stope prevremenog porođaja a nivo markera inflamacije može ukazati na rizik od prevremenog porođaja (Zhumakanova 2016).

Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Nikolić L, Čakić S, Perunović P, Čolak E, Kotur-Stevuljević J, Janković S, Đurić M, Plećaš D. Salivary and plasma inflammatory mediators and secretory status in preterm delivery women with periodontitis – a cross sectional study, *Vojnosanitetski pregl*, mart 2020; 77(03). <https://doi.org/10.2298/VSP171106066N>, 2018 OnLine-First April (00): 66-66

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. doi: 10.1902/jop.2015.150364.

OČEKIVANI REZULTATI:

- Rezultati istraživanja doktorske disertacije su očekivani i ukazuju da su:
- Kod žena sa prevremenim porođajem znatno češće zastupljena inflamatorna oboljenja parodonticijuma
- Kod žena sa prevremenim porođajem je znatno češće zastupljen muški pol novorođenčeta
- Kod žena sa prevremenim porođajem su viši markeri inflamacije u salivi i krvi
- Kod porodilja non-sekretora je češće zastupljen periodontitis
- Kod porodilja non-sekretora sa periodontitisom je najviši nivo markera inflamacije

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje naučnog doprinosa)

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, članovi komisije smatraju da je tema doktorske disertacije **“Inflamatorni odgovor prevremeno rođenih žena sa inflamatornim bolestima parodonticijuma”** kandidata dr Ljubinke Nikolić značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na prevremeni porođaj, sekretorni status i inflamatorne bolesti parodonticijuma. Ovaj rad, kao prvi u našoj populaciji, doprinosi razumevanju uticaja parodontopatije i sekretornog statusa na prevremeni porođaj. Rezultati ove studije ukazuju da je periodontitis znatno više zastupljen kod žena sa prevremenim porođajem i predstavlja faktor rizika za njegov razvoj. Takođe, među ženama non-sekretorima periodontitis je bio znatno češće zastupljen i nivoi markera inflamacije su bili znatno viši u odnosu na ostale grupe. Ovi rezultati ukazuju na dostupnu neinvazivnu dijagnostičku mogućnost testiranjem salive i na opravdanost preventivnog lečenja periodontitisa kod gravidnih žena u cilju smanjenja incidence prevremenog porođaja i komplikacija koje iz njega proističu.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Ljubinke Nikolić, ali i mentora, prof. dr Darka Plećaša i komentora Prof. dr Saše Čakića, kao i aktuelnost teme, predstavljaju realnu osnovu da je istraživanje izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da se kandidatu dr Ljubinki Nikolić prihvati doktorska disertacija i odobri njena javna odbrana radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 20. 06. 2018. Godine

Komisija:

1. Prof. dr Snežana Plešinac - predsednik

2. Prof. dr Saša Janković

3. Prof. dr Ana Pucar

Mentor:

Prof. dr Darko Plećaš

Komentor:

Prof. dr Saša Čakić