



IZVJEŠTAJ
o ocjeni urađene doktorske disertacije

I PODACI O KOMISIJI

Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na sjednici održanoj 14.10.2020. godine, donijelo je odluku broj: 18/3.782/2020 o imenovanju komisije za ocjenu i odbranu urađene doktorske disertacije mr sc. Tijane Adamović pod nazivom "*Nanočestice zlata u sastavu polimetilmetakrilatnih proteza kao preventivna mjera od nastanka oralnih infekcija*".

Imenovana je komisija u sledećem sastavu:

1. Predsjednik:

Prof dr. Miloš Hadži-Mihailović

Zvanje: vanredni profesor

Uža naučna oblast: Parodontologija i oralna medicina

Institucija: Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

2. Član:

Prof dr. Rebeka Rudolf

Zvanje: vanredni profesor

Uža naučna oblast: Materijali

Institucija: Mašinski fakultet, Univerzitet u Mariboru

3. Član:

Prof dr. Nataša Trtić

Zvanje: vanredni profesor

Uža naučna oblast: Parodontologija i oralna medicina

Institucija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

4. Član:

Prof dr. Valentina Veselinović

Zvanje: vanredni profesor

Uža naučna oblast: Stomatološka protetika

Institucija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

5. Član:

Doc dr. Saša Marin

Zvanje: docent

Uža naučna oblast: Oralna hirurgija

Institucija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

6. Rezervni član:

Doc dr. Željka Kojić

Zvanje: docent

Uža naučna oblast: Parodontologija i oralna medicina

Institucija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Nakon detaljnog pregleda urađene doktorske disertacije kandidata mr sc. Tijane Adamović članovi Komisije podnose Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci sledeći izvještaj:

II PODACI O KANDIDATU

Tijana (Slobodan) Adamović

Rođena 09.07.1983. godine u Banjoj Luci, Bosna i Hercegovina. Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Studijski program stomatologija kandidat je završio u novembru 2009.godine sa prosječnom ocjenom 8.94 kao "student generacije" te stekao zvanje doktora stomatologije.

Doktorske studije je upisala 2011. godine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu

U zvanje asistenta na Katedri za parodontologiju i oralnu medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci je izabrana 2011. godine, a u zvanje višeg asistenta 2016. godine.

Specijalistički ispit iz bolesti usta je položila 2015. godine i time stekla zvanje specijaliste bolesti usta.

Učestvovala je na brojnim naučnim i stručnim skupovima i autor je nekoliko naučnih radova.

III UVODNI DIO OCJENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Naslov doktorske disertacije mr sc. Tijane Adamović je "**Nanočestice zlata u sastavu polimetilmetakrilatnih proteza kao preventivna mjera od nastanka oralnih infekcija**".

Tema doktorske disertacije je prihvaćena od strane Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci odlukom broj: 18/3.331/2019 od 25.04.2019. godine. Senat Univerziteta u Banjoj Luci odlukom broj: 02/04-3.1142-38/19 od 30.05.2019. godine dao je saglasnost na Izvještaj o ocjeni uslova i podobnosti teme za izradu doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci kandidata mr sc. Tijane Adamović pod nazivom

"Nanočestice zlata u sastavu polimetilmetakrilatnih proteza kao preventivna mjera od nastanka oralnih infekcija".

Sadržaj doktorske disertacije je izložen u sledećim poglavljima:

- 1) Uvod (str. 1-25)
- 2) Hipoteza (str. 25-26)
- 3) Ciljevi istraživanja (str. 26-27)
- 4) Materijal i metod rada (str. 27-44)
- 5) Rezultati istraživanja (str. 44-72)
- 6) Diskusija (str. 72-93)
- 7) Zaključak (str. 93-95)
- 8) Literatura (str. 95-110)

Doktorska disertacija je napisana latiničnim pismom, fontom *Times New Roman*, veličina 12. Disertacija je napisana na ukupno 110 stranica, formata A4. Na početku disertacije nalazi se 10 strana koje nisu numerisane, a odnose se na naslov disertacije, rezime (na srpskom i na engleskom jeziku), predgovor, skraćenice i na sadržaj doktorske disertacije. Disertacija sadrži 25 slika, 32 tabele i 1 grafikon. Ukupan fond korištene literature čini 176 literarna izvora.

U **prvoj cjelini** (str. 1-25) istaknut je razlog zbog koga je ovo istraživanje sprovedeno, konstantna nastojanja naučnih istraživanja da se otkriju novi biomaterijali koji će uz posjedovanje dobrih mehaničkih, fizikalnih, antimikrobnih svojstava i biokompatibilnosti prevazići uočene nedostatke postojećih. Ukratko je predstavljen predmet istraživanja i istaknut značaj mehaničkih, fizikalnih, antimikrobnih osobina i biokompatibilnosti materijala, te opisani testovi kojima se navedene osobine procjenjuje. Ukazano je na značaj nanočestica zlata od njihovog pojavljivanja pa do danas, prednosti ovih nanočestica i primjenu u medicini i različitim oblastima stomatologije.

Takođe, istaknut je značaj antimikrobnog djelovanja nanočestica zlata i mogućnost njihove primjene u prevenciji nastanka proteznog stomatitisa.

U **drugoj cjelini** (str. 25-26) predstavljena je hipoteza sprovedenog istraživanja koja ukazuje da je sinteza novog kompozita PMMA za izradu baze proteze obogaćenog sa nanočesticama zlata konvencionalnom toplotnom polimerizacijom moguća te da novi kompozit ima bolje mehaničke i antimikrobne osobine i da bi mogao imati pozitivan efekat u prevenciji oralnih infekcija i alergijskih reakcija.

Ciljevi istraživanja su dati u **trećoj cjelini** (str. 26-27). Ciljevi istraživanja su precizno postavljeni kako bi se ispitala mehanička, fizikalna, antimikrobna svojstva i biokompatibilnost novog kompozita PMMA za izradu baze proteze obogaćenog sa nanočesticama zlata u in vitro uslovima.

U **četvrtoj cjelini** (str.27-44) predstavljena je osnovna metodologija istraživanja. U okviru ovog dijela detaljno je opisan proces sinteze novog kompozita PMMA za izradu baze proteze obogaćenog sa nanočesticama zlata, primijenjeni testovi pri ispitivanju mehaničkih, fizikalnih, antimikrobnih osobina materijala i biokompatibilnosti, korišteni materijal i detaljna metodologija rada tokom istraživanja.

Rezultati istraživanja i testiranje hipoteze čine sadržaj **pete cjeline** (str. 44-72). U okviru ovog dijela disertacije, sistematično su prikazani rezultati po fazama istraživanja. Detaljno su prikazani rezultati ispitivanja mehaničkih, fizikalnih, antimikrobnih osobina materijala i biokompatibilnosti novog kompozita PMMA za izradu baze proteze obogaćenog sa nanočesticama zlata.

Šesta cjelina u ovoj doktorskoj disertaciji (str. 72-93) predstavljena je diskusijom dobijenih rezultata istraživanja i njihovom komparacijom sa već postojećim sličnim istraživanjima u ovoj naučnoj oblasti. Predstavljene su i obrazloženi doprinosi ovog rada u prevenciji nastanka oralnih oboljenja.

U **sedmoj cjelini** (str. 93-95) ove disertacije, kandidatkinja je na jasan i sistematičan način predstavila sintezu saznanja i naučnih činjenica iznesenih u okviru disertacije, dobijenih na osnovu rezultata istraživanja i testiranja hipoteze.

Osma cjelina (str. 95-110) ove disertacije predstavlja spisak korištene literature u okviru sprovedenog istraživanja, a u okviru izrade ove disertacije.

IV UVOD I PREGLED LITERATURE

IV 1. Razlog zbog kojeg je istraživanje preduzeto, problem, predmet, ciljevi i hipoteza istraživanja

U okviru uvoda i pregleda literature jasno su i logičkim redoslijedom opisani osnovni pojmovi o **problemu** koji se istražuje, počev od pojave nanomaterijala i nanočestica zlata i njihove upotrebe u stomatologiji pa sve do razloga nastanka proteznog stomatitisa te značaja mehaničkih, fizikalnih, antimikrobnih osobina i biokompatibilnosti, materijala koji se koristi za izradu zubnih proteza što predstavlja **predmet** ovog **istraživanja**. S obzirom na sve veću primjenu nanomaterijala u stomatologiji, neophodno je tragati za visoko biokompatibilnim "pametnim" materijalima koji se mogu prilagoditi patološkim uslovima u oralnoj sredini i djelovati u skladu s tim i koji će pomoći u prevenciji nastanka oralnih oboljenja (proteznog stomatitisa), što predstavlja i **razlog** zbog kojeg je istraživanje preduzeto. Kandidatkinja je kroz rad potvrdila da novi kompozit PMMA za izradu baze proteze obogaćenog sa nanočesticama zlata ima odlične mehaničke, fizikalne i antimikrobne osobine i biokompatibilan je.

Osnovni cilj istraživanja je bio:

Ispitati mogućnosti korištenja nanočestica zlata proizvedenih ultrazvučnom sprej pirolizom u stomatologiji kroz razvoj biokompatibilnog akrilatnog kompozita sa poboljšanim svojstvima kako bi se smanjila ili eliminisala upala oralne sluznice koja je česta kod osoba koje koriste mobilne zubne proteze. Sprečavanje adheriranja bakterijskih i gljivičnih kolonija na površinu protetske nadoknade, dalo bi značajan doprinos tehnološkom razvoju nove generacije visoko biokompatibilnih "pametnih" materijala koji se mogu prilagoditi patološkim uslovima u oralnoj sredini i djelovati u skladu s tim.

Bliži ciljevi istraživanja su bili:

1. Ispitivanje mehaničkih karakteristika kompozita topopolimerizujućeg PMMA obogaćenog sa AuNPs
2. Ispitivanje toplotne provodljivosti kompozita topopolimerizujućeg PMMA obogaćenog sa AuNPs u poređenju sa klasičnim topopolimerizujućim PMMA
3. Ispitivanje antimikrobnog dejstva kompozita toplotnopolimerizirajućeg PMMA za bazu proteze obogaćenog sa AuNPs na bakterije *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* u in vitro uslovima
4. Ispitivanje antimikrobnog dejstva kompozita toplotnopolimerizirajućeg PMMA za bazu proteze obogaćenog sa AuNPs na gljivicu *Candida albicans* u in vitro uslovima

5. Ispitati postoji li razlika u formiranju biofilma *Candida-e albicans* između kompozita toplopolimerizujućeg PMMA obogaćenog sa AuNPs i klasičnog toplopolimerizujućeg PMMA
6. Ispitivanje biokompatibilnosti kompozita toplopolimerizujućeg PMMA obogaćenog sa AuNPs i klasičnog toplopolimerizujućeg PMMA

Na osnovu problema, predmeta i ciljeva istraživanja, kao i rezultata prethodnih sličnih istraživanja, postavljena je **hipoteza istraživanja** koja glasi:

1. Sinteza novog kompozita PMMA za izradu baze proteze obogaćenog sa AuNPs konvencionalnom toplotnom polimerizacijom je moguća.
2. Novi kompozit PMMA/AuNPs ima bolje mehaničke i antimikrobne osobine u poređenju sa konvencionalno toplotno polimerizovanim PMMA.
3. Step adheiranja mikroorganizama će biti manji kod novog kompozita PMMA obogaćenog sa AuNPs u poređenju sa konvencionalno toplotno polimerizovanim PMMA.
4. Ovaj koncept bi mogao imati pozitivan efekat u prevenciji oralnih infekcija i alergijskih reakcija.

IV 2. Pregled prethodnih istraživanja

Pregled relevantne literature daje širu sliku teme doktorske disertacije. Upotrebu nekog stomatološkog materijala u kliničkoj praksi, dobrim dijelom diktiraju njegove mehaničke, fizikalne, antimikrobne osobine i biokompatibilnost. Od mehaničkih i fizikalnih osobina najbitnije su: savojna čvrstoća, modul elastičnosti, mikrotvrdoća, gustina, toplota provodljivost i boja. Zbog jako velike učestalosti proteznog stomatitisa kod pacijenata koji koriste proteze takođe je značajno da materijal koji se koristi u izradi stomatoloških proteza posjeduje i antimikrobna svojstva i da je biokompatibilan. U okviru početnog dijela pregleda literature prikazane su relevantne i aktuelne reference koje ukazuju na značaj nanomaterijala u medicini i stomatologiji, naročito nanočestica zlata. Takođe je istaknut značaj nanokompozita koji se koristi za izradu zubnih proteza PMMA obogaćenog sa nanočesticama.

Polimerni nanokompoziti se definišu kao materijali čija je glavna komponenta polimer, a manja komponenta mora imati jednu dimenziju ispod 100 nm. Nanokompoziti su postali aktivno polje studija zbog velikih promjena svojstava koja nastaju sa vrlo malim dodavanjem nanofilera, generalno manje od 5.0 % težine materijala. Metal-PMMA nanokompozit je tipičan primjer korištenja metalnih nanočestica kao dodatka polimernom matriksu i dokazano je da ova kombinacija poboljšava mehanička i/ili antimikrobna svojstva polimera [1]. Zlato je metal otkriven u Bugarskoj još prije pet hiljada godina i jedan je od prvih metala koje su otkrili ljudi [2, 3]. Nanočestice zlata (AuNPs) korišćene su još od davnih vremena, kada je slučajno došlo do njihove sinteze u antičko doba, u 5. i 4. vijeku prije nove ere (p.n.e.) i započela njihova upotreba za bojenje stakla i keramike [4]. Uprkos vijekovima staroj istoriji, " revolucija u imunohemiji " vezana za upotrebu AuNPs u biološkim istraživanjima, se desila 1971. godine, kada su britanski istraživači W. P. Faulk i G. M. Taylor objavili članak pod naslovom „An immunocolloid method for the electron microscope“ [2, 3]. Mehanizam njihovog antimikrobnog djelovanja je višestruk. Ove nanočestice snažno inhibiraju formiranje patogenog biofilma *Candida-e albicans* i *Pseudomonas aeruginosa* i blokiraju invaziju na ćelije zubne pulpe iako ne pokazuju direktan toksičan efekat na ćeliju patogena. Osim toga, primjećeno je da se AuNPs snažno udružuju sa patogenim ćelijama i zajedno sa njima utiču inhibitorno na formiranje biofilma [5].

Polimetilmetakrilat je najrasprostranjeniji materijal za izradu baze mobilnih proteza [6, 7]. Čitav je niz poželjnih svojstava koja bi trebao posjedovati dobar materijal za izradu baze proteze. PMMA ispunjava skoro sve zahtjeve od jednog dobrog materijala zbog svojih povoljnih radnih svojstava, lakoće izrade, niske cijene, male težine, dobrog podudaranja u boji i zadovoljavajuće estetike [8, 9]. Međutim, on se ne smatra idealnim materijalom zbog nedovoljnih fizikalnih i mehaničkih svojstava i visokog stepena adheiranja biofilma na njegovoj površini [10].

Poželjna mehanička svojstva su:

- visok modul elastičnosti, kako bi protezna baza mogla biti vrlo tanka, a pri

tome i postojanog oblika,

- proteza se ne bi smjela deformirati uslijed učestalog naprezanja,
- treba biti dobre čvrstoće,
- mora imati dobru udarnu čvrstoću, tj. ne smije se slomiti pri slučajnom padu proteze ili naglim udarcima pri saobraćajnim nesrećama, u sportu i sl.
- treba imati dobru zamornu čvrstoću, tj. ne smije se slomiti zbog učestalog naprezanja baze proteze pri funkciji stomatognatog sistema,
- treba biti dovoljno rezilijentan,
- treba biti dovoljno tvrd, tj. otporan na habanje, kako bi se dobro polirao i zadržao sjaj i glatkoću, što je važno zbog estetskih i higijenskih razloga

Materijal treba imati i dobra fizička svojstva:

- visoku toplotnu provodljivost,
- specifična težina materijala treba biti niska, tj. proteza što lakša, što bi išlo u prilog retenciji gornje proteze zbog manje gravitacione sile,
- staklište, tj. temperatura omekšanja polimera treba biti viša od temperature pića i hrane, kako se protezna baza ne bi pri upotrebi smekšala i deformirala,
- materijal mora biti dimenzionalno stabilan, tj. ne smije se skupljati, širiti i savijati, ni pri izradi proteze niti u ustima pri korištenju proteze,

Materijal takođe mora imati zadovoljavajuća estetska svojstva zbog imitiranja boje oralnih tkiva [11].

Biofilm koji se formira na površini proteze zajedno sa izmjenjenom oralnom mikroflorom dovodi do iritacije tkiva i lokalnog nastanka proteznog stomatitisa [9]. Protezni stomatitis se definiše kao hronični inflamatorni proces koji zahvata sluzokožu nepca, koja je pokrivena mobilno totalnom ili parcijalnom zubnom protezom. U istraživanju zasnovanom na populaciji nasumično odabranih pacijenata sa mobilnim protezama, srednja prevalencija proteznog stomatitisa bila je 50 %, pri čemu su žene češće pogođene od muškaraca [12]. Farmaceutska sredstva za oralnu dezinfekciju, iako mogu biti efektivna protiv mikroorganizama u biofilmu, imaju kratkotrajno dejstvo, a nusproizvodi raspadanja mogu djelovati toksično na oralnu mukozu i okolna tkiva. Brojne studije su predlagale metode dezinfekcije proteze, kao što je izlaganje mikrotalasnoj energiji i ultrazvučno čišćenje. Međutim, nemoguće je u potpunosti ukloniti mikroorganizme sa prethodno inficirane proteze, što rezultuje u rekontaminaciji oralne mukoze i recidivu oralne infekcije. Primjena antimikrobnih nanočestica u inhibiciji kliničkih patogena je zanimljiva i uzbudljiva oblast, s obzirom na njihove specifične prednosti, uključujući nižu akutnu toksičnost, smanjeni štetni efekat i sposobnost prevazilaženja otpornosti patogena [13]. Posljednjih godina predloženo je da se izvrši strukturna modifikacija stomatoloških materijala sa nanočesticama koje ispoljavaju antimikrobno djelovanje protiv rezistentnih sojeva bakterija i gljivica i da ti materijali služe kao savremena alternativa antibioticima [5, 14].

Russo i saradnici su u sklopu svog istraživanja dodavali AuNPs u koncentraciji od 0.25 %, 0.5 %, 1 % težine PMMA košanog cementa koji se koristi za izradu proteza zglobova i pratili njegova mehanička i antibakterijska svojstva. Oni su došli do zaključka da dodavanje AuNPs u koncentraciji od 1% težine dovodi do smanjenog adheriranja biofilma na protezi i promjene odnosa između živih i mrtvih bakterija po jedinici posmatranja. Žive bakterijske ćelije smanjene su do 54 % i 56 % za meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas*, u odnosu na kontrolni uzorak. Takođe su došli do zaključka da dodavanjem 0.25 % po težini AuNPs poboljšava mehanička svojstva materijala bez ispoljavanja negativnih svojstava [15].

Turski naučnici Morsy i sar. su u sklopu svoje studije dodavali AuNPs (sintetisane hemijskim redukcionim metodom) u samopolimerizirajući PMMA i ispitali toplotnu provodljivost i modul elastičnosti. Došli su do zaključka da dodavanjem AuNPs u PMMA skoro uduplava toplotna provodljivost i modul elastičnosti novog materijala [16].

Nam Ki je u toku istraživanja dodavao AuNPs (sintetisane hemijskim redukcionim metodom) u koncentraciji od 0, 10, 50, 100, 200 ppm u toplotnopolimerizirajući PMMA (Vertex[®], Vertex Dental B.V, Netherlands). Pratio je adheriranje biofilma *Candida-e albicans* na uzorcima

materijala PMMA/Au sa različitim koncentracijama AuNPs i zaključio da AuNPs u akrilatu dovode do smanjenog adheriranja biofilma gljivice *Candida-e albicans* na protezi.

AuNPs predstavljaju dio nove tehnologije koja može imati značajnu upotrebu u savremenoj stomatologiji. Jedne od najvažnijih polja primjene ovih čestica u stomatologiji je modifikacija gradivnih materijala u smislu postizanja višeg stepena biokompatibilnosti i antiinflamatornog i antiinfektivnog dejstva na mikroorganizme usne duplje [17]. Dodavanjem novih materijala u PMMA poboljšala bi se ne samo mehanička svojstva materijala nego bi takav materijal imao i antimikrobno djelovanje.

Poboljšavanje mehaničkih svojstava PMMA ima dvije važne svrhe na protezi. Osnovna svrha je poboljšanje snage materijala i sprečavanje fraktura. Druga svrha je poboljšanje krutosti i sprečavanje resorpcije grebena i preopterećenja preostalih zuba ili struktura [10].

Uspješan antimikrobni materijal bi trebalo da predstavlja značajan napredak u prevenciji patologije i poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa protetskim nadoknadama što predstavlja napredak sa velikom kliničkom relevantnošću [18].

Literatura citirana u IV 2.

[1] Grumezescu AM. Nanobiomaterials in dentistry: Applications of nanobiomaterials / edited by Alexandru Grumezescu. Norwich: William Andrew; 2016.

[2] Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chem Soc Rev.* 2009;38(6):1759–82.

[3] Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.* 2012;41(6):2256–82.

[4] Bogdanovic U. Sinteza, karakterizacija i primena nanočestica bakra i zlata i njihovih kompozita sa polianilinom. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu; 2016.

[5] Chen M, Yu Q, Sun H. Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):18488–501.

[6] Popović D, Bobovnik R, Bolka S, Vukadinović M, Lazić V, Rudolf R. Synthesis of PMMA/ZnO nanoparticles composite used for resin teeth. *Mater. Tehnol.* 2017;51(5):871–8.

[7] Spasojević P, Zrilić M, Bošković-Vragolović N, Stamenković D, Veličković S. Uticaj veličine zrna čvrste komponente materijala za bazu proteze na aplikativna svojstva. *Savremene tehnologije* 2012;1(2):05-10.

[8] Jiangkongkho P, Arksornnukit M, Takahashi H. The synthesis, modification, and application of nanosilica in polymethyl methacrylate denture base. *Dent Mater J.* 2018;37(4):582–91.

[9] Sivakumar I, Arunachalam KS, Sajjan S, Ramaraju AV, Rao B, Kamaraj B. Incorporation of antimicrobial macromolecules in acrylic denture base resins: a research composition and update. *J Prosthodont.* 2014;23(4):284–90.

[10] Gad MM, Fouda SM, Al-Harbi FA, Năpănkangas R, Raustia A. PMMA denture base material enhancement: a review of fiber, filler, and nanofiller addition. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:3801–12.

[11] Popović G. Fizička svojstva materijala. U: Stamenković D, urednik. *Stomatološki materijali - knjiga 1.* Stomatološki fakultet Beograd 2009; . p.54-55.

[12] Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors - a large cohort. *J Oral Rehabil.* 2007;34(6):448–55.

[13] Veselinović V, Rudolf R, Trtić N. Nanomodifikovani akrilatni materijali za bazu proteze sa antimikrobnim djelovanjem-mogućnosti i ograničenja. *Contemporary Materials. Academy of Sciences and Arts of the Republic of Srpska.* 2018;35:447-60.

[14] Auschill TM, Arweiler NB, Brex M, Reich E, Sculean A, Netuschil L. The effect of dental restorative materials on dental biofilm. *Eur J Oral Sci.* 2002;110(1):48–53.

[15] Russo T, Gloria A, De Santis R, D'Amora U, Balato G, Vollaro A, et al. Preliminary focus on the mechanical and antibacterial activity of a PMMA-based bone cement loaded with gold nanoparticles. *Bioact Mater.* 2017;2(3):156–61.

[16] Morsy M, Al-Daous M. Mechanical Properties Evaluation of New AuNP-PMMA

Composite. International Review of Chemical Engineering 2013;5:66-70.

[17] Grumezescu AM. Nanobiomaterials in antimicrobial therapy: Applications of nanobiomaterials / edited by Alexandru Grumezescu. Norwich: William Andrew; 2016.

[18] Castro DT, Valente ML, Aires CP, Alves OL, Dos Reis AC. Elemental ion release and cytotoxicity of antimicrobial acrylic resins incorporated with nanomaterial. Gerodontology 2017;34(3):320–5.

IV 3. Doprinos teze u riješavanju izučavanog predmeta istraživanja

Veliki broj pacijenata, posebno starije dobi koristi totalne zubne proteze a totalne proteze podležu kolonizaciji i formiranju biofilma Protezni plak (biofilm) služi kao rezervoar potencijalno infektivnih mikroorganizama a mikroorganizmi iz proteznog plaka, su odgovorni za nastanak proteznog stomatitisa. Od proteznog stomatitisa boluje između 15 % i 70 % pacijenata koji koriste zubne proteza. Izradom proteza od polimetilmetakrilata obogaćenog sa nanočesticama zlata spriječilo bi se formiranje i adheriranje mikrobnog biofilma na površini zubne proteze i time bi se smanjila učestalost nastanka proteznog stomatitisa. Zbog boljih mehaničkih osobina vijek trajanja ovakvih proteza će se produžiti. Uloga nanočestica u savremenoj medicini se stalno razvija i dalja istraživanja u ovoj oblasti mogu pružiti značajne rezultate kako u kliničkoj praksi tako i na tržištu materijala razvojem ekonomski prihvatljivih biomedicinskih zubnih materijala. Rezultati mr sc. Tijane Adamović dobijeni u ovoj doktorskoj disertaciji doprinose i ohrabruju da se nastave istraživanja ovog materijala u budućnosti drugim eksperimentalnim i kliničkim studijama i otvaraju put potencijalnoj kliničkoj primjeni novog kompozita PMMA obogaćenog sa nanočesticama zlata u različitim oblastima stomatologije.

IV 4. Naučni i pragmatični doprinos disertacije

Do sada nije publikovan rad u međunarodno priznatoj literaturi koji se bavi ispitivanjem mehaničkih, fizikalnih i antimikrobnih osobina kompozita polimetilmetakrilata sa dodatkom nanočestica zlata proizvedenih ultrazvučnom sprej pirolizom. S ovim je dat značajan **naučni doprinos disertacije** u istraživanju novog kompozita polimetilmetakrilata sa dodatkom nanočestica zlata i širenju već postojećih znanja o njemu. **Pragmatični doprinos disertacije** podrazumijeva podizanje svijesti specijalista parodontologije i oralne medicine i stomatološke protetike o mogućoj primjeni stomatoloških proteza sa dodatkom nanočestica zlata u kliničkoj praksi u prevenciji nastanka oralnih oboljenja, prvenstveno proteznog stomatitisa.

V MATERIJAL I METOD RADA

V 1. Materijal i kriterijumi

Materijal i metode rada koji su korišćene u ovoj disertaciji su usklađene sa postavljenim ciljevima i prikazane na sedamnaest stranica. U toku prve faze istraživanja je izvršena izrada uzoraka PMMA sa nanočesticama zlata za ispitivanje svih navedenih svojstava. Za potrebe ove in vitro studije uzorci su kategorizovani u četiri grupe (n = 6) označene od A do D. Ukupno je izrađeno 24 uzorka a broj uzoraka je određen tako da bude u skladu sa *kriterijumima* propisanim od strane ISO 178: 2001 standarda za ispitivanje datih svojstava. Izrada uzoraka je realizovana na Mašinskom fakultetu u Mariboru, Zlatarni Celje u Celju i Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci, studijski program stomatologija. U toku druge faze izvršena je karakterizacija uzoraka EDX

analizom i TEM analizom. Karakterizacija uzoraka je realizovana na Mašinskom fakultetu u Mariboru i Šinšu Univerzitetu u Japanu. U toku treće faze je izvršeno ispitivanje mehaničkih i fizikalnih svojstava materijala. Za ispitivanje mehaničkih svojstava, savojne čvrstoće i modula elastičnosti korišten je bending test. Test je rađen u skladu sa propisima ISO 178: 2001 standarda. Za ispitivanje mikrotvrdoće je korišten Vickersov test. Za ispitivanje fizikalnih svojstava korištena je piknometrija za ispitivanje gustine, toplotna provodljivost je određena transient plane source (TPS) tehnikom a boja spektrofotometrijski primjenom CIE $L^* a^* b^*$ sistema boja. Ova dio eksperimenta je realizovan na Mašinskom fakultetu u Mariboru i Prirodno-matematičkom fakultetu u Banjoj Luci. U toku četvarte i pete faze istraživanja izvršeno je ispitivanje antimikrobnih kompozita PMMA/AuNPs disk difuzionom metodom i testovima formiranja biofilma. Ovaj dio istraživanja je realizovan na Institutu za javno zdravstvo Republike Srpske filijala Banja Luka i na Institutu za mikrobiologiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu. U toku šeste faze izvršeno je ispitivanje biokompatibilnosti. Za ispitivanje citotoksičnosti korišteno je bojenje neutralno crvenim i MTT test a za ispitivanje genotoksičnosti test mikronukleusa na blok citokinezu. Ovaj dio istraživanja je realizovan na Institutu za nuklearne nauke Vinča.

V 2. Kratak uvid u metod istraživanja

Savojna čvrstoća i modul elastičnosti uzoraka iz eksperimentalnih grupa A-D mjerena su u skladu sa ISO 178: 2001 standardom primjenom bending testa. Ispitana je ultimativna savojna čvrstoća i modul elastičnosti uzoraka. Svaki je uzorak postavljen na nosač dužine 50 mm za ispitivanje savijanja u tri tačke. Vertikalno opterećenje je postavljeno u srednjoj tački uzorka sa brzinom kretanja od 5 mm/min na uređaju za testiranje opterećenja (Zwick / Roell Z010 Zwick Roell Group, Ulm, Njemačka). Savojna čvrstoća (of) eksperimentalnih uzoraka (A-D) i modul elastičnosti (E) je određeni su uz pomoć jednačine. Polomljene površine uzoraka zatim su ispitivane SEM mikroskopijom. Nakon loma, površine preloma su prskane zlatom (Jeol JSM 8310 aparatom), koje omogućava posmatranje neprovodnih površina uzoraka uz pomoć elektronskih zraka. Uzorci su pozicionirani u komoru mikroskopa i posmatranja su rađena sa ubrzavajućim naponom od 10 kV.

Površinska mikrotvrdoća je određena pomoću Vickersovog testera za mikrotvrdoću (ZwickRoell ZHV10 ispitivač tvrdoće, SAD). Za potrebe testa izrađeni su uzorci novog kompozita PMMA/AuNPs dimenzija $80 \times 10 \times 4$ mm. Ispitivač mikrotvrdoće podešen je na opterećenje od 0.49 N tokom 5 sekundi vremena utiskivanja. Na jednoj strani svakog uzorka su napravljena po tri udubljenja. Dijagonalna dužina udubljenja izmjerena je na mikroskopskoj skali, a površinska mikrotvrdoća izračunata automatski.

Mjerenja gustine je sprovedeno na osnovu postupka piknometrije a gustina je izračunata uz pomoć jednačine.

Toplotnu provodljivost je određena sa transient plane source (TPS) tehnikom. Hot disk senzor za registrovanje toplotne provodljivosti je postavljen između uzoraka materijala i na taj način je izmjerena toplotna provodljivost.

Spektrofotometar (UV-VIS SF 600 Plus, Datacolor, Switzerland) je korišćen za mjerenje promjena boje CIE $L^* a^* b^*$ sistemom boja. Ovaj sistem je baziran na tri parametra koji definišu boju: L^* , a^* i b^* . L^* predstavlja svjetlinu, a^* predstavlja crveno-zelenu i b^* predstavlja žuto-plavo. ΔE je izračunat na osnovu vrednosti L^* , a^* i b^* dobijene na crnoj pozadini između kontrolne i eksperimentalne grupe koristeći jednačinu.

Ispitivanje antimikrobnog dejstva novog PMMA/AuNPs kompozita na bakterije Escherichiu coli i Staphylococcus aureus je vršeno disk difuzionom metodom. Ispitivanje fungicidnog dejstva novog kompozita PMMA/AuNPs disk difuzionom metodom na gljivicu Candida-e albicans u in

in vitro uslovima je vršeno na sledeći način. Uzorci materija u obliku diskova promjera $8 \times 2.5 \pm 0.5$ mm prvo su sterilisani u autoklavu na 121°C 16 min. Poslije sterilizacije kontrolni uzorak A (čist PMMA) i uzorci sa različitim koncentracijama AuNPs u kompozitu PMMA (B, C, D) su postavljeni u petrijevu posudu u roku od 15 minuta. Oni se postavljaju pomoću pincete koja se sterilizuje žarenjem na plameniku za svaki disk. Prilikom postavljanja diskova, svaki je lagano pritisnut pincetom kako bi se čvrsto adherirao za površinu agara. Zatim su inkubirani 48 h na 25°C . Antifungalni efekat je procijenjen na osnovu veličine prečnika zone inhibicije rasta mikroorganizama oko ispitivanog materijala. Ispitivanje formiranja biofilma *Candida-e albicans* je vršeno tako što su uzorci novog kompozita PMMA/AuNPs isječeni su u oblik diska dimenzija $8 \times 2.5 \pm 0.5$ mm, a zatim izloženi ultraljubičastom svjetlu sa svake strane 30 min zbog sterilizacije uzoraka. Na uzorcima su gajene gljivice vrste *Candida-e albicans* (ATCC 10231) u 1 ml RPMI podloge u trajanju od 3 dana. U tom medijumu ova vrsta *Candida-e* je stimulirana da stvori biofilm na površini materijala. Posmatrane su dvije stvari: 1. Količina biofilma na diskovima materijala, 2. Količinu gljivica u medijumu (da li eventualno materijal otpušta neku antimikrobnu supstancu u okolinu). Sama procjena broja gljivica je takođe rađena na dva načina. Prvo, poslije inkubacije sa diskova je mehanički skidan biofilm (ultrazvukom i vorteksovanjem u sterilnom fiziološkom rastvoru) a zasijavanjem te tečnosti dobijen je ukupan broj ćelija gljivica u biofilmu (CFU/ml). Takođe, koristili smo i MTT test ([3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] za procjenu metaboličke aktivnosti biofilma (Slika 14). Naime kad se doda MTT reagens on ulazi u žive ćelije i metaboliše se (stvora se produkt). Što je više ćelija u uzorku, više će se produkta stvoriti. Poslije određenog vremena, reakcija se prekida i količina produkta se mjeri spektrofotometrijski. Na sličan način je određena i količina biofilma *Escherichie coli* i *Stafilolococcus aureus*.

U testovima citotoksičnosti koristile su se ćelije oralne mukoze, izolovane nakon hirurške intervencije vađenja impaktiranog umnjaka na Klinici za oralnu hirurgiju, Stomatološkog fakulteta, Unverzitetu u Beogradu, uz pisani pristanak pacijenta. Nakon vađenja umnjaka, u aseptičnim uslovima, dio tkiva oralne mukoze indikovano za eksciziju je u transportnom medijumu (DMEM (Dulbecco modified Eagles medium, DMEM/Ham's F12 with Glutamax, 1:1 (DMEM/F12); Thermo Fisher Scientific, Inc., SAD), sa dodatkom 20 % fetalnog goveđeg seruma (FBS; Thermo Fisher Scientific, Inc.) i 1% antibiotika/antimikotika (ABAM; Thermo Fisher Scientific, Inc.) donijet u Laboratoriju za ćelijske kulture. Tkivo je isprano sterilnim fosfatnim puferom (Sigma-Aldrich), usitnjeno na dijelove veličine 1 mm, i prenjeto u plastičnu bocu za uzgajanje ćelija (T25) uz dodavanje kompletnog medijuma (DMEM sa dodatkom 10 % fetalnog goveđeg seruma i 1 % antibiotika/antimikotika). Ćelije su gajene u odgovarajućim uslovima u inkubatoru, na 37°C i 5 % CO_2 . Ćelije su redovno pasažirane nakon dostizanja konfluentnosti od 80 – 90 %. Za eksperiment su se koristile ćelije nakon treće pasaže. Za ispitivanje viabilnosti korišten je test sa neutralno crvenim a za ispitivanje metaboličke aktivnosti MTT test. Za ispitivanje genotoksičnosti korišten je mikronukleusni test koji je izveden prema standardnoj proceduri Fenech.

Promjena u odnosu na plan istraživanja koji je predstavljen u prijavi ove doktorske disertacije nije bilo.

Svi ispitivani parametri pružaju dovoljno elemenata koji čine ovo istraživanje kvalitetnim.

Statistička obrada podataka je bila adekvatna. Rezultati su prikazani tabelarno i na slikama. Izbor testa za analizu numeričkih obilježja posmatranja je zavisio od prirode raspodjele podataka. One-Sample Kolmogorov-Smirnov testom ispitivano je da li su vrijednosti u normalnoj raspodjeli u grupama. U slučaju normalne raspodjele korišten je ANOVA test i Tamhane Post-hoc test za analizu razlika između grupa. Statistička analiza vršena je one-way ANOVA testom primjenom softverskog paketa SPSS 19 (IBM Company, New York, Sjedinjene Države) a $p < 0.05$ se smatra statistički značajnim, jer je Levenovim testom odbačena hipoteza o jednakim

varijansama.

Analizirajući obrađeni materijal, opisane metode i materijal istraživanja, a imajući u vidu dosadašnja iskustva i dostignuća u ovoj oblasti komisija konstatuje da su primjenjene metode adekvatne a ispitivani parametri dovoljno obrađeni i objektivno tumačeni.

VI REZULTATI I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

VI 1. Rezultati istraživanja

Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije prikazani su na 28 stranica, a analizirani su kroz diskusiju na 21 stranicu.

U prvoj i drugoj fazi istraživanja izvršena sinteza novog materijala i njegova karakterizacija SEM i TEM analizom. TEM i SEM slike su pokazale da su AuNPs u uzorcima novog kompozita PMMA/AuNPs uglavnom istih veličina ravnomjerno raspoređene u kompozitu sa malim stepenom aglomeracije. Uz pomoć EDX analize vidjelo se da AuNPs ravnomjerno raspoređene u kompozitu.

U toku treće faze istraživanja izvršena je procjena mehaničkih i fizikalnih osobina. Iz rezultata može da se uoči da dolazi do smanjenja vrijednosti savojne čvrstoće kod svih eksperimentalnih grupa (B-D) u poređenju sa kontrolnom grupom (grupa A), međutim statistički značajno smanjenje ($p < 0.05$) nije prisutno ni u jednoj eksperimentalnoj grupi. Vrijednost savojne čvrstoće se proporcionalno smanjuju sa povećavanjem koncentracije AuNPs u uzorcima PMMA. Najniža vrijednost savojne čvrstoće je zabilježena kod treće eksperimentalne grupe (Grupa D). Analizom rezultata može da se uoči smanjenje vrijednosti modula elastičnosti kod svih eksperimentalnih grupa (B-D) u poređenju sa kontrolnom grupom (grupa A). Statistički značajno smanjenje ($p < 0.05$) nije prisutno niti u jednoj grupi. Vrijednost modula elastičnosti se proporcionalno smanjuju sa povećavanjem koncentracije AuNPs u uzorcima PMMA. Najniža vrijednost modula elastičnosti je zabilježena kod treće eksperimentalne grupe (Grupa D). Povećanje srednje vrijednosti mikrotvrdoće po Vickersu je uočeno kod svih eksperimentalnih grupa (B-D) u poređenju sa kontrolnom grupom (grupa A), međutim nisu sve grupe imale statistički značajno povećanje. Statistički značajno povećanje vrijednosti mikrotvrdoće po Vickersu je prisutno kod eksperimentalne grupe C. Vrijednost mikrotvrdoće raste proporcionalno od kontrolnog uzorka do uzorka sa najvećom koncentracijom AuNPs u PMMA. Iz rezultata možemo da uočimo povećanje vrijednosti gustine kod svih eksperimentalnih grupa (B-D) u poređenju sa kontrolnom grupom (grupa A). Statistički značajno ($p < 0.05$) povećanje vrijednosti gustine možemo da uočimo kod eksperimentalne grupe C i D. Rezultati dobijeni u istraživanju su pokazali da je toplotna provodljivost novog kompozita PMMA/AuNPs veća od čistog materijala, odnosno možemo uočiti povećanje toplotne provodljivosti kod svih eksperimentalnih grupa (B-D) u poređenju sa kontrolnom grupom (grupa A). Statistički značajan porast toplotne provodljivosti ($p < 0.05$) može se primetiti samo u eksperimentalnoj grupi (B). Povećanje toplotne provodljivosti je proporcionalno povećanje udjela AuNPs u PMMA. Rezultati za boju pokazuju da je vrijednosti L^* (light) eksperimentalne grupe B nešto niža od kontrolne grupe A, dok grupa C i D imaju veće vrijednosti. Kontrolna grupa A ima najvišu C^* vrijednost, tako da je najzasićenija (najsvjetlija). Kontrolna grupa takođe ima najveću vrijednost b^* (više žutih nijansi), dok ostale tri grupe imaju nižu b^* vrijednost (više plavih nijansi). Takođe, ugao boje h je manji od kontrolne grupe za sva tri eksperimentalne grupe (bliže osi crvene boje a +). Na promjenu boje u baznim smolama značajno je uticalo dodavanje AuNPs ($p < 0.05$). Razlike u boji ΔE^* su u opsegu od 2.6 – 4.9.

U toku četvrte faze istraživanja izvršena je procjena antimikrobnih osobina kompozita disk difuzionom metodom. Ispitivanje antimikrobnog dejstva novog kompozita PMMA/AuNPs disk difuzionom metodom na bakterije Escherichiu coli, Staphylococcus aureus i gljivicu Candidu

albicans u in vitro uslovima je pokazalo da ovaj materijal ne ispoljava antimikrobno djelovanje na ovaj način, odnosno da ne dolazi do otpuštanja AuNPs iz PMMA.

U toku pete faze istraživanja izvršena je procjena antimikrobnih osobina kompozita testovima formiranja i adheriranja biofilma. Rezultati pokazuju da najmanje viabilnih ćelija odnosno da je najmanja količina biofilma prisutno kod eksperimentalne grupe D (grupa koja ima najveću koncentraciju AuNPs u PMMA) kod sva tri soja mikroorganizama. Najviše viabilnih ćelija je prisutno kod kontrolne grupe A.

Poređenjem antimikrobnog efekta AuNPs na formiranje biofilma *Candida-e albicans*, *Escherichie coli* i *Staphylococcus aureusa* možemo zaključiti da je antimikrobno djelovanje AuNPs najviše izraženo na biofilmu *Candida-e albicans* a najslabije na biofilmu *Staphylococcus aureusa*.

U toku šeste faze istraživanja izvršena je procjena biokompatibilnosti. Najveća vijabilnost ćelija i metabolička aktivnost može se vidjeti kod kontrolne grupe (grupa A) a najmanja kod treće eksperimentalne grupe (grupa D), iako su razlike male. Učestalost mikronukleusa (MN) varirala je za sve ekstrakte zavisno o vremenu ekstrakcije. Ekstrakt A i B, u vremenu ekstrakcije od 24 sata, nisu doveli do značajne razlike u učestalosti MN u odnosu na neobrađenu kontrolu, dok se istovremeno umjereno povećao CBPI kod ekstrakta A. Međutim, tretiranje ćelija ekstraktom A u vremenu ekstrakcije od 7 dana dovelo je do statistički značajnog smanjenja učestalosti MN ($p < 0.001$) bez značajnog uticaja na proliferaciju, što sugerise antigenotoksični potencijal.

S druge strane, ekstrakt C u vremenu ekstrakcije od 24 sata značajno je povećao frekvenciju MN ($p < 0.001$) i neznatno povišen CBPI. Vrijeme ekstrakcije od 7 dana pokazalo je suprotan rezultat, dovelo je do statistički značajnog pada frekvencije MN ($p < 0.001$) i izazvalo blaži porast CBPI u odnosu na kontrolu.

Ekstrakt D imao je prilično suprotne efekte u odnosu na prethodno opisano: oba puta ekstrakcije smanjila su učestalost MN ($p < 0.001$), ali je imala i blagi citostatski efekat, tj. smanjeni CBPI, dok je ovo smanjenje bilo izraženije i značajno za duže vreme ekstrakcije od 7 dana ($p < 0.05$).

Na osnovu dobijenih rezultata kandidatkinja je izvela sljedeće zaključke:

1. Sinteza novog PMMA kompozita za izradu baze proteze obogaćenog sa AuNPs konvencionalnom toplotnom polimerizacijom je moguća.
2. Uz pomoć metoda za karakterizaciju kompozita (TEM, SEM, EDX) ustanovljeno je da je postignuta dobra disperzija AuNPs u novom kompozitu PMMA/AuNPs.
3. Ugradnjom AuNPs u PMMA došlo je do smanjenja vrijednosti savojne čvrstoće i modula elastičnosti kompozita PMMA/AuNPs. Međutim dobijeni rezultati su još uvijek u skladu sa vrijednostima ISO 20795-1: (2013) standarda za ta svojstva.
4. Ugradnjom AuNPs u PMMA došlo je do povećanja vrijednosti Vikersove mikrotvrdoće kompozita ($HV5=23.86$) u poređenju na kontrolnu grupu PMMA ($HV5=17.08$) bez AuNPs. Povećanje mikrotvrdoće je proporcionalno povećanju dodate volumne frakcije AuNPs u PMMA.
5. Ugradnjom AuNPs u PMMA došlo je do povećanja vrijednosti toplotne provodljivosti ($k=0.210$ W/mK) i gustine ($\rho=1.198$ g/cm³) u poređenju sa kontrolnom grupom PMMA ($k=0.193$ W/mK, $\rho=1.117$ g/cm³) bez AuNPs. Povećanje toplotne provodljivosti i gustine je proporcionalno povećanju dodate volumne frakcije AuNPs u PMMA.
6. Ugradnjom AuNPs u PMMA nije došlo do značajne promjene u boji prema kriterijumima ΔE^* kod eksperimentalne grupe B, dok se kod eksperimentalne grupe C i D može uočiti značajna promjena boje.
7. Ispitivanjem antimikrobnog dejstva kompozita PMMA/AuNPs disk difuzionom metodom na bakterije *Escherichiu coli*, *Staphylococcus aureus* i *Candida-u albicans* u in vitro uslovima ustanovljeno je da ovaj novi kompozit ne ispoljava antimikrobno djelovanje na ovaj način.
8. Ispitivanjem antimikrobnog dejstva kompozita PMMA/AuNPs testovima formiranja i bioaktivnosti biofilma na bakterije *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* u in vitro uslovima utvrđeno je da ovaj novi kompozit ispoljava odlično antimikrobno djelovanje na ovaj način.
9. AuNPs ugrađene u PMMA nisu ispoljile citotoksičan i genotoksičan efekat na ćelijama oralne mukoze. Konstatovan je visok procenat vijabilnosti i metaboličke aktivnosti i pri najvećim

koncentracijama AuNPs u PMMA.

10. Primjena ovog kompozita PMMA/AuNPs u izradi mobilnih ili parcijalnih proteza mogla bi imati pozitivan efekat u prevenciji oralnih infekcija i alergijskih reakcija.

VI 2. Kritičnost i korektnost tumačenja rezultata

Rezultati istraživanja su prikazani na pregledan način. Oni su jasno i objektivno tumačeni, a kandidatkinja je pokazala objektivan i kritički stav u procjeni ovih rezultata, posebno u dijelu koji se odnosi na komparaciju sa rezultatima sličnih istraživanja. Diskusija rezultata pokazuje da je kandidat sposoban da prikupi, obradi, prezentuje rezultate na vrlo pregledan način, kao i da na jasan i sveobuhvatan način razmatra prikazane rezultate i uporedi ih s literaturnim podacima.

VI 3. Teorijski i praktični doprinos disertacije i novi istraživački zadaci

Osnovni teorijski doprinos disertacije je sljedeći:

Ova doktorska disertacija proširuje postojeća znanja o kompozitima polimetilmetakrilata sa dodatkom nanočestica zlata.

Osnovni praktični doprinos disertacije je sljedeći:

Na osnovu dobijenih rezultata može da se zaključi da je sinteza novog kompozita PMMA/AuNPs toplotnom polimerizacijom moguća i da novi kompozit ima bolju tvrdoću i antimikrobne osobine u poređenju sa konvencionalno polimerizovanim PMMA. Zbog odličnih antimikrobnih osobina ovom novom kompozitu bi trebalo dati prednost u izradi protetskih nadoknada jer bi se korištenjem ovih proteza mogao spriječiti nastanak oralnih oboljenja, naročito proteznog stomatitisa. Očekuje se da će rezultati ove studije biti upotrijebljeni za unaprijeđenje prevencije oralnih oboljenja prvenstveno proteznog stomatitisa.

Osnovni pravci daljih istraživanja:

Rezultati ove disertacije, daju odgovore na postavljeni problem istraživanja, ali i ukazuju na naredne pravce istraživanja. Odlična mehanička, fizikalna, antimikrobna svojstva i biokompatibilnos svakako ohrabruju da se nastave istraživanja ovog materijala u budućnosti i drugim eksperimentalnim studijama. Takođe je preporuka da se dobijeni rezultati provjere i u nekim budućim kliničkim studijama.

VII ZAKLJUČAK I PRIJEDLOG

Doktorska disertacija mr sc. Tijane Adamović pod nazivom "Nanočestice zlata u sastavu polimetilmetakrilatnih proteza kao preventivna mjera od nastanka oralnih infekcija" izrađena je u skladu sa obrazloženjem koje je kandidat priložio prilikom prijave teme. Doktorska disertacija je urađena prema pravilima i principima naučno-istraživačkog rada i rezultat je originalnog naučnog rada kandidata. Rezultati dobijeni u toku ovog istraživanja pokazuju da je sinteza novog kompozita PMMA/AuNPs toplotnom polimerizacijom moguća i da novi kompozit ima bolju tvrdoću i antimikrobne osobine u poređenju sa konvencionalno polimerizovanim PMMA. Zbog odličnih antimikrobnih osobina ovom novom kompozitu bi trebalo dati prednost u izradi protetskih nadoknada jer bi se korištenjem ovih proteza mogao spriječiti nastanak oralnih oboljenja, naročito proteznog stomatitisa. Kandidatkinja je na osnovu rezultata postavila okvir za dalja istraživanja. Pored toga kandidatkinja je precizno i

logički analizirala predloženu temu istraživanja i dovela podatke u vezu sa postavljenom hipotezom. Takođe, kandidatkinja je temu ove disertacije, kroz jasno i koncizno pisanje učinila interesantnom i korisnom i za istraživače i za praktičare. Disertacija predstavlja originalni doprinos stomatološkoj nauci, jer proširuje znanja o kompozitima polimetilmetakrilata sa dodatkom nanočestica zlata i njihovoj primjeni u prevenciji nastanka oralnih oboljenja.

Članovi Komisije, na osnovu ukupne ocjene doktorske disertacije jednoglasno daju pozitivnu ocjenu o završenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom: "Nanočestice zlata u sastavu polimetilmetakrilatnih proteza kao preventivna mjera od nastanka oralnih infekcija" mr sc. Tijane Adamović i predlažu članovima Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci da prihvate ovaj Izještaj i omoguće kandidatu da svoju doktorsku disertaciju javno brani.

Datum: 25.10.2020

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE

1. Miloš Hadži-Mihailović
Prof dr. Miloš Hadži-Mihailović, predsjednik

2. Rebeka Rudolf
Prof dr. Rebeka Rudolf, član

3. Nataša Trtić
Prof dr. Nataša Trtić, član

4. Valentina Veselinović
Prof. dr Valentina Veselinović, član

5. Saša Marín
Doc dr. Saša Marín, član

6. Željka Kojić
Doc dr. Željka Kojić, rezervni član