

NASTAVNO - NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na drugoj redovnoj sednici Nastavno - naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 05.12.2023. godine doneta je odluka o imenovanju stručne Komisije u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Todorović, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet
2. Prof. dr Ivica Stančić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet
3. Prof. dr Nataša Nikolić Jakoba, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet
4. Doc. dr Milena Radunović, docent
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet
5. Prof. dr Aleksandar Vencl, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Mašinski fakultet

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom

„ISPITIVANJE KARAKTERISTIKA POVRŠINE MAŠINSKI OBRADIVIH DENTALNIH MATERIJALA I NJIHOVOG UTICAJA NA ADHEZIJU MIKROORGANIZAMA IZ USNE DUPLJE”

Kandidat: Dr Stefan Vulović

Mentor: Prof. dr Aleksandra Milić Lemić

Imenovana Komisija nakon analize priložene dokumentacije i dostavljenog teksta doktorske disertacije podnosi Nastavno - naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

Dr Stefan Vulović rođen je 26.05.1994. u Pančevu. Osnovnu školu „Stevica Jovanović“ i gimnaziju „Uroš Predić“ u Pančevu završio je odličnim uspehom. Integrisane osnovne i master akademske studije na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu započeo je u septembru 2013. godine, a završio u julu 2019. godine kao najbolje diplomirani student u generaciji sa prosečnom ocenom 9,87. U toku osnovnih studija dodeljene su mu nagrade „Colgate Palmolive Adria“ za najboljeg studenta pete godine Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, nagrada za najboljeg studenta u generaciji na kraju svake školske godine studiranja i nagrada za najbolje diplomiranog studenta od strane Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Takođe, dobitnik je Povelje Rektora Univerziteta u Beogradu za najboljeg studenta u generaciji Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Obavezan pripravnički staž obavljao je na

Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu u periodu od oktobra 2019. do aprila 2020. godine, a u maju 2020. godine položio je stručni ispit pred komisijom Ministarstva zdravlja Republike Srbije. U martu 2021. godine zasnovao je radni odnos na Klinici za Stomatološku protetiku Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu u funkciji saradnika u visokom obrazovanju. Doktorske akademske studije na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je u novembru 2021. godine na modulu „Bazična i klinička istraživanja u stomatologiji“ i položio je sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 10. Specijalističke studije iz oblasti Stomatološke protetike na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je u oktobru 2022. godine. Tečno govori engleski i nemački jezik iz kojih poseduje internacionalne B2 sertifikate.

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Stefana Vulovića pod nazivom „**ISPITIVANJE KARAKTERISTIKA POVRŠINE MAŠINSKI OBRADIVIH DENTALNIH MATERIJALA I NJIHOVOG UTICAJA NA ADHEZIJU MIKROORGANIZAMA IZ USNE DUPLJE**” napisana je na 160 strana i ilustrovana je sa 8 tabela i 33 slike. Disertacija sadrži: zahvalnicu, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica, sadržaj i sledeća poglavlja: uvod, radnu hipotezu i ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke, literaturu, priloge i biografiju kandidata.

U poglavlju **Uvod** kandidat detaljno opisuje predmet istraživanja disertacije. Nakon napravljenog istorijskog osvrtu na uvođenje i upotrebu sistema mašinske obrade u izradi zubnih nadoknada opisan je sam postupak izrade istih, kao i prednosti koje pokazuju mašinski obradive nadoknade, u poređenju sa onima izrađenim konvencionalnim putem. Zatim su razmatrane karakteristike i spektar upotrebe nekih od najčešće korišćenih mašinski obradivih materijala u savremenoj stomatologiji, poput kompozita na bazi smole, poli (metil metarilata), poli (etar etar ketona), cirkonije i kobalt - hrom legure. U daljem tekstu kandidat ukazuje na činjenicu da i pored brojnih prednosti sa mehaničkog i estetskog aspekta svaki od navedenih materijala neminovno pokazuje sklonost ka akumulaciji mikroorganizama na svojoj površini tokom prisustva u dinamičnom okruženju usne duplje. Nakon pruženog uvida u način nastanka oralnog biofilma, izdvojeni su najvažniji oralni mikroorganizmi u njegovom sastavu koji se smatraju glavnim uzročnicima infekcija usne duplje poput karijesa, infekcija parodontalnih i peri - implantatnih tkiva, kao i infekcija sluzokože usne duplje izazvanih prisustvom mobilne zubne nadoknade. Konačno, kandidat je izneo niz faktora koji utiču na formiranje oralnog biofilma na površini zubne nadoknade, od kojih je posebna pažnja posvećena karakteristikama površine materijala od kojeg je nadoknada izrađena.

U poglavlju **Radna hipoteza i ciljevi istraživanja** precizno su definisani radna hipoteza i ciljevi istraživanja. Radna hipoteza sprovedene studije glasila je da mašinski obradivi dentalni materijali, iako na isti način pripremljeni, završno mehanički obrađeni i ispolirani prema uputstvu proizvođača, ispoljavaju različitosti u karakteristikama površine koje dovode do povećane sklonosti ka adheziji mikroorganizama na površini jednog materijala u poređenju s drugim. Shodno tome, kandidat je postavio sledeće ciljeve istraživanja:

1. Ispitati i uporediti karakteristike površine (površinska hrapavost, kontaktni ugao i površinska slobodna energija) različitih mašinski obradivih dentalnih materijala (kompozit na bazi smole, poli (metil metakrilat), poli (etar etar keton), polirana cirkonija, glazirana cirkonija i kobalt - hrom legura).
2. Ispitati povezanost karakteristika površine različitih mašinski obradivih dentalnih materijala.
3. Ispitati i uporediti između različitih mašinski obradivih dentalnih materijala formiran monomikrobni biofilm različitih mikroorganizama usne duplje (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Candida albicans*) na njihovim površinama u *in vitro* uslovima.
4. Ispitati povezanost karakteristika površine različitih mašinski obradivih dentalnih materijala i formiranog monomikrobnog biofilma različitih mikroorganizama usne duplje na njihovim površinama u *in vitro* uslovima.
5. Ispitati i uporediti između različitih mašinski obradivih dentalnih materijala ukupno formiran biofilm mikroorganizama usne duplje na njihovim površinama u *in situ* uslovima.
6. Ispitati povezanost karakteristika površine različitih mašinski obradivih dentalnih materijala i ukupno formiranog biofilma mikroorganizama usne duplje na njihovim površinama u *in situ* uslovima.

U poglavlju **Materijali i metode** kandidat je najpre naveo da je izvođenje studije odobreno od strane Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odobrenja 36/18), kao i da su svi sprovedeni postupci bili u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije iz 1964. godine i njenim kasnijim izmenama koji se odnose na istraživanja koja uključuju humane subjekte.

Izvođenje eksperimentalnog dela istraživanja kandidat je obavio na Klinici za stomatološku protetiku i u Laboratoriji za bazična istraživanja Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na Mašinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na Fizičkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, kao i na Rudarsko - geološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Kandidat je zatim jasno definisao dizajn studije, a svi korišćeni materijali i metode detaljno su opisani. Uzorci kompozita na bazi smole, poli (metil metakrilata), poli (etar etar ketona), polirane cirkonije, glazirane cirkonije i kobalt - hrom legure pripremljeni su prema uputstvu proizvođača. Nakon toga, kandidat je sistematično svrstao eksperimentalne procedure u tri celine.

Najpre su ispitivane karakteristike površine materijala, merenjem površinske hrapavosti upotrebom kontaktnog profilometra, kao i prikazom površinske morfologije u 3D upotrebom mikroskopa atomskih sila i u 2D upotrebom skenirajućeg elektronskog mikroskopa. Zatim je izvršeno merenje kontaktnog ugla metodom ispuštanja kapi različitih referentnih tečnosti (destilovana voda, etilen glikol, dijodmetan) na površinu uzoraka materijala, praćeno izračunavanjem površinske slobodne energije materijala

Drugi deo studije podrazumevao je ispitivanje formiranog monomikrobnog biofilma šest mikroorganizama (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* i *Candida albicans*) na površinama materijala u *in vitro* uslovima, metodom brojanja formiranih kolonija, testom vijabilnosti ćelija mikroorganizama i vizuelizacijom biofilma na površinama materijala u 2D upotrebom skenirajućeg elektronskog mikroskopa.

U trećem i poslednjem delu istraživanja izvršeno je ispitivanje ukupno formiranog biofilma na površinama materijala u *in situ* uslovima. Za te potrebe u studiju je uključeno dvadeset učesnika koje je kandidat odabrao na osnovu strogo definisanih i detaljno opisanih kriterijuma, te nakon njihovog potpisanog informisanog pristanka. Nakon nošenja uzoraka materijala pomoću specijalnih intraoralnih splintova od strane učesnika u trajanju od 24 h izvršeno je određivanje broja bakterija na površinama materijala metodom lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu, nakon čega je analiza dopunjena vizuelizacijom biofilma na površinama materijala u 2D upotrebom skenirajućeg elektronskog mikroskopa.

Nakon detaljnog opisa sprovedenih eksperimenata, kandidat je u poslednjem segmentu ovog poglavlja predstavio sve statističke testove korišćene u cilju statističke obrade podataka u programskom paketu SPSS verzija 22.0.

U poglavlju **Rezultati** kandidat je detaljno, sistematično i istim redosledom poput redosleda sprovođenja eksperimenta prezentovao rezultate sprovedenog istraživanja. Rezultati su predstavljeni tekstualno, tabelarno ili grafički i opisani u skladu sa dobijenim vrednostima statističke analize.

U početnom delu poglavlja prikazani su rezultati ispitivanja karakteristika površina materijala. Primenom različitih metoda (kontaktni profilometar, mikroskop atomskih sila, skenirajući elektronski mikroskop) uočena je znatno izraženija hrapavost površine uzoraka glazirane cirkonije, u poređenju sa preostalim ispitivanim materijalima, od kojih se polirana cirkonija izdvojila sa izuzetno zadovoljavajućom pomenutom karakteristikom. Zatim su temeljno opisani rezultati merenja kontaktnih uglova i izračunavanja površinske slobodne energije. Naime, najviše vrednosti kontaktnih uglova referentnih tečnosti i najniže izračunate vrednosti površinske slobodne energije pokazali su poli (etar etar keton) i kobalt - hrom legura, dok je s druge strane glazirana cirkonija pokazala najniže vrednosti istih parametara, pa samim tim i najvišu vrednost površinske slobodne energije.

Potom su dati rezultati ispitivanja formiranog biofilma na površinama materijala u *in vitro* uslovima. Analizom broja i vijabilnosti ispitivanih mikroorganizama na površinama materijala najveći broj akumuliranih mikroorganizama uočen je na površinama uzoraka glazirane cirkonije i poli (etar etar ketona), što su potvrdili i reprezentativni 2D mikrografi nastali upotrebom skenirajućeg elektronskog mikroskopa. Nasuprot tome, polirana cirkonija i kompozit na bazi smole demonstrirali su značajno manju sklonost kolonizaciji ispitivanih mikroorganizama u pomenutim laboratorijskim uslovima.

Kandidat je zatim izložio rezultate dobijene ispitivanjem formiranog biofilma na površinama materijala u *in situ* uslovima. Analizom rezultata dobijenih metodom lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu pokazan je značajno veći broj bakterija na površinama uzoraka glazirane cirkonije i poli (etar etar ketona), u poređenju sa uzorcima polirane cirkonije i kompozita na bazi smole. Na taj način potvrđeni su prethodno izneti rezultati dobijeni laboratorijskim analizama, te jasno diferencirali materijali sa povećanom sklonošću ka adheziji mikroorganizama od onih manje sklonih istom. Osim toga, zabeležena su i velika odstupanja među učesnicima studije u pogledu ukupnog broja bakterija adheriranih na površinama materijala.

U poslednjem delu poglavlja kandidat je prikazao i međusobni odnos karakteristika površine ispitivanih materijala i formiranja biofilma na njihovim površinama. Uočena je slaba do umerena pozitivna povezanost između vrednosti površinske hrapavosti i količine formiranog biofilma mikroorganizama, dok između vrednosti površinske slobodne energije ispitivanih materijala i količine formiranog biofilma mikroorganizama na njihovim površinama nije ustanovljena povezanost, kako u laboratorijskim tako i u realnim uslovima oralne sredine.

U poglavlju **Diskusija** kandidat je razmatrao rezultate sprovedenog istraživanja u poređenju sa rezultatima drugih studija, te pokazao izuzetno vladanje savremenom literaturom u oblasti teme kojom se bavi sprovedeno istraživanje. Taksativno i sistematično kandidat je najpre diskutovao same korišćene metode u studiji nakon čega je pristupio analizi dobijenih rezultata.

Ustanovljeno je prisustvo razlike u površinskoj hrapavosti između materijala uprkos činjenici da su ispitivani mašinski obradivi dentalni materijali pripremljeni na standardizovan način, završno mehanički obrađeni i ispolirani po uputstvima proizvođača. Kao razlog najvećoj hrapavosti površine glazirane cirkonije kandidat je pripisao mišljenja brojnih autora nedavnih studija u kojima se ističe nemogućnost preciznog ručnog nanošenja sloja glazure na površinu keramičkog materijala, u poređenju sa drugim materijalima koji su obrađeni instrumentima za završnu mehaničku obradu (finireri) i poliranje (polireri).

Na osnovu dobijenih vrednosti kontaktnih uglova i izračunate vrednosti površinske slobodne energije kandidat je pružio karakterizaciju površina ispitivanih materijala u pogledu njihove hidrofilnosti. Ustanovio je da se površine poli (etar etar ketona) i kobalt - hrom legure mogu smatrati hidrofobnijim u poređenju sa površinama drugih ispitivanih materijala. Takođe, kandidat je uočio i da glazirana cirkonija poseduje veću hidrofilnost površine, te sugerisao da hrapavije površine mašinski obradivih materijala imaju veću sklonost ka kvašenju površine, u saglasnosti sa rezultatima pojedinih prethodno objavljenih studija.

Nakon toga, kandidat je pristupio diskusiji dobijenih rezultata ispitivanja formiranog biofilma na površinama materijala u *in vitro*, a zatim i u *in situ* uslovima. Uzimajući u obzir oba dizajna, kandidat je uočio da su se kao materijali sa najvećom sklonošću ka adheziji mikroorganizama na svojim površinama, kako u njihovom broju tako i u vijabilnosti pokazali glazirana cirkonija i poli (etar etar keton). S druge strane, uočeno je da su polirana cirkonija i kompozit na bazi smole demonstrirali izuzetnu otpornost ka istom. Uzimajući u obzir odsustvo jake pozitivne korelacije između karakteristika površine materijala (površinska hrapavost, kontaktni ugao i površinska slobodna energija) i formiranja biofilma na površinama materijala, kandidat je uočio da osim uticaja karakteristika površine na samu prijemčivost mikroorganizmima utiče i sam sastav materijala. S tim u vezi kandidat je pružio sveopštu analizu velikog broja

referenci sličnog dizajna, srodnih ili drugih materijala, te pokazao određenu podudarnost, odnosno nepodudarnost sa određenom grupom autora. Ipak, kandidat je istakao različitost u uslovima izvedenih eksperimenata, što je uzeo u obzir kao meru opreza prilikom poređenja rezultata svoje i ranije objavljenih studija. Takođe, evidentnu različitost u pogledu ukupnog broja bakterija adheriranih na površinama materijala između učesnika studije kandidat je povezao sa individualnim razlikama u sastavu oralne flore, protoku i sastavu pljuvačke, kao i vrsti i količini unete hrane i pića tokom perioda akumulacije.

Uzimajući sve navedeno u obzir, kandidat je delimično prihvatio postavljenu radnu hipotezu studije da mašinski obradivi dentalni materijali, iako na isti način pripremljeni, završno mehanički obrađeni i ispolirani prema uputstvu proizvođača, ispoljavaju različitosti u karakteristikama površine koje dovode do povećane sklonosti ka adheziji mikroorganizama na površini jednog materijala u poređenju sa drugim.

U poslednjem odeljku ovog poglavlja kandidat je istakao klinički značaj i važnost sprovedene studije. Ukazao je na važnost kontrole oralnih infekcija i težnju ka stvaranju dentalnog materijala koji će nakon procedure izrade, završne mehaničke obrade i poliranja posedovati adekvatne karakteristike koje ograničavaju akumulaciju mikroorganizama na njihovim površinama tokom prisustva u usnoj duplji čime bi došlo do usporavanja ili eliminisanja nastanka navedenih bolesti. Takođe, kandidat smatra da stečena saznanja mogu poslužiti i za buduća istraživanja u pogledu ponašanja mašinski obradivih dentalnih materijala kada su u pitanju druge karakteristike usko povezane sa kvalitetom njihove površine, poput korozije, habanja, estetskih svojstava materijala i dr. Na taj način, naučna zajednica bi mogla biti korak bliže definisanju materijala izbora prilikom izrade različitih zubnih nadoknada izrađenih od mašinski obradivih dentalnih materijala.

U poglavlju **Zaključci** sažeto su izvedeni jasno definisani odgovori na postavljenu hipotezu, istim redom poput prezentovanja rezultata i njihove kasnije analize. Kandidat je izneo sledeće zaključke sprovedenog istraživanja:

1. Glazirana cirkonija poseduje hrapaviju površinu u poređenju sa drugim ispitivanim mašinski obradivim dentalnim materijalima poput kompozita na bazi smole, poli (metil metakrilata), poli (etar etar ketona), polirane cirkonije i kobalt - hrom legure.
2. U poređenju sa drugim ispitivanim materijalima, nižu vrednost površinske slobodne energije i hidrofobniji karakter površine pokazuju poli (etar etar keton) i kobalt - hrom legura dok višu vrednost površinske slobodne energije i hidrofilniji karakter površine pokazuje glazirana cirkonija.
3. Hrapavije površine ispitivanih materijala poseduju više vrednosti površinske slobodne energije i veću hidrofilnost.
4. Glazirana cirkonija i poli (etar etar keton) pokazuju najveću sklonost ka adheziji mikroorganizama *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* i *Candida albicans* u *in vitro* uslovima dok najmanju podložnost istom pokazuju polirana cirkonija i kompozit na bazi smole.

5. Na hrapavijim površinama ispitivanih materijala javlja se povećana akumulacija pomenutih mikroorganizama u *in vitro* uslovima.
6. Ne uočava se direktan uticaj površinske slobodne energije i hidrofилности površine ispitivanih materijala na adheziju pomenutih mikroorganizama na njihovim površinama u *in vitro* uslovima.
7. Glazirana cirkonija i poli (etar etar keton) pokazuju najveću sklonost ka adheziji mikroorganizama usne duplje u *in situ* uslovima dok najmanju podložnost istom pokazuju kompozit na bazi smole i polirana cirkonija.
8. Na hrapavijim površinama ispitivanih materijala javlja se povećana akumulacija mikroorganizama usne duplje u *in situ* uslovima.
9. Ne uočava se direktan uticaj površinske slobodne energije i hidrofилности površine ispitivanih materijala na adheziju mikroorganizama usne duplje na njihovim površinama u *in situ* uslovima.
10. Adhezija mikroorganizama usne duplje na površinama ispitivanih materijala u *in situ* uslovima ne pokazuje zavisnost isključivo od karakteristika materijala, već i od individualnih osobina svakog pojedinca.

Poglavlje **Literatura** sadrži spisak od 241 adekvatno citirane reference iz relevantne naučne literature.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Glazirana cirkonija pokazala se kao materijal sa znatno hrapavijom površinom u poređenju sa drugim ispitivanim mašinski obradivim dentalnim materijalima poput kompozita na bazi smole, poli (metil metakrilata), poli (etar etar ketona), polirane cirkonije i kobalt - hrom legure. Polirana cirkonija istakla se kao materijal sa manje hrapavom površinom u poređenju sa drugim pomenutim ispitivanim materijalima.

Poli (etar etar keton) i kobalt - hrom legura demonstrirali su nižu vrednost površinske slobodne energije i hidrofobniji karakter površine, dok je glazirana cirkonija pokazala višu vrednost površinske slobodne energije i hidrofилniji karakter površine, u poređenju sa drugim ispitivanim materijalima.

Glazirana cirkonija i poli (etar etar keton) pokazali su se kao materijali sa većom sklonošću ka adheziji oralnih mikroorganizama, kako u *in vitro* tako i *in situ* uslovima. Nasuprot njima, kao materijali najmanje podložni istom pokazali su se polirana cirkonija i kompozit na bazi smole.

Na hrapavijim površinama ispitivanih materijala javlja se povećana akumulacija mikroorganizama, dok se ne uočava direktan uticaj površinske slobodne energije i hidrofилности površine ispitivanih materijala na adheziju mikroorganizama na njihovim površinama, kako u *in vitro* tako i u *in situ* uslovima.

C. Usporedna analiza doktorske disertacije sa podacima iz literature

Kandidat navodi da je ovo prva studija čiji je fokus bio na ispitivanju karakteristika površine mašinski obradivih dentalnih materijala i njihovom uticaju na adheziju mikroorganizama iz usne duplje nakon završne mehaničke obrade i poliranja materijala prema uputstvu proizvođača. Za potrebe ove disertacije kandidat je odabrao dizajn studije koji obuhvata ispitivanje karakteristika površine različitih mašinski obradivih dentalnih materijala, ispitivanje formiranog biofilma različitih mikroorganizama na površinama materijala u *in vitro* uslovima, kao i ispitivanje ukupno formiranog biofilma mikroorganizama usne duplje na površinama materijala u *in situ* uslovima. U okviru svake od navedenih celina kandidat je primenio više različitih eksperimentalnih metoda.

Analizom rezultata iz savremene literature bilo je za očekivati da glazirana cirkonija pokazuje veću hrapavost površine u poređenju sa drugim materijalima, zahvaljujući uticaju manuelne veštine zubnog tehničara prilikom nanošenja glazure na površinu nadoknade izrađene od keramičkog materijala. Slične rezultate predstavili su Dal Piva i sar., 2018, Kumchai i sar., 2018, Janyavula i sar., 2013 i Vila - Nova i sar., 2020 ukazujući na to da bez obzira na vrstu keramičkog sistema nanošenje sloja glazure neminovno dovodi do formiranja mikromehurića na površini i povećanja hrapavosti površine nadoknade izrađene od keramike, dok nasuprot tome cirkonija polirana gumicama pokazuje izuzetnu glatkoću površine. S druge strane, veličina čestica dodatih keramičkih punioca u sastavu poli (etar etar ketona) korišćenog u studiji bila je veoma mala (0,3 - 0,5 μm), pa je bilo za očekivati olakšano postizanje homogenosti površine uzoraka pomenutog materijala nakon postupaka završne mehaničke obrade i poliranja, kao što je prikazano u studiji Hahnel i sar., 2015. Međutim, analizom površinske morfologije utvrđena je povećana hrapavost površine uzoraka poli (etar etar ketona) u poređenju sa drugim materijalima što se može pripisati činjenici da je poli (etar etar keton) korišćen u studiji modifikovan dodavanjem keramičkih čestica koje, iako malih dimenzija, u kombinaciji sa drugim sastojcima doprinose određenoj heterogenosti površine materijala otežavajući postupak njene završne mehaničke obrade i poliranja, slično mišljenju Sarac i sar., 2006.

Metodom merenja kontaktnog ugla kandidat je omogućio karakterizaciju površina ispitivanih materijala u pogledu njihove hidrofilnosti. Hidrofilni karakter površina materijala u naučnim referencama uglavnom je utvrđivan merenjem kontaktnog ugla jedne tečnosti, najčešće destilovane vode. Međutim, radi boljeg razumevanja hidrofilnosti površina ispitivanih materijala u sprovedenom istraživanju kandidat je primenio izračunavanje površinske slobodne energije materijala na osnovu izmerenih vrednosti kontaktnih uglova tri različite referentne tečnosti koje se razlikuju s aspekta hidrofilnosti, kao što su destilovana voda, etilen glikol i dijudmetan, upotrebom Van Oss-Chaudhury-Good formule (Van Oss i sar., 1988). U saglasnosti sa Chen i sar., 2019 i Nieminen i sar., 2008, poli (etar etar keton) prikazan je kao materijal sa nižom vrednoću površinske slobodne energije i hidrofobnijim karakterom površine, u poređenju sa drugim materijalima koji su pokazali nešto više vrednosti površinske slobodne energije i manje ili više izražena hidrofilna svojstva površine.

Takođe, sprovedena studija bila je prva koja je obuhvatila ispitivanje formiranog biofilma na površinama prethodno navedenih materijala u *in vitro* uslovima. Pokazana je veća sklonost glazirane cirkonije i poli (etar etar ketona) ka adheziji ispitivanih mikroorganizama, dok je polirana cirkonija demonstrirala određenu otpornost ka istom pokazavši uz kompozit na bazi smole najniže vrednosti akumuliranog biofilma. Slične rezultate predočili su autori nekoliko *in vitro* studija baziranih na akumulaciji biofilma streptokoka i gljivice *C. albicans* na različito završno obrađenim uzorcima cirkonije (Dal Piva i sar., 2018) i drugih keramičkih materijala (Karayazgan i sar., 2010) ukazujući na veći potencijal za akumulaciju biofilma na glaziranim uzorcima u poređenju sa poliranim, zahvaljujući većoj hrapavosti njihovih površina. Takođe, veća sklonost poli (etar etar ketona) ka adheziji mikroorganizama bila je u skladu sa prethodnim studijama sličnog dizajna u kojima je pokazano da ovaj materijal poseduje sklonost brzom formiranju biofilma na svojoj površini (Williams i sar., 2011; Kamel i sar., 2021). Međutim, veoma je zanimljivo opažanje da je kompozit na bazi smole pokazao zadovoljavajuću otpornost ka formiranju biofilma na svojoj površini, pogotovo uzimajući u obzir veću hrapavost površine u poređenju sa određenim preostalim materijalima. U brojnim studijama na konvencionalno izrađenim materijalima ove grupe, poput onih od Brambilla i sar., 2009 i Takahashi i sar., 2004 autori su istakli da kompozitni materijali pokazuju polimerizacionu kontrakciju i curenje nepolimerizovanih monomera sa površine materijala u usnu duplju koji mogu zatim stimulisati rast oralnih bakterija i formiranje biofilma na površini nadoknade od kompozita na bazi smole. Kao razlog može se uzeti činjenica da su uvođenjem sistema mašinske obrade značajno poboljšane mehaničke karakteristike ovog materijala čime je indirektno ostvaren i pozitivan uticaj sa mikrobiološke tačke gledišta (Ionescu i sar., 2020).

Dalje, u cilju verodostojnijeg prikaza prijemčivosti materijala akumulaciji mikroorganizama sprovedena studija bila je prva koja je osim laboratorijskog *in vitro* dizajna uključila i *in situ* model studije. Kandidat je primenio *in situ* model studije zbog mogućnosti reprodukcije dinamičkog i procesa formiranja biofilma u uslovima oralne sredine. Period akumulacije mikroorganizama bio je ograničen na 24 h što je prihvaćeno kao prikladno za studije fokusirane na analizu inicijalno formiranog biofilma (Kommerein i sar., 2018; Park JH i sar., 2014; Periasamy i Kolenbrander, 2010). Poput rezultata *in vitro* dela istraživanja, i u *in situ* delu studije utvrđen je značajno veći broj kopija bakterijske DNK na površinama uzoraka glazirane cirkonije i poli (etar etar ketona), dok su uzorci polirane cirkonije i kompozita na bazi smole pokazali nizak afinitet ka adheziji oralnih bakterija nakon određenog perioda prisustva u usnoj duplji. Imajući u vidu eksperimentalni *in situ* dizajn zabeleženo je svega nekoliko studija u vezi sa mašinski obradivim dentalnim materijalima. U skladu sa rezultatima sprovedenog istraživanja, Nascimento i sar., 2016 i Scarano i sar., 2004 istakli su dobra antimikrobna svojstva polirane cirkonije protiv rane adhezije mikroorganizama u usnoj duplji, a rezultati studije Engel i sar., 2020 pokazali su da su u usnoj duplji nadoknade izrađene od mašinski obradive kobalt - hrom legure manje podložne brzom formiranju biofilma zbog specifične površinske slobodne energije ovog materijala. Takođe, u istoj studiji Engel i sar., 2020 ukazali su i na veliku osetljivost mašinski obradivog kompozita na bazi smole na ranu kolonizaciju oralnih mikroorganizama. Izuzev razlike između materijala pokazane su i varijacije između učesnika studije u pogledu ukupnog broja bakterija adheriranih na površinama materijala nakon 24 h izlaganja istih uslovima oralne sredine. Kandidat je ovu pojavu pripisao individualnim razlikama u sastavu oralne flore, protoku i sastavu pljuvačke, kao i vrsti i količini unete hrane i pića za vreme pauza tokom perioda akumulacije. U saglasnosti sa ovom tvrdnjom Hu i sar., 2022 demonstrirali su da sastav rano formiranog biofilma na površinama zubnih nadoknada nije zavistan isključivo od vrste materijala za izradu nadoknade, već je i individualno specifičan, te da se u pogledu brzine i intenziteta formiranja ranog biofilma pojedinci mogu svrstati u „spore” ili „brze” stvaraoce plaka.

U sprovedenoj studiji kandidat je pokazao da hrapavije površine ispitivanih materijala dovode do povećane adhezije mikroorganizama. Još u prošlom veku Quirynen i sar., 1993 i Bollen i sar., 1996 demonstrirali su slična opažanja upućujući na neminovno veću akumulaciju biofilma na hrapavijim površinama zubnih nadoknada. Shodno tome, autori nedavnih istraživanja u vezi sa mašinski obradivim poli (etar etar ketonom) (D'Ercole i sar., 2020; Kamel i sar., 2021), cirkonijom (Jaeggi i sar., 2022; Yu i sar., 2016), kao i kobalt - hrom legurom (Hjerpe i sar., 2021) predstavili su slične rezultate. Osim toga, u cilju ispitivanja uticaja hidrofilnosti površine materijala na adheziju mikroorganizama fokus brojnih studija u prošlosti bio je na poređenju numeričkih vrednosti kontaktnog ugla određene tečnosti, najčešće destilovane vode i broja formiranih kolonija mikroorganizama na površini materijala, predstavljanjem korelacije u vidu izračunate vrednosti određenog koeficijenta. Međutim, kandidat je u sprovedenoj studiji hidrofilnost materijala definisao na osnovu formulom izračunate vrednosti površinske slobodne energije, pa izračunavanje vrednosti određenog koeficijenta nije primenljivo. Na osnovu dobijenih rezultata kandidat nije utvrdio direktan uticaj hidrofilnosti površine materijala na adheziju mikroorganizama. Bez obzira na to što pojedina grupa autora sugerise da je hidrofilnost materijala čak važnija od hrapavosti njegove površine sa mikrobiološkog aspekta (De-la-Pinta i sar., 2019), analizom savremene literature uočeni su različiti ishodi i do danas nije utvrđen jasan uticaj pomenutog parametra na adheziju mikroorganizama na površini materijala. S jedne strane, grupa autora pokazala je da veća hidrofilnost površine dentalnih polimera dovodi do povećane sklonosti ka kolonizaciji *Strep. oralis* na površini mašinski obradivog poli (etar etar ketona) (D'Ercole i sar., 2020), kao i *F. nucleatum* na površini mašinski obradivog poli (metil metakrilata) (Astasov-Frauenhoffer i sar., 2018). Ipak, brojni literaturni podaci upućuju na drugačije rezultate, pokazujući sklonost mikroorganizama ka adheziji na površinama mašinski obradive cirkonije (Scarano i sar., 2004) koja u pomenutoj studiji pokazuje hidrofobni karakter površine. Kao moguće objašnjenje nepodudaranju rezultata navedenih istraživanja kandidat je predstavio još jedno mišljenje autora nedavnih studija u kojima se povećana adhezija mikroorganizama povezuje sa uglavnom umereno hidrofilnim ili umereno hidrofobnim površinama sa vrednostima izmerenih kontaktnih uglova u rasponu od 40° do 130°, dok izrazito hidrofilne ili hidrofobne površine materijala sa vrednostima kontaktnih uglova van pomenutog opsega pokazuju do određene mere otpornost ka kolonizaciji mikroorganizama (Wassmann i sar., 2017; Yuan Y i sar., 2017; Falde i sar., 2016; Sterzenbach i sar., 2020; Zhang X i sar., 2013). Konačno, zahvaljujući nedostatku jakog pozitivnog uticaja površinske hrapavosti, kao i odsustvu uvida u povezanost površinske slobodne energije i adhezije mikroorganizama na površinama ispitivanih materijala kandidat je uputio na činjenicu da karakteristike površine materijala nisu uvek odlučujuće sa mikrobiološke tačke gledišta i da je formiranje biofilma na površinama mašinski obradivih dentalnih materijala značajno pod uticajem i drugih faktora. Jedan od najvažnijih predstavljaju same osobine komponenti hemijskog sastava materijala, što je u skladu sa mišljenjem Mabboux i sar., 2004.

D. Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21)

1. **Vulović, S., Nikolić-Jakoba, N., Radunović, M., Petrović, S., Popovac, A., Todorović, M., & Milić-Lemić, A. (2023). Biofilm Formation on the Surfaces of CAD/CAM Dental Polymers. *Polymers*, 15(9), 2140. (IF 2022 = 5,0)**
<https://doi.org/10.3390/polym15092140>

Radovi u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

1. **Vulović, S., Todorović, A., Stančić, I., Popovac, A., Stašić, J. N., Vencl, A., & Milić-Lemić, A. (2022).** Study on the surface properties of different commercially available CAD/CAM materials for implant-supported restorations. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 34(7), 1132–1141. (IF 2022 = 3,2)
<https://doi.org/10.1111/jerd.12958>

Radovi u međunarodnim časopisima (M23)

1. Vulović, S., Popovac, A., Radunović, M., Petrović, S., Todorović, M., & Milić-Lemić, A. (2023). Microbial adhesion and viability on novel CAD/CAM framework materials for implant-supported hybrid prostheses. *European Journal of Oral Sciences*, 131(1), e12911. (IF 2022 = 1,9)
<https://doi.org/10.1111/eos.12911134>

Radovi u novopokrenutim naučnim časopisima (M54)

1. Vulović, S., Stančić, I., Popovac, A., & Milić-Lemić, A. (2022). Surface roughness evaluation of different novel CAD/CAM dental materials. *Tribology and Materials*, 1(2), 55-60.
<https://doi.org/10.46793/tribomat.2022.010>

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**ISPITIVANJE KARAKTERISTIKA POVRŠINE MAŠINSKI OBRADIVIH DENTALNIH MATERIJALA I NJIHOVOG UTICAJA NA ADHEZIJU MIKROORGANIZAMA IZ USNE DUPLJE**” dr Stefana Vulovića urađena je skladno principima originalnog naučno-istraživačkog rada, sa jasno postavljenim ciljevima, savremenom metodologijom rada, precizno prikazanim i adekvatno diskutovanim rezultatima, kao i jasno uobičajenim zaključcima. Sprovedeno istraživanje predstavlja značajan naučni doprinos u ispitivanju karakteristika površine mašinski obradivih dentalnih materijala i njihovog uticaja na adheziju mikroorganizama iz usne duplje. Doktorska disertacija dr Stefana Vulovića prva je studija čiji je fokus bio na poređenju više vrsta mašinski obradivih materijala uključujući opsežnu analizu karakteristika površine primenom različitih eksperimentalnih metoda, kao i mikrobiološku analizu koja je obuhvatala dva različita eksperimentalna dizajna, primenu laboratorijskih uslova kao i realnih uslova oralne sredine uključujući određen broj humanih subjekata.

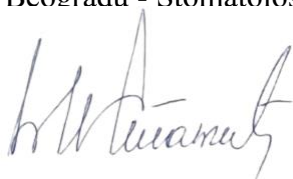
Nakon uvida u dostavljeni tekst Komisija je jednoglasno ocenila da doktorska disertacija pod nazivom „**ISPITIVANJE KARAKTERISTIKA POVRŠINE MAŠINSKI OBRADIVIH DENTALNIH MATERIJALA I NJIHOVOG UTICAJA NA ADHEZIJU MIKROORGANIZAMA IZ USNE DUPLJE**” dr Stefana Vulovića predstavlja originalno, samostalno i dobro dokumentovano istraživanje. Takođe, pomenuta doktorska disertacija ispunjava sve kriterijume propisane Zakonom o Univerzitetu i statutima Univerziteta i Stomatološkog fakulteta u Beogradu.

Na osnovu svega navedenog, Komisija predlaže Nastavno - naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati Izveštaj Komisije o pozitivnoj oceni doktorske disertacije dr Stefana Vulovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule Doktora stomatoloških nauka.

ČLANOVI KOMISIJE



Prof. dr Aleksandar Todorović, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet



Prof. dr Ivica Stančić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet



Prof. dr Nataša Nikolić Jakoba, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet



Doc. dr Milena Radunović, docent
Univerzitet u Beogradu - Stomatološki fakultet



Prof. dr Aleksandar Vencl, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Mašinski fakultet

U Beogradu, 25.12.2023. godine