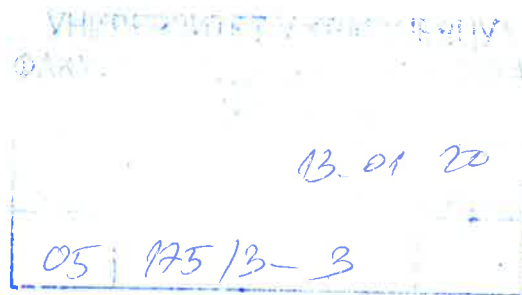


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-910/32 од 13.11.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Владана Ковачевића** под називом:

“Ефикасност растовра јона сребра на промене оксидо – нитрозативних параметара у терапији болесника са хроничним обликом парадонтопатије“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Александра Лукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Болести зуба и ендодонција*, члан;
3. **Проф. др Драгана Даковић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Парадонтологија и орална медицина*, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Владан Ковачевић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Владан Ковачевић, рођен 25.10.1970. године у Београду, Република Србија. Основну и средњу школу завршио је у Београду. Стоматолошки факултет Универзитета у Београду је завршио 1996. године са просечном оценом 8,16. У периоду од 2002. до 2014. године је радио на Клиници за стоматологију Вономедицинске академије у Београду, Одељење за пародонтологију и оралну медицину, а од 2014. године ради на Одељењу за имплантологију. Учесник је у научно-истраживачком пројекту Универзитета одбране у Београду под називом „Стање оралног здравља припадника Војске Србије, утврђивање стратегије за превентивни програм и континуирану терапију“. Завршио је више завршених курсева из области стоматологије.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Ефикасност растовра јона сребра на промене оксидо – нитрозативних параметара у терапији болесника са хроничним обликом парадонтопатије“

Предмет: Испитивање утицаја раствора јона сребра на вредности параметара маркера оксидационог и нитрозативног стреса код болесника са хроничним обликом парадонтопатије.

Хипотезе:

Постоји разлика између болесника који су у оквиру каузалне терапије парадонтопатије користили као адјувантни антисептик јоне сребра, болесника који су користили раствор хлорхексидина и здравих испитаника у:

1. Вредностима клиничких параметара оралне хигијене и стања гингиве пре и након каузалне терапије пародонтопатије изражено кроз плак индекс (ПИ), гингивални индекс (ГИ), индекс крварења гингиве (ИКГ) .
2. Вредностима клиничких параметара здравља пародонцијума пре и након каузалне терапије пародонтопатије изражено кроз ниво припојног епитела (НПЕ) и дубину пародонталног џепа (ДПЦ) .
3. Вредностима параметара оксидативног и нитрозативног статуса у саливи болесника са пародонтопатијом пре и после терапије у односу на здраве испитанике;
4. Вредностима параметара оксидативног и нитрозативног статуса у гингивалној течности болесника са пародонтопатијом пре и после терапије у односу на здраве испитанике.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Владан Ковачевић, је објавио рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Kovačević V, Milosavljević M, Rančić N, Daković D.** Assessment of the periodontal health and community periodontal index in Serbian military. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(11): 953–960. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Пародонтопатија је хронична бактеријска инфекција која се карактерише инфламацијом, оштећењем ткива и деструкцијом алвеоларне кости. Процес иницијације и прогресије болести зависи од присуства вирулентних микроорганизама који делују преко својих продуката (киселине, ендотоксини, антигени) и изазивају бројне промене у пародонцијуму - од гингивитиса, преласка запаљења на алвеоларну кост и формирања пародонталних џепова, до терминалних разарања алвеоларне кости и губитка зуба. Иако су микроорганизми иницијални фактор у настанку пародонтопатије, одговор домаћина на инфекцију је критичан моменат за прогресију болести.

У оквиру неких метаанализа истраживани су ефекти употребе локалних антимикуробних препарата на одређене клиничке параметре здравља гингиве и

пародонцијума пре и после терапије. Те студије обједињују и међусобно упоређују ефекте азитромицина, хлорхексидина, доксициклина, метронидазола, миноциклина, борне киселине, физиолошког раствора и хијалуронске киселине.

Новија истраживања указују на везу између слободних радикала, антиоксиданаса и пародонтопатије. Оксидативни стрес се дефинише као дисбаланс између високо реактивних молекулских врста, као што су реактивне врсте кисеоника (ROS) и азота (RNS) са једне стране, односно антиоксидативне заштите са друге стране. Као стални пратилац пародонтопатије, оксидативни стрес може бити повезан са почетком и/ или прогресијом деструкције периодонталног ткива и системском инфламацијом⁶. Ослобађање ROS, као што су супероксидни анјон ($O_2^{\cdot-}$), хидроксилни радикал ($\cdot OH$) и водоник пероксид (H_2O_2) може започети ланчану реакцију која доводи до оштећења и смрти ћелије. Са друге стране, нитрозативни стрес има веома важну улогу у патогенези пародонтопатије и може представљати рани маркер у детекцији инфламације пародонцијума, при чему се улога азот оксида (NO) у процесу деструкције периодонталног ткива може пратити мерењем концентрације нитрита и нитрата (NO_2+NO_3). Истовремено, паралелно са тежином инфламације долази до повећања концентрације малондиалдехида (MDA), финалног продукта пероксидације полинезасићених масних киселина који могу индуковати покретање оксидативног стреса. Новије студије указују на повећану концентрацију супстанци које реагују са тиобарбитурном киселином (TBARS) и служе као биомаркер пероксидације липопротеина ћелијске мембране код хроничне пародонтопатије. Повећање концентрације ROS доводи до оксидативног оштећења периодонталног ткива са пратећим смањењем антиоксидативног потенцијала, који се огледа у промени редокс статуса (укупни антиоксидативни капацитет – TAS), као и оштећењу ензимске (супероксид димутаза – SOD, каталаза – CAT, глутатион пероксидаза – GPx) и неензимске (глутатион – GSH) антиоксидативне заштите.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа испитивању могућности терапије пародонтопатије јонима сребра и ефектима овакве терапије на оксидациони-нитрозативни статус.

Циљеви овог истраживања су:

- 1) Утврдити ефикасност раствора јона сребра као адјувантног антисептика на успех каузалне терапије хроничне генерализоване пародонтопатије.
- 2) Утврдити утицај воденог раствора јона сребра као локалног адјувантног антисептика на вредности параметара оксидативног и нитрозативног статуса (концентрација *MDA*, NO_2+NO_3 , стварање $O_2^{\cdot-}$, садржај *GSH*, одређивање *TAS*, активност *SOD*, *GPx* и *CAT*) у саливи болесника са пародонтопатијом пре и после каузалне терапије у односу на примењивани раствор хлорхексидина;
- 3) Утврдити утицај воденог раствора јона сребра као локалног адјувантног антисептика на вредности параметара оксидативног и нитрозативног статуса (концентрација *MDA*, NO_2+NO_3 , садржај *GSH*, одређивање *TAS* и активност *SOD*) у гингивалној течности болесника са пародонтопатијом пре и после каузалне терапије у односу на примењивани раствор хлорхексидина;
- 4) Утврдити корелацију између клиничких параметара оралне хигијене, стања гингиве и пародонцијума са вредностима оксидативног/ нитрозативног статуса у саливи и гингивалном флуиду пацијената са пародонтопатијом пре и после терапије воденим раствором јона сребра, односно раствором хлорхексидина.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашњи резултати истраживања показују да су пацијенти са пародонтопатијом много осетљивији на промену равнотеже између оксиданаса и антиоксиданаса. Такође, на веома значајну улогу оксидативног статуса у патологији пародонтопатије указују и студије које повезују оксидативно/ нитрозативни статус са периодонталним статусом.

У терапији пародонтопатије користе се хируршке и нехируршке (каузална терапија) процедуре. Каузална терапија се примењује у првој фази терапије код свих болесника, без обзира на тип и тежину болести. Постоји научна оправданост употребе локалних антисептика која се огледа у потпори механичкој обради пародонталних простора (киретажа пародонталних џепова и глачање површине корена зуба), смањењу броја бактерија проузроковача пародонтопатије и смањењу негативних ефеката који могу бити удружени са системском употребом антимикуробних препарата. Систематски прегледи показују значајно

боље резултате након комбиноване употребе локалних антисептика и каузалне процедуре, у односу на примену само каузалне терапије.

Хлорхексидин (*СНХ*) је сигурно један од најшире изучаваних антисептика са изванредним плак инхибиторним својствима. Хлорхексидин глуколат је бисгванид који обезбеђује константно бактерицидно и фунгицидно дејство током више од шест сати. У зависности од концентрације, као и од осетљивости узрочника, *СНХ* може деловати бактериостатски и бактерицидно. Међутим, познати су и нежељени ефекти *СНХ*, као што су дисколорација зуба (тамно смеђе пигментације), утрнулост дорзалне површине језика, одређене сметње у перцепцији укуса, као и екстензивна ерозија оралне слузнице и оток паротидних жлезда.

Јони сребра (*JS*) су познати као раствор са јаким инхибиторним и бактерицидним ефектом, као и широким спектром антимикуробних активности, које је доказано у редукцији адхезије бактерија и превенцији формирања биофилма. Употреба препарата сребра као снажног антисептика је данас врло актуелна. Сребро-нитрат у облику 0,5 % воденог раствора је адстригенс и антибактеријски који је примењен у облику влажних компреса у лечењу инфективних ексема, гравитацијских улкуса и других регија коже инфицираних Грампозитивним или Грам-негативним бактеријама. Дуготрајни бактериостатски ефекат сребро нитрата обезбеђује сребро, које се везује за беланчевине ткива и хлориде, тако да формирана једињења постепено ослобађају јоне сребра. У већим концентрацијама може деловати каустички таложењем беланчевина. Истраживања указују на позитивне ефекте примене раствора сребро- нитрата у терапији афтозног стоматитиса, док је у *in-vitro* истраживањима у концентрацији од 0,5 µg/mL описана његова снажна антимикуробна активност против микроорганизама изазивача пародонтопатије. Straub и сарадници указали су на дуготрајно отпуштање јона сребра, преко локално постављених ресорптивних перио-чипова натопљених 12 % сребро нитратом у пародонталне цеповете.

Предложена студија ће пратити ефекте примене локалних антисептика (*СНХ* и *JS*) на клиничке параметре испитивања гингиве и пародонцијума (плак индекс, гингивални индекс, ниво припојног епитела, дубина пародонталног цела), као и промене параметара оксидативног и нитрозативног статуса пре и након пародонталне терапије. У пољу пародонталне дијагностике ефекти *СНХ* и *JS* биће праћени преко маркера оксидативно/ нитрозативног стреса у саливи и гингивалној цревикуларној течности (*GCF*), биолошким

флуидима веома значајним за одређивање статуса пародонталног ткива. Према досадашњим сазнањима, нема података из литературе о ефектима воденог раствора JS на оксидативно/ нитрозативне параметре у току каузалне фазе терапије хроничне генерализоване пародонтопатије.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија ће бити спроведена као проспективна кохортна студију.

2.7.2. Популација која се истражује

Особе оболеле од хроничне генерализоване пародонтопатије и здраве особе. Старости између 25 до 65 година.

Фактори искључења:

1. испитаници код којих је лечење пародонтопатије спроведено пре више од 12 месеци
2. системска обољења која могу да утичу на терапију пародонтопатије
3. употреба антибиотика и антиинфламаторних лекова у последњих 6 месеци
4. трудноћа, лактација и употреба лекова за контрацепцију
5. системске инфекције усне дупље

Фактори укључења:

1. клиничка дијагноза генерализоване хроничне пародонтопатије уз рендгенолошку потврду о присуству ресорпције алвеоларне кости ($\geq 30\%$)
2. испитаници који имају довољан број зуба у горњој и доњој вилци (≥ 20)
3. испитаници који имају ≥ 5 страна зуба са пародонталним џеповима чија је дубина $\geq 5\text{mm}$

2.7.3. Узорковање

У испитивање ће бити укључени болесници („згодни узорак“) који се ради лечења јављају на Клинику за стоматологију Војномедицинске академије у Београду у наредних годину дана. Исти ће бити распоређени у групе. Од свих испитаника ће се пре укључивања у поступак обезбедити писмени пристанак, а студија ће бити одобрена од стране Етичког комитета Војномедицинске академије.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле су:

1. демографске карактеристике испитаника (пол, старост)
2. водени раствор јона сребра у концентрацији од 5 mg/ml – 5ppm (Nano Silver Water[®] наведени препарат сребра је у нашој земљи регистрован за употребу као хигијенско-дијететски суплемент-Институт за хигијену, Завод за превентивну медицину ВМА Београд, бр: 769/06 Di Lab- Trade doo, Крушевац, Србија)
3. раствор хлоркексидина у концентрацији од 0,2% (Curasept ADS 220, 200 ml, Curaden international AG CH)

Зависне варијабле су:

1. Укупна количина меких наслага помоћу *Плак индекса по Silness-Loe-и*. Овим индексом одређује се дебљина денталног плака на гингивалним трећинама: вестибуларне, оралне, и вестибуларног дела мезијалне и дисталне површине круница свих присутних зуба. При томе се користи стоматолошка сонда. Бодовање се врши скором од 0 – 3.
2. *Гингивални индекс по Лое-Силнесс-у* се користи за утврђивање стања гингиве. Помоћу њега се стање гингиве оцењује са вестибуларне, мезијалне, оралне и дисталне стране сваког присутног зуба. Процена се базира на промени боје, отоку и крварењу гингиве скором од 0 – 3.
3. За процену степена крварења гингиве користи се *Гингивални индекс по Лое-Silness-и* уколико је скор већи од 2.
4. *Дубина пародонталног џепа* (растојање од ивице слободне гингиве до коронарног дела припојног епитела), мери се пародонталном сондом на шест

- страна зуба (мезио-вестибуларно, вестибуларно, дисто-вестибуларно, мезио-орално, орално, дисто-орално). Вредности се изражавају у милиметрима.
5. Вредност *нивоа припојног епитела* је растојање од цементно-глеђне границе до дна пародонталног џепа. Мери се пародонталном сондом на шест страна зуба (мезио-вестибуларно, вестибуларно, дисто-вестибуларно, мезио-орално, орално, дисто-орално). Вредности се изражавају у милиметрима. Утврђивањем ове вредности добија се реална представа о степену и величини разарања пародонталног ткива.
 6. Вредности *оксидативно-нитрозативних параметара у саливи* пре и после каузалне терапије
 7. Вредности *оксидативно-нитрозативних параметара у гингивалној течности* пре и после каузалне терапије.

Збуњујуће варијабле:

1. помоћна лековита средства, хомеопатски лекови, антибиотици (назив лека, колико дуго у употреби, доза)

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Клиничке студије, спроведене на нашој популацији, у болесника са хроничним обликом пародонтопатије, указују да се просечна вредност гингивалног индекса (ГИ) креће у распону од 1,4 до 1,8. У савременој студији у којој је испитивана терапијска ефикасност оралних формулација хлорхексидина на релативно малом узорку, статистички значајни ефекти су добијени регистрањем разлике од 15% између третмана.

Величина група у нашој студији је одређена на основу следећих почетних параметара: Очекивана разлика просечних вредности ГИ (30. дана студије) између третираних група износи 0,3 уз стандардну девијацију од 30%. Применом т-теста за независне групе, уз снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа (α) од 0,05, израчунато је да је минимални број испитаника у свакој групи 20.

2.7.6. Статистичка обрада података

У случају континуираних варијабли (нормална расподела података), подаци ће бити приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (СД). Уколико то буде неопходно, додатни статистички параметри ће такође бити коришћени (распон и 95%-не границе поверења). У случају да буде регистрована велика варијабилност података неког параметра, уместо средње вредности биће приказана медијана (мера централне тенденције по положају).

Одређени број варијабли биће представљен у виду фреквенција појединих обележја (категорија).

За процену значајности разлика унутар група биће коришћен Студентов *t*-тест за зависна обележја или алтернативно Вилкоксон тест. Међугрупна значајност биће процењена применом анализе варијансе у 1 правцу или, у зависности од расподеле, Краскал-Волис тестом. Значајност разлика дистрибуције фреквенција између група процењиваће се применом χ^2 теста.

Степен повезаности битних параметара (клиничких, биохемијских), биће испитан употребом Пирсонове корелационе анализе.

Гранична статистичка значајност утврђена је на нивоу од $p < 0,05$.

Комплетна статистичка анализа података биће извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS 17.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће водени раствор јона сребра примењен код болесника са хроничном генерализованом пародонтопатијом бити бар подједнако ефикасан као и хлорхексидин. Ово је веома значајно јер се у терапији ове категорије болесника користе антибиотици за локалну примену, хлорхексидин, хијалуронска киселина, водоник-пероксид. Антибиотици у терапији пародонтопатије су веома ефикасни, али имају и неке неповољне стране, као што су неједнако дејство на све узрочнике пародонтопатије, појаве резистенције и могуће појаве гљивичних инфекција. Понекад се могу јавити и алергијске манифестације. Од антисептика, најчешће се користи хлорхексидин. Он је веома ефикасан али испољава и више нежељених дејстава међу којима су : поремећај чула укуса, пребојавање зуба, оток пљувачних жлезда.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Истраживање ће показати да је оксидативни стрес веома важан фактор код оболелих од пародонтопатије и да праћење антиоксидативног капацитета може помоћи у бољем разумевању механизма оштећења пародонталног ткива, као и развоју нових терапијских смерница. Антиоксидативни ензими могу бити маркери степена оштећења пародонцијуја.

Водени раствор јона сребра делује веома ефикасно не само на бактерије, већ и на гљивице и вирусе, при чему је код локалне примене изванредно добро подношљив. Уколико се у оквиру ових испитивања покаже, а то са великом вероватноћом очекујемо, да водени раствор сребрних јона у најмању руку покаже једнаку ефикасност воденог раствора сребрних јона на оксидо/ нитрозативне параметре као до сада широко примењиваног хлорхексидина, то би уз далеко бољу подношљивост јона сребра омогућило њихову редовну примену и бољу перспективу лечења болесника са хроничном генерализованом пародонтопатијом. Истовремено, на овај начин би се омогућила и реевалуација јона сребра, који су до сада коришћени у стоматологији, али у далеко мањој мери него што то овај препарат заслужује.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Зоран Лазић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална хирургија.

Проф. др Зоран Лазић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Зорана Лазића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Vlahović Z, Marković A, **Lazić Z**, Šćepanović M, Đinić A, Kalanović M. Histopathological comparative analysis of periimplant bone inflammatory response after dental implant insertion using flap and flapless surgical technique. An experimental study in pigs. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Sep;28(9):1067-1073.
2. Bubalo M, **Lazic Z**, Tatic Z, Milovic R, Magic M. The use of collagen membranes in guided tissue regeneration. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(8): 767–772.
3. Rakašević D, **Lazić Z**, Rakonjac B, Soldatović I, Janković S, Magić M, Aleksić Z. Efficiency of photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis – A three-month randomized controlled clinical trial. *Srp Arh Celok Lek.* 2016 Sep-Oct;144(9-10):478-484.
4. Dubovina D, Mihailović B, Bukumirić Z, Vlahović Z, Miladinović M, Miković N, **Lazić Z**. The use of hyaluronic and aminocaproic acid in the treatment of alveolar osteitis. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Nov;73(11):1010-5
5. Marković A, **Lazić Z**, Mišić T, Šćepanović M, Todorović A, Thakare K, Janjić B, Vlahović Z, Glišić M. Effect of surgical drill guide and irrigans temperature on thermal bone changes during drilling implant sites - thermographic analysis on bovine ribs. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Aug;73(8):744-50.
6. **Lazić Z**, Golubović M, Marković A, Šćepanović M, Mišić T, Vlahović Z. Immunohistochemical analysis of blood vessels in peri-implant mucosa: a comparison between mini-incision flapless and flap surgeries in domestic pigs. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Jul;26(7):775-9.
7. Mandić B, **Lazić Z**, Marković A, Mandić B, Mandić M, Djinić A, Miličić B. Influence of postoperative low-level laser therapy on the osseointegration of self-tapping implants in the posterior maxilla: a 6-week split-mouth clinical study. *Vojnosanit Pregl.* 2015 Mar;72(3):233-40.

Научна област дисертације

Медицина, Стоматологија

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Александра Лукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Болести зуба и ендодонција*, члан;
3. Проф. др Драгана Даковић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Парадонтологија и орална медицина*, члан;

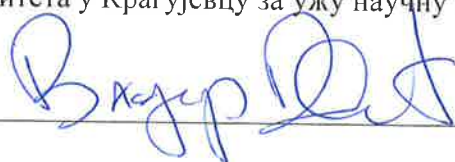
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Владан Ковачевић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

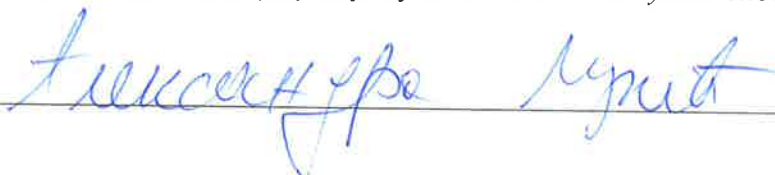
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Владана Ковачевића**, под називом „Ефикасност растовра јона сребра на промене оксидо – нитрозативних параметара у терапији болесника са хроничним обликом парадонтопатије“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Проф. др Александра Лукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Болести зуба и ендодонција*, члан



Проф. др Драгана Даковић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Парадонтологија и орална медицина, члан



У Крагујевцу, 05.12.2019. године