

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		30.04.2018	
Орг.јед.	Број	Прилог	Бројност
05	5131/2-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/52 од 04.04.2018. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Татјане Лемић, под називом:

„Ефикасност комбиноване примене калцијум хидроксида и хлорхексидина у терапији инфицираног канала корена зуба“

Чланови комисије су:

1. Доц. др Драган Газивода, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Орална хирургија, 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 Пародонтологија и орална медицина, члан
4. Доц. др Радмила Обрадовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан
5. Доц. др Марија Бубало, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална хирургија, члан

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Татјана Лемић 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

Др Татјана Лемић рођена је 30. јуна 1972. године у Краљеву. Основну и Средњу медицинску школу завршила је у Краљеву са одличним успехом. Стоматолошки факултет у Београду уписала је школске 1990/1991 године, а дипломирала марта 1998. године са просечном оценом 8,57.

Специјализацију из болести зуба и ендодонције завршила је 2003. године на ВМА са оценом 5 (пет).

Запослена је на Клиници за стоматологију ВМА на одсеку за болести зуба и ендодонцију. Школске 2011/2012 године уписала је II годину академских докторских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Превентивна медицина. У току студија положила је све испите предвиђене планом и програмом и усмени докторски испит са оценом 10 (десет).

Од 03. новембра 2016. године изабрана је у звање сарадника у настави за ужу научну област орална медицина на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

Говори енглески језик и познаје рад на рачунару (Microsoft Windows, Microsoft Office, Internet).

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Ефикасност комбиноване примене калцијум хидроксида и хлорхексидина у терапији инффицираног канала корена зуба“

Предмет: Задатак овог истраживања је праћење успешности поступака у лечењу инффицираног канала корена зуба клиничким и бактериолошким параметрима пастом калцијум хидроксида, 2% гелом хлорхексидин глуконата и мешавином пасте калцијум хидроксида и 2% гелом хлорхексидин глуконата.

Хипотеза: Постоји разлика између испитаника код којих је у оквиру каузалне терапије инффицираног канала корена зуба коришћен као адјувантни антисептик паста калцијум хидроксида, 2% гел хлорхексидин глуконат и мешавина пасте калцијум хидроксида и 2% гела хлорхексидин глуконата у односу 1:1 у

1. Присуству/одсуству клиничких параметара пре и након каузалне терапије инффицираног канала корена зуба
2. Идентификацији и квантификацији микроорганизама из узорака инффицираног канала корена зуба као узрочника инфекције методом масене спектрометрије апаратом “Maldi-Tof“ фирме “Bio Merieux“

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у рецензираном часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

Lemic T, Dakovic D, Zurovac T, Pejakovic D, Kovacevic V. Topical medicaments in the treatment of infected dental root. MD-Medical Data 2016; 8(1): 027-033. M52

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

У нормалним физиолошким условима, пулпа је заштићена спољашњим структурама тврдих зубних ткива и интактним периодонцијумом од повређивања и штетних елемената из усне дупље. Пулпа може бити оштећена на више начина: дентални каријес (бактерије и њихови токсини), трауматска оштећена, јатрогени фактори (хидратација дентина, токсични утицај материјала за испуне) и оштећене рестаурације.

Микроорганизми су најчешћи узрочници обољења пулпе и периапикалног ткива. Преко својих продуката као што су киселине, ендотоксини, антигени, микроорганизми изазивају промене у пулпи и околном ткиву врха корена зуба због испољавања остеокластичне активности. Главни циљ ендодонског лечења је комплетно уклањање микроорганизама, њихових продуката и пулпних остатака из инфицираног канала корена зуба. За уклањање микроорганизама користе се механички инструменти уз испирање антисептичким средствима, који најефикасније уклањају бактерије и њихове токсине. Истраживања показују да после адекватног ширења и обликовања система канала зуба уз испирање антисептичким растворима, из 40-60% канала корена се и даље могу изоловати вијабилни сојеви бактерија. Елиминација преосталих бактерија и спречавање реинфекције канала корена може да се постигне применом интраканалних медикамената. Они елиминишу преостале одрживе бактерије у систему канала корена, смањују инфламацију и бол и спречавају поновну инфекцију канала корена. Захваљујући антибактеријском деловању, показало се да калцијум хидроксид ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) и хлоркесидин (СНХ) могу да испуне много својстава идеалног каналног медикамента. Механизам антимикуробног дејства $\text{Ca}(\text{OH})_2$ је ослобађање хидроксилних јона (OH^-), тј. стварање алкалне средине која није погодна за опстанак микроорганизама. Доводи до оштећења микробне цитоплазматичне мембране директним дејством хидроксилних јона, сузбијању активности ензима и ометањем ћелијског метаболизма, спречавањем умножавања ДНК цепањем.

Механизам дејства СНХ је базиран на интеракцији између катјона хлорхексидина и негативних фосфатних група на бактеријском ћелијском зиду. Повећава се пропустљивост ћелијског зида што омогућује да молекули хлорхексидина пенетрирају у ћелију са интрацелуларним токсичним ефектом.

Због резистенције појединих микроорганизама на калцијум хидроксид и одсуства органолитичког дејства хлорхексидин глуконата њихов ефекат није у потпуности

задовољавајући када се примењују појединачно. Најновија истраживања указују на могућност коришћења мешавине ових лекова у лечењу инфицираног канала корена зуба ради повећања њиховог антибактеријског дејства. У највећем броју случајева, та истраживања су рађена у *in vitro*, али веома мало у клиничким условима *in vivo*.

2.5. Значај и циљ истраживања

Ово истраживање је од посебног значаја, јер ће се уз примену двоструко мањих количина појединачних препарата постићи много већа ефикасност у односу на њихову појединачну примену, уз једнаку подношљивост. На тај начин ће терапија овог обољења бити много ефикаснија, не само у клиничком погледу, већ успешнија и у ерадикацији бактерија који доводе до инфекције система канала корена зуба.

Стога је циљ овог истраживања праћење поступака у лечењу инфицираног канала корена зуба клиничким и бактериолошким параметрима пастом калцијум хидроксида, 2% гелом хлорхексидин глуконата и мешавином пасте калцијум хидроксида и 2% гелом хлорхексидин глуконата у односу 1:1.

У складу са овим општим циљем постављени су ови специфични циљеви:

1. Упоредити регистроване клиничке параметре пре и после примене пасте калцијум хидроксида код испитаника са инфицираним каналом корена зуба.
2. Упоредити регистроване клиничке параметре пре и после примене гела 2% хлорхексидин глуконата код испитаника са инфицираним каналом корена зуба.
3. Упоредити регистроване клиничке параметре пре и после примене мешавине пасте калцијум хидроксида и гела 2% хлор хексидин глуконата у односу 1 : 1 код испитаника са инфицираним каналом корена зуба.
4. Испитати и упоредити антибактеријску ефикасност пасте калцијум хидроксида, гела 2% хлорхексидин глуконата и њихове комбиноване примене код испитаника са инфицираним каналом корена зуба методом масене спектрометрије апаратом "Maldi-Tof" фирме "Bio Merieux" ради квантитативне и квалитативне верификације што ће апсолутно показати валидност примењеног терапијског модалитета.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Претраживањем доступних база података утврђено је да су истраживања усмерена ка испитивању антибактеријског ефекта појединачних лекова који се користе у лечењу инфицираног канала корена зуба. Примена појединачних лекова не даје најбоље резултате, јер ниједан лек нема идеалне особине за обескличавање инфицираног канала корена зуба. Новија истраживања указују на могућност коришћења мешавине лекова у лечењу инфицираног канала корена зуба које се приписује повећању њиховог антибактеријског дејства. Идеја је да се применом мешавине два најчешће коришћена лекова докаже њихова супериорност у односу на њихову

појединачну примену. У највећем броју случајева, та истраживања су рађена у *in vitro*, али веома мало у клиничким условима *in vivo*, што оставља могућност за будућа истраживања.

2.7. Материјал и методе:

2.7.1 Врста студије

Истраживање ће бити дизајнирано као проспективна опсервациона кохортна студија на материјалу хуманог порекла.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључено 111 испитаника, оба пола, старосне доби од 25-65 година, подељених у три једнаке групе ($n = 37$). Услов за учешће у студију је дијагностикована инфекција канала корена на једнокореним зубима горње вилице на основу присуства клиничких симптома и радиографског снимка.

2.7.3. Узорковање

Након механичке и хемијске обраде свих канала корена зуба, узеће се узорци за микробиолошка испитивања помоћу стерилних папирних поена величине 30. Методом случајног узорка (таблице случајних бројева) узорци ће бити подељени у три једнаке групе од по 37 коренова зуба у зависности од коришћеног интраканалног медикамента:

ГРУПА I - Калцијум хидроксидна паста (*Calcium hydroxide – Hydrocal, PPH Cerkamed, Stalowa Wola, Poland*)

ГРУПА II – 2% Хлорхексидин гел (*Gluco-Chex 2% gel, PPH Cerkamed, Stalowa Wola, Poland*)

ГРУПА III – Мешавином пасте калцијум хидроксида и 2% гела хлорхексидин глуконата у односу 1:1.

Интраканални медикаменти ће бити унешени у канале корена зуба помоћу лентуло спирале, а након тога у пределу улаза у коренски канал биће постављен комадић стерилне ватице и канал привремено затворен (*Cavit, 3M ESPE, Seefeld, Germany*). После 15 дана, интраканални медикаменти из канала корена ће бити уклоњени помоћу ручне К-турпије, испирањем са 5 ml натријум хипохлорита, а за финално испирање ће се користити 5 ml физиолошког раствора. Са обрађених и посушених зидова канала зуба узеће се узорци из канала корена зуба за микробиолошка испитивања помоћу стерилних папирних поена величине 30.

Идентификација и квантификација микроорганизама из узорака ће се извести методом масене спектрометрије апаратом “Maldi-Tof” фирме “Bio Merieux”.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле су:

1. демографске карактеристике испитаника (пол, старост)
2. паста калцијум хидроксида
3. 2% гел хлорхексидин глуконат
4. мешавина калцијум хидроксида и 2% гела хлорхексидин глуконата у односу 1:1.

Зависне варијабле су:

1. присуство бола, време јављања бола, природа и трајање бола
2. присуство отока и његова локализација
3. тест електричне проводљивости зуба
4. присуство фактора мириса из канала корена зуба
5. присуство фистулозног отвора на слузокожи у пределу пројекције врха корена зуба

Збуњујуће варијабле:

1. помоћна лековита средства, хомеопатски лекови, антибиотици (назив лека, колико дуго у употреби, доза)
2. механичка и хемијска обрада канала корена зуба

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Испитаници су подељени у 3 групе, снага студије треба да буде минимално 80% (0,8), а вероватноћа грешке првог типа ($\alpha = 0,05$). На основу података из доступне литературе (Sinha N et al, J Conserv Dent 2013), може се очекивати разлика антимицробне ефикасности између примењених терапија (effect size=0,3), па је за доказивање статистичке значајности на нивоу од $p < 0,05$ између група, уз снагу студије од 80%, неопходно 111 болесника (по 37 у свакој групи).

Прорачун је извршен тестом анализе варијансе (ANOVA), а уз помоћ комерцијално доступног програма GPower 3.1.

2.7.6. Статистичка обрада података.

Од параметара дескриптивне статистике биће коришћене средња вредост \pm , стандардна девијација (SD), медијана и интерквартилни распон. Провера нормалности дистрибуције података извршиће се применом Kolmogorov-Smirnov теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између група провериће се применом анализа варијансе за независне групе (*post hoc* Takijev test) или применом Kruskal-Wallis теста (*post hoc* Mann-Whitney test).

Поједине варијабле биће представљене у виду фреквенција појединих обележја (категорија), а статистичка значајност разлика утврдиће се применом χ^2 квадрат теста. Међусобна повезаност одговарајућих параметара утврдиће се применом Pearsonove или Spearmanove корелационе анализе.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће појединачна примена пасте $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и 2% СНХ бити ефикасна у терапији инфицираног канала корена зуба. Међутим та два лека примењена појединачно имају и неке недостатке. Зато је у ово испитивање укључена и њихова мешавина у односу 1:1 за коју се очекује да ће бити значајно ефикаснија у клиничком и бактериолошком погледу у односу на њихову појединачну примену и да ће испољити боље резултате у обескличавању канала корена зуба код којих буде примењена.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Микроорганизми имају важну улогу у настајању обољења пулпе и периапикалног ткива. Основни циљ ендодонтске терапије је елиминација микроорганизама из система канала корена зуба применом механичке обраде, средстава за испирање и интраканалних медикамената. Од интраканалних медикамената најчешће се користи калцијум хидроксид ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), а у последње време 2% хлорхексидин глуколат (СНХ). Због резистенције појединих микроорганизама на калцијум хидроксид и одсуства органолитичког дејства хлорхексидин глуколата њихов ефекат није у потпуности задовољавајући. Новија истраживања указују на могућност коришћења мешавине ових медикамената у лечењу инфицираног канала корена зуба које се приписује повећању њиховог антибактеријског дејства. Зато је у ово испитивање укључена и њихова мешавина за коју се очекује да ће бити значајно ефикаснија у клиничком и бактериолошком погледу у односу на њихову појединачну примену. Имајући у виду анатомске карактеристике канала корена зуба, присуству апикалних рамификација, као и бројних дентинских каналића који су инфицирани, необично је значајно коришћење медикамента који ће испољити бактерицидне ефекте у бројним дентинским каналићима и довести до излечења.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др Слободан Лончаревић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Максилофацијална хирургија. Предложени наставник 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

1. Kiralj A, Loncarevic S, Mijatov I. Bisphosphonate related osteonecrosis of the maxilla - A case report. Vojnosanitetski Pregled. 2017; 74 (11): 1084-1088.

2. **Loncarevic S**, Brajkovic D, Vukomanovic Djurdjevic B, Kanjevac TV, Vasovic M. Bilateral numb chin syndrome as a symptom of breast cancer metastasis in the mandible: a case report and discussion on the usefulness of cone-beam computed tomography to assess bone involvement in oral cancer. *Oral Radiology* 2016; 32 (2): 136-142.
3. Bubalo M, Lazic ZR, Matic SM, Tatic ZV, Milovic R, Petkovic Curcin AB, Djurdjevic D, **Loncarevic S**. The impact of thickness of resorbable membrane of human origin on the ossification of bone defects: a pathohistologic study. *Vojnosanitetski Pregled*. 2012; 69 (12): 1076-1083.
4. Mirkovic Z, **Loncarevic S**, Djurdjevic D, Bubalo M, Jovic S, Gardasevic MF. Reconstruction of the Mandible with An Autogenous Corticocancellous Bone Graft and Fibrin Glue: An Animal Experiment. *Acta Veterinaria* 2012; 62 (4): 467-479.
5. **Loncarevic S**, Vignjevic S, Jovic NJ, Acimovic Lj, Gardasevic MF, Todorovic VN, Dimitrijevic JZ. Significance of pathohistological findings and the expression of Bcl-2 in diagnosis and treatment of oral planocellular carcinoma. *Vojnosanitetski Pregled* 2012; 69 (4): 314-319.
6. Janic DM, **Loncarevic S**, Krstovski NR, Dokmanovic LB, Lazic JL, Rodic P. Bone marrow findings in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25 (6): 575-581.

4. Научна област дисертације

Стоматологија. Изборно подручје: Болести зуба и ендодонција

5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др Драган Газивода, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Орална хирургија, 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 Пародонтологија и орална медицина, члан
4. Доц. др Радмила Обрадовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан
5. Доц. др Марија Бубало, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална хирургија, члан

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 Пародонтологија и орална медицина, члан
4. Доц. др Радмила Обрадовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан
5. Доц. др Марија Бубало, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална хирургија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове кандидата Татјане Лемић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

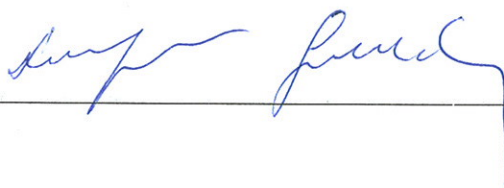
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита антимикуробну ефикасност пасте калцијум хидроксид, 2% гела хлорхексидин глуконата и комбиноване примене калцијум хидроксида и хлорхексидина у односу 1:1 у терапији инфицираног канала корена зуба.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата Татјане Лемић бити од великог научног, практичног и клиничког значаја.

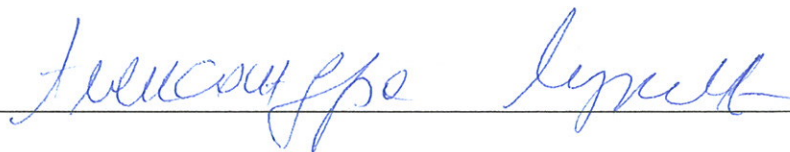
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Татјане Лемић са називом „Ефикасност комбиноване примене калцијум хидроксида и хлорхексидина у терапији инфицираног канала корена зуба“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

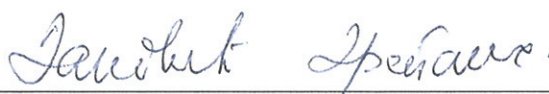
1. **Доц. др Драган Газивода**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Орална хирургија, председник



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 Пародонтологија и орална медицина, члан



4. **Доц. др Радмила Обрадовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан



5. **Доц. др Марија Бубало**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална хирургија, члан



У Крагујевцу, 16. 04. 2018. године