

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-6 од 03.06.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Владана Ковачевића, под називом:

**„ Ефикасност раствора јона сребра у терапији болесника са хроничним обликом пародонтопатије.“**

Чланови комисије су:

**Проф. др Драгиња Којовић**, редовни професор за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, Медицинског факултета Универзитета у Нишу, председник;

**Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу област Фармакологија и токсикологија и клиничка фармација, члан;

**Проф. др Злата Бркић**, ванредни професор медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, члан;

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

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др Владан Ковачевић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Владан Ковачевић, рођен је у Београду 25.10. 1970. године, где је завршио основну и средњу школу са одличним успехом. Стоматолошки факултет у Београду завршио је 1995. године са просечном оценом 8,16. После завршених основних студија обавио је приправнички стаж и положио државни испит. Одслужио је војни рок у оквиру Школе резервних официра санитетске службе у Београду са одличним успехом (9.76).

Ожењен, отац двоје деце.

Специјалистичке студије из области Пародонтологија и орална медицина, завршио је са одличним успехом (5.00). 2002.године.

Од новембра 2002. на служби у Војсци Србије у сталном радном односу у Војномедицинској академији на Клиници за стоматологију као доктор специјалиста пародонтологије и оралне медицине.

Школске 2011/12. године уписао је докторске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, одсек превентивна медицина, на ком је положио све испите и усмени докторски испит са оценом 10.

## **2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** „ Ефикасност раствора јона сребра у терапији болесника са хроничним обликом пародонтопатије“

**Предмет:** Утврдити ефикасност раствора јона сребра као адјувантног антисептика на успех каузалне терапије хроничне генерализоване пародонтопатије.

### **Хипотезе:**

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

1. Вредностима клиничких параметара оралног здравља и 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. У идентификацији и квантификацији микроорганизама субгингивалног денталног плака као узрочника пародонтопатије методом RT-PCR.
4. Концентрацији MDA (malondialdehyde) као маркера оксидативног стреса у саливи болесника са пародонтопатијом пре и после терапије у односу на здраве испитанике.

## **2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат др Владан Ковачевић је као први аутор објавио рад у целини који ће бити објављен у часопису који излази на једном од светских језика.

Kovacevic V, Milosavljevic M, Rancic N, Dakovic D. Assessment of the periodontal health and community periodontal index in serbian military. *Vojnosanit.Pregl* 2015; november vol.72 (No 11): pp.. **M 23**

## **2.4 Преглед стања у подручју истраживања**

Пародонтопатија настаје као резултат интеракције између пародонталних микроорганизама и ткивног одговора домаћина. Иницијација и прогресија болести зависи од присуства вирулентних микроорганизама који узрокују болест. Познат је и начин на који делују микроорганизми денталног плака. Преко својих продуката као што су киселине, ендотоксини, антигени, микроорганизми изазивају промене у пародонцијуму, од гингивитиса, преласка запаљења на алвеоларну кост, формирања пародонталних џепова, до терминалних разарања алвеоларне кости и губитка зуба.

Јони сребра су одавно познати као раствор са јаким инхибиторим и бактерицидним ефектом, као и широким спектром антимикробних активности. Антимикробно дејство сребра је доказано и у редукцији адхезије бактерија, као и у превенцији формирања биофилма. Према нашим сазнањима, нема података из нама доступне литературе о ефектима воденог раствора сребра јона на микроорганизме субгингивалног денталног плака, као и на ткиво пародонцијума у току каузалне фазе терапије хроничне генерализоване пародонтопатије.

## **2.5 Значај и циљ истраживања**

Истраживање треба да омогући реевалуацију јона сребра који су до сада коришћени у стоматологији, али у далеко мањој мери него што то овај препарат заслужује. Антибиотици 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. Водени раствор јона сребра делује ефикасно не само на бактерије, већ и на гљивице и вирусе. Из литературе која је нама била доступна нисмо наишли на податке о нежељеним дејствима јона сребра у облику воденог раствора.

### **Циљеви**

Основни циљ студије:

Утврдити ефикасност раствора јона сребра као адјувантног антисептика на успех каузалне терапије хроничне генерализоване пародонтопатије.

## **2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Научна оправданост употребе локалних антисептика постоји, и она се огледа пре свега у потпори механичкој обради пародонталних простора (киретажа џепова и глачање површине корена зуба), даљем смањењу броја бактерија проузроковача пародонтопатије и смањењу негативних ефеката који могу бити удружени са системском употребом антимикробних препарата. Систематски прегледи показују

значајно боље резултате терапије у случајевима употребе локалних антисептика комбинованих са каузалном терапијом, него у случајевима када се каузална терапија спроводи без додатне терапије.

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, доксицилина, метронидазола, миноциклина, борне киселине, физиолошког раствора и хијалуронске киселине.

Хлорхексидин 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, хлорхексидин може деловати бактериостатски и бактерицидно.

Нека истраживања наводе и нежељене ефекте хлорхексидина, као што су дисколорација зуба (тамно смеђе пигментације), утрнулост дорзалне површине језика и одређене сметње у перцепцији укуса. Од озбиљнијих нежељених ефеката, уочене су екстензивне ерозије оралне слузнице и оток паротидних жлезда.

Употреба препарата сребра као снажног антисептика је данас врло актуелна.

Сребро-нитрат у облику 0,5 % воденог раствора је адстригенс и антибактеријски примењен у облику влажних компреса у лечењу инфективних екема, гравитацијских улкуса и других квасећих инфицираних регија коже инфицираних Грам-позитивним или Грам-негативним бактеријама. Има дуготрајни бактериостатски ефекат, јер се сребро везује за беланчевине ткива и хлориде. Настала једињења постепено ослобађају јоне сребра. Веће концентрације делују каустички таложењем беланчевина. Нека новија истраживања су дала податке о употреби раствора сребро-нитрата и у терапији афтозног стоматитиса. Такође, у неким *in vitro* истраживањима описана је снажна антимикуробна активност раствора сребро-нитрата (конц. 0,5µg/mL), против микроорганизама изазивача пародонтопатије. Неки аутори су истраживали утицај дуготрајног отпуштања јона сребра, преко локално постављених ресорптивних перио-чипова натопљених 12% сребро нитратом у пародонталне џепове.

Јони сребра су одавно познати као раствор са јаким инхибиторним и бактерицидним ефектом, као и широким спектром антимикуробних активности. Антимикуробно дејство сребра је доказано и у редуцији адхезије бактерија, као и у превенцији формирања биофилма. Према нашим сазнањима, нема података из нама доступне литературе о ефектима воденог раствора сребра јона на микроорганизме субгингивалног денталног плака, као и на ткиво пародонцијума у току каузалне фазе терапије хроничне генерализоване пародонтопатије.

## 2.7 Методе истраживања

У проспективној кохортној студији узело би учешће 78 испитаника (52 болесника и 26 контролних), оба пола, доби од 25-65 година, подељених у три групе. Прву групу (n=26) сачињаваће испитаници оболели од генерализоване хроничне пародонтопатије, који ће бити третирани у оквиру каузалне терапије, вишесеансном методом киретаже пародонталних џепова и полирањем површине

корена зуба, уз испирање пародонталних цепова воденим раствором сребрних јона концентрације 5mg/ml након третмана. Друга група (n=26), поред обраде пародонталних цепова, биће третирана 0,2% раствором хлорхексидина. Трећу, контролну групу (n= 26) сачињаваће системски здрави испитаници.

Након узимања анамнестичких података и постављања дијагнозе и индикације за терапију пародонтопатије, испитанику ће бити понуђен формулар о добровољном пристанку у учешћу у студији, која је одобрена од стране Етичког Комитета ВМА. Биће праћени следећи клинички параметри: пол, доб, медицинска и стоматолошка анамнеза.

Извршиће се мерење на свим зубима (трећи молари неће бити укључени) помоћу градуисане сонде (SPITN: US, Williams; Pro – Dentec, Batesville, Ark). За процену стања оралне хигијене користићемо следеће индексе: *Плак индекс (ПИ)* ћемо мерити на четири стране (мезио-вестибуларно, вестибуларно, дисто-вестибуларно, орално), чији ће се скор означити са 0-3; *Гингивални индекс (ГИ)* мериће се на четири стране (мезио-вестибуларно, вестибуларно, дисто-вестибуларно, орално), чији ће се скор такође означити са 0-3. У овом индексу скор ГИ од 2 и 3 означава стране које крваре (*ИКГ*); За процену стања пародонцијума мериће се *ниво припојног епитела* у mm (растојање од цементноглеђне границе до дна пародонталног цепа), и *дубина пародонталног цепа* у mm (растојање од ивице слободне гингиве од дна пародонталног цепа).

Клиничко спитивање ће се обавити на Клиници за стоматологију Војномедицинске академије у Београду, присуство и идентификација микроорганизама у субгингивалном денталном плаку и ниво оксидативне активности ћелија у саливи ће се обавити на Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије

### **2.7.1 Популација која се истражује**

Истраживање ће обухватити испитанике и здраве особе старости између 25 до 65 година. У истраживање неће бити укључени испитаници код којих је лечење пародонтопатије спроведено пре мање од 12 месеци, затим оболели од системских болести које могу утицати на терапију пародонтопатије, труднице и дојиље.

### **2.7.2 Узорковање**

У испитивање ће бити укључени пацијенти („згодни узорак“) који се ради лечења јављају на Клинику за стоматологију Војномедицинске академије у Београду у наредних годину дана. Исти ће бити распоређени у 3 групе. Од свих испитаника ће се пре укључивања у поступак обезбедити писмени пристанак, а студија је одобрена од стране Етичког комитета Војномедицинске академије.

### **2.7.3 Варијабле које се мере у студији**

### Независне варијабле су:

1. демографске карактеристике испитаника (пол, старост)
2. водени раствор сребрних јона у концентрацији од 5 mg/ml – 5ppm Nano Silver Water<sup>®</sup> (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 хлорексидина 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 Loe - Silness - и* 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.

За процену степена крварења гингиве користи се *Гингивални индекс по Loe-Silness-и* уколико је скор већи од 2.

3. *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.

4. 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.

5. Квантификација микроорганизама методом RT-PCR, пре и после каузалне терапије.

6. Идентификација продуката оксидативног стреса (MDA), пре и после каузалне терапије.

### Збуњујуће варијабле:

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

## 2.7.4 Снага студије и величина узорка

Клиничке студије, спроведене на нашој популацији, у болесника са хроничним обликом пародонтопатије, указују да се просечна вредност гингивалног индекса 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 регистравањем 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 ( $\alpha$ ) од 0,05, израчунато је да је минимални број испитаника у свакој групи 26.

### **2.7.5 Статистичка обрада података**

У случају континуираних варијабли (нормална расподела података), подаци ће бити приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација. 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 т-тест за зависна обележја или алтернативно Wilcoxon-ов тест. Међугрупна значајност биће процењена применом анализе варијансе у 1 правцу или, у зависности од расподеле, Kruskal- Wallis-ов тестом. Значајност разлика дистрибуције фреквенција између група процењиваће се применом  $\chi^2$  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 једнако ефикасан као и хлорхексидин. Ефикасност ће бити приказана кроз вредности клиничких параметара оралног здравља и гингиве, затим кроз клиничке параметре здравља пародонцијума, а све то пре и након каузалне терапије пародонтопатије. Ефикасност ће такође бити праћена и кроз идентификацију и квантификацију микроорганизама субгингивалног денталног плака методом RT-PCR, као и кроз концентрацију MDA као маркера оксидативног стреса у саливи.

Ово је веома значајно јер се у терапији ове категорије болесника користе антибиотици за локалну примену, хлорхексидин, хијалуронска киселина, водоник-

пероксид. Антибиотици 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.

Водени раствор јона сребра делује веома ефикасно не само на бактерије, већ и на гљивице и вирусе. Уз то, препарат је код локалне примене изванредно добро подношљив. Уколико се у оквиру ових испитивања покаже, а то са великом вероватноћом очекујемо, да је водени раствор сребрних јона у најмању руку једнако ефикасан као хлорхексидин, а зна се и да је много боље подношљив, то би његова редовна примена код болесника са хроничном генерализованом пародонтопатијом значила велики напредак у терапији.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Циљ овог истраживања је испитивање утицаја воденог раствора јона сребра као локалног адјувантног антисептика у оквиру каузалне терапије пародонтопатије у поређењу са раствором хлорхексидина. Студија ће обухватити идентификацију и квантификацију микроорганизама (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) из узорака субгингивалног денталног плака методом RT-PCR, као и ниво малондиалдехида - маркера оксидативног стреса у пљувачки болесника, пре и после терапије у односу на здраве испитанике. У више студија је доказано изузетно антисептичко дејство раствора хлорхексидина као локалног адјувантног антисептика у оквиру каузалне терапије пародонтопатије. Јони сребра су одавно познати као раствор са јаким инхибиторним и бактерицидним ефектом, као и широким спектром антимикуробних активности. Антимикуробно дејство сребра је доказано и у редуцији адхезије бактерија, као и у превенцији формирања биофилма.

## 2.10 Предлог ментора

За ментора рада предлаже се **Проф. др Зоран Лазић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина.

## 2.11 Научна област дисертације

Стоматологија. Изборно подручје: Пародонтологија

## 2.12 Научна област чланова комисије

**Проф. др Драгиња Којовић**, редовни професор за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, Медицинског факултета Универзитета у Нишу, председник;

**Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу област Фармакологија и токсикологија и клиничка фармација, члан;

**Проф. др Злата Бркић**, ванредни професор медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан;

### **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат **др Владан Ковачевић**, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се испитује утицај воденог раствора јона сребра као локалног адјувантног антисептика у оквиру каузалне терапије пародонтопатије у поређењу са раствором хлорхексидина, на вредности клиничких параметара оралног и пародонталног здравља пре и после каузалне терапије пародонтопатије, на број микроорганизама у субгингивалном денталном плаку и концентрацију MDA као маркера оксидативног стреса у саливи оболелих од пародонтопатије пре и после терапије у односу на здраве испитанике.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Владана Ковачевића** бити од великог научног и практичног значаја и да ће употреба воденог раствора јона сребра значити велики напредак у терапији оболелих од пародонтопатије.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Владана Ковачевића** под називом: „**Ефикасност раствора јона сребра у терапији болесника са хроничним обликом пародонтопатије**“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Драгиња Којовић**, редовни професор за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, Медицинског факултета Универзитета у Нишу, председник;

---

**Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу област Фармакологија и токсикологија и клиничка фармација, члан;

---

**Проф. др Злата Бркић**, ванредни професор медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, члан;

---

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_