

**ПРЕДМЕТ:
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 03.06.2015. године, одлуком бр. 01-5586/3-41 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Упоредна анализа клиничке ефикасности цефиксима и комбинације амоксицилина са метронидазолом у лечењу пародонталних инфекција“ кандидата др Смиљке Дукић у следећем саставу:

1. проф. др Дубравко Бокоњић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. проф. др Зоран Лазић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан;
3. доц. др Татјана Кањевац, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дечја и превентивна стоматологија, члан.

2. ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

Комисија је проучила докторску дисертацију др. Смиљке Дукић и подноси Изборном већу следећи извештај:

2.1. Допринос и значај докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Допринос докторске дисертације кандидата је двострук: фундаментални и практични.

У **фундаменталном** погледу кандидат је установио да су узорци 13 врста са 200 сојева бактерија најчесталијих узрочника пародонталних инфекција изолованих из пародонталних цепова лечених испитаника били *in vitro* осетљиви на цефиксим. При томе, за разлику од метронидазола код којег је установљена резистенција 64% изолата, није установљена резистенција ниједног од испитиваних сојева на цефиксим. Ово је за цефиксим ново сазнање, јер је он до сада у свету *in vitro* испитиван само код одређених сојева бактеријске инфекције усне шупљине али не и код пародонталних инфекција.

У **практичном** пак погледу кандидат је установио да је цефиксим високо значајно ефикаснији у терапији испитаника са хроничном пародонтопатијом не само од каузалне терапије већ и у неким случајевима од каузалне терапије комбиноване са амоксицилином и метронидазолом.

Ово су веома значајни налази, јер по први пут показују да су у случају потребе за применом антибиотика код испитаника са пародонтопатијом лечених каузалном терапијом, веома ефикасно може применити и цефиксим. Ово је тим актуелније, што је до сада код болесника са пародонтопатијом примењиван велики број антибиотика.

По мишљењу већине аутора њихов број је у међувремену сведен на комбинацију амоксицилина и метронидазола која се у неку руку сматра и златним стандардом. То је и био разлог да кандидат цефиксим испита управо у поређењу са наведеном комбинацијом антибиотика. Наиме, комбинација та два антибиотика јесте ефикасна али они повремено изазивају и израженија системска нежељена дејства а и њихова виšekратна примена дневно мање погодује придржавању болесника прописане терапије. Истовремено, треба нагласити да у литератури постоје бројни подаци о резистенцији низа бактеријских сојева на метронидазол што је кандидат у оквиру ових истраживања и потврдио, уз чак и повећану резистенцију (64%) у односу на предходне литературне податке.

Према томе висока ефикасност цефиксима код болесника са пародонтопатијом чија примена до сада у литератури није описана представља нови допринос ове докторске дисертације у примени антибиотске терапије код ове категорије болесника.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Оригиналност рада кандидата о области пародонтологије, састоји се у избору цефиксима, цефалоспорина треће генерације који до сада није примењиван у лечењу пародонтопатије. Имајући у виду спектар антибактеријског дејства цефиксима на бактеријску флору усне шупљине описане у литератури у патолошким условима, кандидат је предпоставио да би цефиксим могао да делује једнако добро и на бактерије у пародонталном цепу као узрочницима пародонтопатије. Добијени резултати кандидата су показали да је цефиксим био ефикасан и у сузбијању клиничких знакова и симптома пародонтопатије, као и у *in vitro* инхибицији изолованих узрочника те инфекције.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др. Дукић Смиљка, лекар специјалиста из пародонтологије и оралне медицине, запослена је у Клиници за стоматологију ВМА у Београду од 2000. године. Утоку

специјализације и као специјалиста је урадила више семинарских радова, објавила више стручних радова из области пародонтологије учествовала на многим међународним конгресима и семинарима стоматолога а у склопу стручног усавршавања похађала је бројне континуиране едукације. Држи предавања специјализантима и стажерима у склопу двосеместралне наставе из пародонтологије и оралне медицине, активан је учесник и предавач клиничких семинара на нивоу клинике. Члан је Српског лекарског друштва, Пародонтолошке секције Српског лекарског друштва и Балканског удружења стоматолога.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. Dukić S, Matijević S, Daković D, Čutović T. Cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *Vojnosanit pregled* 2016; March vol. 73 (No. 06): pp...
2. Bogosavljević A, Mišina V, Jardačević J, Abazović M, Dukić S, Ristić LJ, Daković D. Treatment of teeth in the esthetic zone in a patient with amelogenesis imperfecta using composite veneers and a clear matrix technique: a case report. *Vojnosanit pregled* 2016; March vol. 73 (No. 03): pp..; <http://www.doiserbia.nb.rs/issue.aspx?issueid=2333>; dostupan On line first 2015, July (00): x-x-.
3. Dukić S, Brkić Z. Lečenje leukoplakije krioterapijom. *Stom Inf* 2005; 17: 23-5.
4. Matijević S, Jovičić B, Bubalo M, Dukić S, Čutović. Treatment of a large radicular cyst-enucleation or decompression. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(4): 372-4.

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Докторска дисертација кандидата урађена је на основу постављених и одобрених циљева у усвојеном идејном пројекту. Написана је на 94 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Дефиницију проблема, Радну Хипотезу, Циљеве истраживања, Испитанике и методологију рада, Резултате, Дискусију, Закључак и Литературу. Рад садржи 22 табеле и 15 слика у боји. У поглављу Литература је цитирано 112 библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У **уводу** кандидат је описао етиопатогенезу, клиничку слику, прогнозу и терапију болесника са пародонталном инфекцијом са посебним освртом на додатну примену антибиотика. При томе, кандидат је указао да и поред великог напретка у побољшању опште здравствене културе пародонтопатија још увек представља значајан проблем јављајући се не само код старијих особа већ и код особа млађег доба.

Циљеви докторске дисертације су постављени веома јасно и у складу са предходно усвојеним Идејним пројектом. У том склопу, а на основу досадашњих литературних података као и властитим искуством у клиничкој пракси, кандидат се одлучио да уз стандардну комбинацију амоксицилина и метронидазола примени и цефиксим као представника треће генерације цефалоспорина. При томе испитаници су били подељени у три групе: прва група која је третирана само каузалном терапијом, друга група која је уз каузалну терапију узимала комбинацију амоксицилина и метронидазола и трећу групу испитаника која је уз каузалну терапију узимала цефиксим.

Испитаници и методологија рада веома су јасно описани, у потпуности су били прилагођени захтевима изучаваног проблема и спроведени на начин који је одговарао постављеним циљевима.

Код свих испитаника је извршен клинички преглед усне дупље и пародонтолошки преглед. Узети су одговарајући клинички и анамнестички подаци за све испитанике (лични подаци, општа медицинска и стоматолошка анамнеза).

У циљу процене стања пародонцијума коришћени су: степен запаљења гингиве (ГИ) према Löe-Silnessu, степен крварења гингиве (ИК) према Muhlemannu, дубина пародонталних џепова (ДПЦ), ниво припојног епитела (НЕР) и степен лабављења зуба (ЛЗ). Код пародонталног испитивања вршено је мерење на свим сталним зубима (трећи молари нису били укључени) помоћу градуисане пародонталне сонде (CPITN:US, WILLIAMS; Pro-Dentec, Batesville, Ark) и по устаљеној методи.

Микробиолошко испитивање подразумевало је идентификацију бактерија, узрочника пародонталне инфекције и испитивање њихове осетљивости на примењиване антибиотике. Изолација микроорганизама је рађена стандардним микробиолошким техникама. Идентификација анаеробних микроорганизама је рађена комерцијалним системом VITEK 2 фирме Biomerieux. Утврђивање минималних инхибиторних концентрација је рађено Е тестовима. Идентификација осетљивости је рађена по стандардима EUKASTA 2013.

Статистичка обрада резултата

Статистичка обрада резултата извршена је прописаним и адекватним тестовима а на неопходним местима у тексту и прилозима јасно је назначено присуство статистичке значајности.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Резултати истраживања могу се сумирати у следеће закључке:

1. Када су после каузалне терапије примењивани антибиотици (комбинација амоксицилина и метронидазола или цефиксим), претходно повећане вредности гингивалног индекса и индекса крварења гингиве биле су статистички високо значајно смањене већ од трећег дана па до краја терапије, када је дошло до

значајног побољшања клиничког стања у односу на почетак терапије, као и у односу на контролну групу испитаника.

2. Посебном обрадом резултата, установљено је да су примењени антибиотици од 2,8 (комбинација амоксицилина и метронидазола) до 4,66 пута (цефиксим) ефикаснији од класичне каузалне методе лечења.

3. Побољшање клиничког стања код обе групе болесника лечених антибиотицима (комбинација амоксицилина и метронидазола и цефиксим) у току посматраног временског периода било је приближно једнако код три праћена параметра: гингивалног индекса, индекса крварења и дубине пародонталног цепа. Када је реч о степену лабављења зуба, цефиксим је трећег и петог дана терапије био статистички високо значајно ефикаснији од комбинације амоксицилина и метронидазола. Регистравањем нивоа епителног припоја није утврђена статистички значајна разлика између две групе третиране антибиотицима.

Посебном анализом клиничких параметара пре и после терапије (применом Кромбах алфа теста) установљено је да су за пародонтопатију предиктивни индекси: гингивални индекс (ГИ) и индекс крварења гингиве (ИК), док су дубина пародонталног цепа, ниво припојног епитела и степен лабављења зуба били од релативно малог значаја.

4. Из узоркованог садржаја пародонталног цепа идентификовано је 13 врста бактерија са 200 сојева. Најзаступљеније бактерије пародонталне инфекције биле су факултативно грам позитивне бактерије и то *Streptococcus viridans* са 41,5% и грам позитивне анаеробне бактерије са 16,5%. Све остале врсте бактерија биле су заступљене са мање од 10% сојева (1,5 до 8%). Све идентификована врсте бактерија биле су потпуно (100%) осетљиве на амоксицилин и цефиксим док је резистенција на метронидазол установљена код 64% изолата.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

У теоријском погледу допринос кандидата састоји се у налазу да цефиксим инхибира 13 врста бактерија са 200 сојева који су најчешћи узрочници пародонталних инфекција што досада у литератури није описано.

Резултати кандидата у практичном погледу су применљиви код болесника са пародонтопатијом. У том склопу, терапијска ефикасност цефиксима била је статистички високо значајна не само у односу на каузалну терапију већ и код неких клиничких параметара у односу на комбинацију амоксицилина и метронидазола.

На тај начин кандидат је показао да се терапија испитника са пародонтопатијом, у односу на комбинацију амоксицилина и метронидазола, може значајно унапредити применом цефиксима.

По мишљењу кандидата, оптимална терапија испитаника са пародонтопатијом састојала би се у каузалној терапији и додатној примени цефиксима.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Научни резултати докторске дисертације кандидата презентовани су у раду под насловом „Cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis“ који је прихваћен за штампу у Војносанитетском прегледу (налази се на Sci листи). Рад ће бити објављен у волумену 73 током 2016. године. Обзиром на ову чињеницу резултати ове докторске дисертације биће верификовани и на међународном нивоу. Поред тога, резултати ове докторске тезе биће презентовани на неком од међународних конгреса из области пародонтологије и оралне медицине.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата др Смиљке Дукић под насловом „**Упоредна анализа клиничке ефикасности цефиксима и комбинације амоксицилина са метронидазолом у лечењу пародонталних инфекција**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе адекватно постављено и спроведено на савременим принципима научних истраживања. Резултати су адекватно обрађени а изведени закључци су валидни.

Примена цефиксима у испитаника са пародонтопатијом представља нови начин лечења а постигнути резултати у неким аспектима превазилазе ефекте досадашње примене антибиотика. Стога су они од практичног значаја за лекаре клиничаре из области пародонтологије и оралне медицине.

На основу изложеног предлажемо Комисији да усвоји ову оцену и одреди комисију за њену јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Дубравко Бокоњић
редовни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду
2. Проф. др Зоран Лазић
редовни професор за ужу научну област Орална медицина
Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду
3. Доц. др Татјана Кањевац
доцент за ужу научну област Дечја и превентивна стоматологија
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Крагујевац, 03.07.2015. године