

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
STOMATOLOŠKOG FAKULTETA U BEOGRADU

Odlukom Nastavno-naučnog veća Stomatološkog fakulteta u Beogradu, donetom na II redovnoj sednici u školskoj 2014/2015. godini, održanoj 16.12.2014. godine, imenovani smo u komisiju za ocenu završene doktorske disertacije dr Borke Mandić pod nazivom **"UTICAJ PRIMENE LASERA MALE SNAGE U RANOM POSTOPERATIVNOM PERIODU NA OSEOINTEGRACIJU IMPLANTATA"**.

Na osnovu pregleda priloženog materijala, komisija podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

I Z V E Š T A J

Dr Borka Mandić je rođena 08.03.1981. godine u Nikšiću. Osnovnu školu i Prvu beogradsku gimnaziju završila je kao dobitnik Vukove diplome. Diplomirala je 2007. godine na Stomatološkom fakultetu u Beogradu sa prosečnom ocenom 8,93. Nakon pripravničkog staža obavljenog na klinikama Stomatološkog fakulteta u Beogradu, položila je stručni ispit 2008. godine.

Prvu godinu doktorskih studija iz naučne oblasti Oralna hirurgija upisala je školske 2008/2009. godine na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Položila je sve ispite predviđene planom i programom akademskih doktorskih studija sa prosečnom ocenom 9,75.

Dr Borka Mandić je od 2007. godine aktivan učesnik brojnih skupova nacionalnog i međunarodnog značaja gde je prezentovala 9 naučnih radova (usmene i poster prezentacije). Objavila je dva rada, od kojih je jedan u referentnom časopisu sa impakt faktorom. Učesnik je dva naučno-istraživačka projekta Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj. Govori engleski i francuski, a služi se italijanskim jezikom.

Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na sednici održanoj 23.04. 2012. godine usvojilo pozitivan izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme i imenovalo prof. dr Aleksu Markovića za mentora za izradu ove doktorske disertacije.

Doktorska disertacija dr Borke Mandić napisana je na 102 strane sa 9 poglavlja: Rezime, Uvod, Naučna osnova problema, Ciljevi, Materijal i metod, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Dokumentovana je sa 20 fotografija, 18 slika, 7 tabela i 2 grafikona.

U **Uvodu** disertacije kandidat razmatra fiziologiju procesa oseointegracije implantata, ističući potrebu savremene implantologije da ovaj kompleksni proces učini predvidljivijim u slučajevima gde se zbog prisustva različitih lokalnih ili opštih faktora očekuje otežano zarastanje, ali i u slučajevima gde se primenjuju ubrzani protokoli ugradnje i opterećenja implantata usled težnje za što bržom potpunom rehabilitacijom pacijenta. Razmatrane su metode i vrednost kliničke evaluacije oseointegracije, sa posebnim osvrtom na metodu analize rezonantne frekvencije (engl. *Resonance Frequency Analysis* - *RFA*). Pored kliničke evaluacije oseointegracije, merenjem stabilnosti implantata, kandidat ističe i sve veću primenu periimplantatne sulkusne tečnosti kao specifičnog tkivnog transudata/eksudata u dijagnostičke svrhe, te navodi dostupne literaturne podatke i kliničke studije koje ukazuju na korelaciju pojedinih markera u periimplantatnoj sulkusnoj tečnosti sa kliničkim parametrima zdravlja periimplantatnog tkiva. Zbog toga kandidat ukazuje da bi bolje razumevanje biodinamike ove tečnosti bilo od velike važnosti kako sa naučnog, tako i kliničkog stanovišta.

U drugom delu **Uvoda** kandidat daje osvrt na karakteristike terapije laserom male snage koja nalazi primenu u različitim oblastima medicine zahvaljujući svom stimulatornom delovanju na zarastanje rana, sintezu kolagena, regeneraciju nerava, remodelovanje i regeneraciju kosti, normalizaciju poremećene hormonalne ravnoteže, smanjenje bola i inflamacije, stimulaciju oslobađanja endorfina i modulaciju imunog odgovora. Kandidat takođe daje i pregled literature koja dokumentuje pozitivan uticaj ove metode na zarastanje koštanog tkiva, stimulišući proliferaciju i diferencijaciju koštanih ćelija, kao i njihovo vezivanje za implantat, utičući pritom pozitivno na jačinu veze implantata sa kosti.

U poglavlju **Naučna osnova problema** kandidat ukazuje na rezultate kliničkih studija koje sugerišu manji procenat uspešnosti implantatne terapije u gornjoj vilici u odnosu na donju, i posebno problematičan bočni segment gornje vilice. Lošiji kvalitet kosti koji se sreće u ovoj regiji, a koji podrazumeva manju gustinu, otežava postizanje optimalne primarne stabilnosti implantata, te se to smatra glavnim razlogom većeg procenta neuspeha terapije kod implantata ugrađenih u ovakvu kost. Kandidat takođe navodi da, uprkos obećavajućim rezultatima brojnih *in vitro* i *in vivo* studija koje svedoče o pozitivnom uticaju terapije laserom male snage u procesu zarastanja nakon ugradnje implantata, modulacijom reakcija različitih tkiva, uticajem na protok krvi, inflamaciju, ćelijsku proliferaciju i/ili diferencijaciju, literaturni podaci o uticaju lasera male snage na oseointegraciju implantata u kliničkim uslovima ne postoje.

Imajući u vidu ove činjenice, kao i neophodnost naučne potvrde uticaja primene lasera male snage u ranom postoperativnom periodu na oseointegraciju dentalnih implantata, kandidat je jasno definisao **Ciljeve istraživanja**:

1) Ispitati uticaj primene lasera male snage u ranom postoperativnom periodu na stabilnost dentalnih implantata ugrađenih u kost male gustine,

2) Ispitati uticaj primene lasera male snage u ranom postoperativnom periodu na aktivnost alkalne fosfataze u periimplantatnoj tečnosti dentalnih implantata ugrađenih u kost male gustine,

3) Ispitati uticaj primene lasera male snage u ranom postoperativnom periodu na rani uspeh oseointegracije dentalnih implantata ugrađenih u kost male gustine.

U poglavlju **Materijal i metod** kandidat navodi sve segmente studijskog dizajna i opisuje metode koje su korišćene u istraživanju. Istraživanje u vidu randomizovane kontrolisane kliničke studije splith-mouth dizajna, obuhvatilo je 12 pacijenata oba pola (6 muškaraca i 6 žena) koji su se javili na Kliniku za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu radi sanacije umetnute ili terminalne krezubosti bočnog segmenta gornje vilice dentalnim implantatima. Osnovni kriterijum za ulazak pacijenta u studiju je bio obostrani simetrični nedostatak jednog ili više zuba u bočnim regijama gornje vilice.

Protokol je odobren od strane Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu (br. 36/22).

Nakon pribavljanja informisanog pristanka za učešće u studiji, anamnestičke obrade i kliničkog pregleda sa radiološkom dijagnostikom, ugrađeno je 44 samourezujućih *blueSky®* implantata (*bredent GmbH & Co.KG*, Senden, Nemačka), prečnika 4mm i dužine 10mm, na simetričnim pozicijama obe strane bočnog segmenta gornje vilice svakog pacijenta.

Metodom slučajnog izbora (kompjuterski generisanim slučajnim brojevima) jednoj od strana gornje vilice svakog pacijenta dodeljena je dodatna terapija laserom male snage (eksperimentalna grupa). Druga strana gornje vilice istog pacijenta je bila bez terapije laserom i služila je kao kontrola. Korišćen je galijum-aluminijum-arsenidski (Ga-Al-As) laser (*Medicolaser 637, Technoline*, Beograd, Srbija), snage 40mW i talasne dužine 637nm, sa kontinuiranim režimom rada. Prva radijaciona doza usledila je odmah po intervenciji, a zračenje je nastavljeno na isti način svakodnevno, narednih 7 dana. Ukupna zračna doza po tretmanu je iznosila 6,26 J/cm².

Tokom šestonedeljnog opservacionog perioda vršena je procena kvaliteta oseointegracije merenjem stabilnosti implantata metodom analize rezonantne frekvencije, kao i biohemijском spektrofotometrijskom analizom aktivnosti enzima alkalne fosfataze, markera diferencijacije zrelih osteoblasta, u periimplantatnoj sulkusnoj tečnosti. Procena ranog uspeha terapije vršena je prema kriterijuma definisanim od strane *Buser-a*.

Za statističku obradu podataka korišćen je računarski softver *SPSS® 17.0* (*SPSS Inc, Chicago, IL, USA*), a primenjeni su sledeći testovi značajnosti razlike: analiza varijanse ponovljenih merenja, test najmanje značajne razlike i t-test za vezane uzorke.

Poglavlje **Rezultati** istraživanja se sastoji iz 3 celine. Rezultati su prikazani pomoću tabela i grafikona na kojima su date vrednosti statističkih testova.

Rezultati preduzetog kliničkog istraživanja su pokazali da su implantati zračeni laserom male snage imali veću stabilnost u odnosu na kontrolne tokom celog perioda praćenja, a statistički značajno veća stabilnost bila je u petoj postoperativnoj nedelji. Promene vrednosti stabilnosti u obe grupe tokom vremena su se dešavale po uobičajenom šablonu, sa najvećim padom stabilnosti u četvrtoj postoperativnoj nedelji, što je reflektovalo proces remodelovanja kosti u kome prvobitna spongiozna kost biva zamenjena lamelarnom kosti.

Razlika u aktivnosti alkalne fosfataze između grupa nije bila statistički značajna ni u jednoj tački posmatranja. Interesantno je da se nivo aktivnosti alkalne fosfaze menjao po različitom obrascu u kontrolnoj i eksperimentalnoj grupi, i da je, za razliku od implantata koji nisu zračeni laserom male snage, kod zračenih implantata došlo do povećanja aktivnosti alkalne fosfataze u četvrtoj postoperativnoj nedelji. Iako ovaj porast aktivnosti nije bio statistički značajan kandidat ističe da bi se mogao interpretirati kao indikator

pojačane osteoblastne aktivnosti, te tako i poboljšane koštane neoformacije i mineralizacije kao posledice dejstva lasera male snage, tim pre što je ovaj rezultat biohemijske analize u skladu sa kliničkim nalazom statistički značajno veće stabilnosti zračenih implantata u odnosu na nezračene u petoj postoperativnoj nedelji, a koji sugeriše pozitivan uticaj primene lasera na oseointegraciju implantata.

Procenat rane uspešnosti terapije implantatima je bio 100%, bez obzira na primenjenu terapiju laserom male snage.

Kandidat u **Diskusiji** tumači dobijene rezultate i poredi ih sa nalazima drugih, relevantnih studija, izlažući saznanja i činjenice koje doprinose ukupnom razumevanju postavljenog problema. Ovo je prvi rad koji se bavi analizom uticaja primene lasera male snage u ranom postoperativnom periodu na oseointegraciju implantata ugrađenih u kost male gustine (prisutne u bočnoj regiji gornje vilice), merenjem stabilnosti implantata i aktivnosti alkalne fosfataze, biološkog markera prisutnog u periimplantatnoj tečnosti. Zbog toga je i poređenje rezultata ove doktorske disertacije sa rezultatima drugih istraživača bilo nemoguće, ali i značaj istraživanja utoliko veći.

Zaključci istraživanja su jasno formulisani i pružaju odgovore na postavljene ciljeve. Kandidat zaključuje da primena lasera male snage u ranom postoperativnom periodu pozitivno utiče na stabilnost dentalnih implantata i da je ona statistički značajno veća u petoj postoperativnoj nedelji kod implantata zračenih laserom male snage u odnosu na nezračene implantate. Primena lasera male snage u ranom postoperativnom periodu utiče na povećanje aktivnosti alkalne fosfataze, markera diferentovanih osteoblasta, u periimplantatnom sulkusu dentalnih implantata u četvrtoj postoperativnoj nedelji. Zaključuje se takođe da primena lasera male snage nema uticaja na rani uspeh oseointegracije dentalnih implantata; on je iznosio 100% i kod implantata zračenih laserom male snage i kod nezračenih implantata. Kandidat iznosi i zaključak da ugradnja samourezujućih implantata u kost male gustine može biti predvidljiva terapijska procedura sa visokim procentom rane uspešnosti bez obzira na primenjenu terapiju laserom male snage.

Literatura je sveobuhvatna i savremena. Sadrži 161 bibliografsku jedinicu relevantnu za ovu doktorsku disertaciju.

Nakon uvida u dostavljeni tekst, komisija je jednoglasno ocenila da doktorska disertacija dr Borke Mandić pod nazivom **"UTICAJ PRIMENE LASERA MALE SNAGE U RANOM POSTOPERATIVNOM PERIODU NA OSEOINTEGRACIJU IMPLANTATA"** predstavlja samostalno, originalno i dobro dokumentovano istraživanje. Uticaj primene lasera male snage na oseointegraciju implantata u kosti male gustine gde je procenat neuspeha terapije implantatima najveći, do sada nije bio obrađen u literaturi, pa ova doktorska disertacija ostvaruje značajan doprinos postojećim saznanjima u oblasti oseointegracije implantata, kao i savremenim istraživanjima koje nastoje povećati predvidivost terapije implantatima jer daje odgovore o mogućnostima upotrebe lasera male snage u te svrhe. Doktorska disertacija ispunjava sve kriterijume propisane Zakonom o Univerzitetu i statutima Univerziteta i Stomatološkog fakulteta u Beogradu.

Na osnovu iznetog predlažemo Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta da prihvati izveštaj i oceni kao podobnu za javnu odbranu doktorsku disertaciju dr Borke Mandić pod nazivom **"UTICAJ PRIMENE LASERA MALE SNAGE U RANOM POSTOPERATIVNOM PERIODU NA OSEOINTEGRACIJU IMPLANTATA"**.

Prof. dr Snježana Čolić
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Radojica Dražić
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Siniša Mirković
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

U Beogradu,
09.02.2015. godine