

Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na III redovnoj sednici u školskoj 2016/2017, održanoj 28. 2. 2017. godine donelo Odluku (br. 3/7) o imenovanju Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije dr Ane Đinić, mentorstvo prof. dr Alekse Markovića, pod nazivom:

Kliničko ispitivanje periimplantnog zarastanja implanata sa hidrofilnom i hidrofobnom površinom kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji.

Na osnovu pregleda priloženog materijala Komisija u sastavu prof. dr Snježana Čolić, prof. dr Ivan Dožić i prof. dr Siniša Mirković podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

IZVEŠTAJ

Osnovni podaci o kandidatu

Dr Ana Đinić je rođena u 21. 2. 1985. u Šapcu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 2004. godine i diplomirala 2009. godine kao Student generacije sa prosečnom ocenom 9,71. Dobitnik je Nagrade Stomatološkog fakulteta za najboljeg diplomiranog studenta generacije 2009/10, Nagrade *Student generacije* Univerziteta u Beogradu, Nagrade Srpskog lekarskog društva za najboljeg diplomiranog studenta Stomatološkog fakulteta, Nagrade Fondacije Klinike „Anlave”, za najboljeg studenta 2009. godine, nagrada za najboljeg studenta na drugoj, trećoj i četvrtoj godini osnovnih studija.

Pripravnički staž je obavila na istom Fakultetu i položila državni ispit u decembru 2010. godine. Upisala je doktorske studije 2010. na Stomatološkom fakultetu u Beogradu. Govori engleski i španski jezik.

Od decembra 2011. do septembra 2016. godine bila je zaposlena kao saradnik na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod nazivom *Interakcija etiopatogenetskih mehanizama parodontopatije i periimplantitisa sa sistematskim bolestima današnjice*. Od septembra 2016. zaposlena je kao instruktor za praktičnu nastavu na predmetu Opšta i oralna biohemija, na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Dr Ana Đinić je objavljivala naučne radove u domaćim i stranim časopisima sa SCI liste (5 publikacija u časopisima M21a, po jedan u kategorijama M22 i M23). Održala je jedno predavanje po pozivu na Univezitetu u Mursiji, u Španiji.

1. Sadržaj doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Ane Đinić je napisana na 138 strana, uz prikaz 14 tabela, 26 slika i 241 reference iz savremene, relevantne naučne literature. Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, hipotezu i ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke i literaturu.

U **uvodu** na početku je dat pregled najčešće korišćenih antikoagulantnih lekova, s osvrtom na mehanizme dejstva, interferencije sa drugim lekovima i hranom, kao i laboratorijske metode praćenja njihovog terapijskog efekta. Imajući u vidu da sprovođenje implantoloških zahvata pacijentima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (OAT) još uvek predstavlja kontroverzno pitanje, detaljno su izneseni do danas dostupni literaturni podaci o primenjivanim protokolima preoperativnog i intraoperativnog zbrinjavanja ove rizične grupe pacijenata. Prikazana su saznanja iz eksperimentalnih studija o uticaju varfarinske terapije na koštano tkivo, s obzirom da varfarin kao antagonista vitamina K antagonizuje i sintezu koštanih gla-proteina, zavisnih od vitamina K. U nastavku su opisani mehanizmi periimplantantnog koštanog zarastanja, uticaj fizičkih i hemijskih (hidrofilnosti i hidrofobnosti površine) osobina implantata na ovaj proces, kao i metode procene koštane i mekotkivne integracije implantata.

S obzirom da ekstrakciju zuba prati gubitak alveolarne kosti, za ugradnju implantata standardnog dijametra veoma često neophodno je najpre u prvom hirurškom aktu nadoknaditi volumen rezidualnog alveolarnog grebena različitim augmentacionim procedurama. Pomenuti zahvati pacijentima na OAT povećavaju sveukupni rizik i morbiditet, stoga bi u ovakvim situacijama najbolje rešenje bili implantati malog dijametra. Imajući u vidu nedostatke implantata malog dijametra izrađenih od čistog titanijuma (Ti), detaljno su izneti do sada dostupni podaci o novoj titanijum-cirkonija (TiZr) leguri. Ističući njena unapređena mehanička svojstva prikazani su podaci iz laboratorijskih, kao i *in vivo* studija na animalnom modelu, gde je ukazano na biokompatibilnost TiZr legure i uspešnu tkivnu integraciju TiZr implantata. Neveliki broj kliničkih studija demonstrirao je mogućnost uspešnog korišćenja TiZr implantata malog dijametra kod zdravih pacijenata.

Uzimajući u obzir iznete literaturne podatke, postavljena je **hipoteza** istraživanja: TiZr implantati malog dijametra mogu se uspešno koristiti kod pacijenata koji primaju OAT kako bi se izbegli invazivniji hirurški zahvati nadoknade rezidualnog alveolarnog grebena, kao i da hidrofилna površina implantata u poređenju sa hidrofobnom može poboljšati periimplantatno zarastanje implantata ugrađenih kod ovakve grupe pacijenata.

Ciljevi istraživanja su jasno i precizno definisani:

1. uporediti periimplantatno koštano i mekotkivno zarastanje TiZr implantata sa hemijski modifikovanom hidrofилnom površinom (SLActive) i TiZr implantata sa hidrofobnom površinom (SLA), kod pacijenata na OAT;
2. pratiti uspešnost implantantne terapije primenom TiZr implantata malog dijametra kod pacijenata na OAT, kao i mogućnosti korišćenja ovih implantata kako bi se izbegle dodatne augmentacione procedure kod ove rizične grupe pacijenata;
3. ispitati uticaj preoperativne pripreme pacijenata na vrednosti INR i uticaj ovih vrednosti na javljanje postoperativnog krvarenja i hematoma posle ugradnje implantata;
4. pratiti prisustvo komplikacija (postoperativnog krvarenja i hematoma) kod pacijenata na OAT, kao i uticaj protokola preoperativne pripreme (kontinuirana OAT ili premošćavanje heparinom) na javljanje navedenih komplikacija;

5. ispitati verovatnoću nastanka pojedinih komplikacija tokom perioda posmatranja tokom sedam dana nakon ugradnje implantata, a u odnosu na primenjeni protokol preoperativne pripreme pacijenata.

U poglavlju **Materijal i metode** su, pre svega, jasno izneti kriterijumi uključenja i isključenja pacijenata iz ove kliničke, randomizovane studije. Precizno je definisano svrstavanje implantata po grupama u skladu sa hemijskim osobinama njihove površine, podela pacijenata prema protokolu preoperativne pripreme, kao i podela preoperativnog INR prema kategorijama. Implantati su pacijentima ugrađeni shodno *split mouth* dizajnu studije. Opstanak implantata i uspešnost implantacije praćeni su tokom godinu dana i procenjivani na osnovu prethodno precizno ustanovljenih kriterijuma. Stabilnost implantata, kao mera koštane integracije, merena je intraoperativno, potom nedeljno prvih šest sedmica, a zatim mesečno do trećeg postoperativnog meseca. Periimplantantna mekotkivna integracija praćena je odgovarajućim parametrima nedeljno od treće do šeste postoperativne sedmice, potom trećeg i šestog meseca, kao i godinu dana od operacije. Prisustvo postoperativnih komplikacija praćeno je u prvoj sedmici po ugradnji implantata. Podaci su statistički obrađeni korišćenjem softverskog paketa *R-Project: R Core Team 2014* software (R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

Rezultati su prikazani u osam poglavlja. Najpre su dati podaci o pacijentima, kao i grafički prikaz distribucije ugrađenih implantata po regijama vilica. U narednom poglavlju ilustrovana je distribucija pacijenata po datim kategorijama preoperativnog INR, dati su tabelarno deskriptivni statistički podaci, kao i grafički prikaz odnosa kategorije INR i tipa preoperativne pripreme. Treće poglavlje tabelarno i grafički prikazuje dobijene rezultate u vezi postoperativnih komplikacija, uticaja preoperativne pripreme na javljanje određenih komplikacija, kao i verovatnoće nastanka pojedinih postoperativnih komplikacija između dva momenta posmatranja. Naredno poglavlje iznosi podatke o opstanku i uspešnosti ugradnje implantata, dok su u petom poglavlju razmatrani dobijeni podaci za stabilnost implantata, uz tabelarno i grafičko prikazivanje rezultata. Preostala tri poglavlja sadrže analizu dobijenih podataka za mekotkivnu integraciju implantata, gde su rezultati prikazani tabelarno i odgovarajućim grafikovima.

U poglavlju **Diskusija** naučnom analizom su tumačeni dobijeni rezultati pozivajući se na dosadašnja eksperimentalna i klinička istraživanja, koja su se bavila sličnom problematikom. Dobijeni rezultati idu u prilog hipotezi da se TiZr implantati malog dijametra mogu uspešno koristiti kod pacijenata na OAT kako bi se izbegli zahtevniji hirurški postupci nadoknade alveolarne kosti u slučaju nedovoljne širine rezidualnog alveolarnog grebena. Međutim, polazna hipoteza da hidrofилna površina implantata, u odnosu na hidrofobnu, poboljšava periimplantantno zarastanje kod pacijenata na OAT nije potvrđena dobijenim rezultatima ovog istraživanja.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata uobličeni su **zaključci** koji predstavljaju jasno formulisane odgovore na postavljene ciljeve:

1. Ti Zr implantati malog dijametra su postigli maksimalnu stopu opstanka i uspešnosti godinu dana nakon ugradnje pacijentima na OAT.
2. Rezultati istraživanja ukazuju da implantati malog dijametra izrađeni od TiZr legure mogu predvidljivo postići adekvatnu koštano i mekotkivnu integraciju kod pacijenata na OAT.
3. TiZr implantati malog dijametra se mogu uspešno koristiti u populaciji medicinski kompromitovanih pacijenata na OAT, kako bi se izbegle invazivnije i zahtevnije hirurške procedure nadoknade alveolarne kosti u slučaju nedovoljne širine rezidualnog alveolarnog grebena.
4. Hidrofilna i hidrofobna površina TiZr implantata omogućavaju zadovoljavajuće periimplantantno koštano i mekotkivno zarastanje, bez statistički značajne razlike. Kod pacijenata na OAT vrednosti stabilnosti implantata su se smanjivale sve do treće postoperativne nedelje, kada su i zabeležene najniže ISQ vrednosti, i u grupi implantata sa hidrofilnom, i u grupi sa hidrofobnom površinom. OAT utiče na koštano zarastanje implantata, uzrokujući niže ISQ vrednosti u odnosu na početnu vrednost tokom tromesečnog praćenja, mada bez ugrožavanja stabilnosti implantata
5. Primenjeni protokol preoperativne medikacije pacijenata ne utiče na vrednosti INR određene uoči planirane ugradnje implantata. Komplikacije koje se javljaju nakon ugradnje TiZr implantata malog dijametra nisu ozbiljnog karaktera i mogu se uspešno iskontrolisati merama

lokalne hemostaze, dok preoperativno potvrđena INR vrednost niža od 2,0 smanjuje rizik od odloženih postoperativnih krvarenja i hematoma.

Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 241 reference iz značajne, relevantne naučne literature koje su adekvatno citirane u radu.

2. Zaključak

Doktorska disertacija **Kliničko ispitivanje periimplantnog zarastanja implanata sa hidrofilnom i hidrofobnom površinom kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji** dr Ane Đinić predstavlja dobro osmišljenu studiju koja daje značajan klinički i naučni doprinos u definisanju protokola implantološkog zbrinjavanja pacijenata na OAT. Rezultati istraživanja jasno ukazuju da se primenom implantata malog dijametra izrađenih od TiZr legure može postići njihova adekvatna koštana i mekotivna integracija kod pacijenata na OAT, čime se u svakodnevnoj kliničkoj praksi mogu predložiti novi terapijski protokoli implantantne rehabilitacije ovih pacijenata, kako bi se izbegle invazivnije hirurške procedure. S obzirom da u dosadašnjoj literaturi nije bilo studija koje su na uzorku pacijenata na OAT poredile koštano zarastanje implantata sa različitim hemijskim svojstvima površine, na osnovu rezultata ove disertacije može se reći da i hidrofilna i hidrofobna površina TiZr implantata ugrađenih pacijentima na OAT omogućavaju adekvatnu periimplantantnu koštanu i mekotivnu integraciju, bez međusobno značajne razlike.

Nakon uvida u dostavljeni tekst Komisija je jednoglasno ocenila da doktorska disertacija dr Ane Đinić pod nazivom **Kliničko ispitivanje periimplantnog zarastanja implanata sa hidrofilnom i hidrofobnom površinom kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji** predstavlja originalno, samostalno i dobro dokumentovano istraživanje. S obzirom na to da su postavljeni ciljevi proučeni odgovarajućim naučnim metodama, rezultati jasno predstavljeni i

interpretirani a diskusija detaljno i sveobuhvatno prikazana, Komisija smatra da kompleksnost ove disertacije ukazuje na naučnu relevantnost kandidata.

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 Univerziteta u Beogradu da prihvati Izveštaj i odredi datum javne odbrane ove doktorske disertacije.

Beograd, 13. 3. 2017.

Prof. dr Snežana Čolić

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Ivan Dožić

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Siniša Mirković

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu