

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na V redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 27.03.2018. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

**Prof. dr Ljiljana Stojčev Stajčić**, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Prof. dr Jelena Milašin**, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Prof. dr Andrijana Žekić**, Fizički fakultet, Univerzitet u Beogradu

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom **UTICAJ RAZLIČITIH VRSTA HIRURŠKIH KONACA I STEPENA NJIHOVE KOLONIZACIJE MIKROORGANIZMIMA NA ZARASTANJE HIRURŠKIH RANA U USNOJ DUPLJI**

Kandidat: dr Miroslav Dragović

Mentor: Prof. dr Snježana Čolić

Imenovana Komisija je proučila doktorsku disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći:

# IZVEŠTAJ O OCENI ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

## A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Miroslava Dragovića pod nazivom **UTICAJ RAZLIČITIH VRSTA HIRURŠKIH KONACA I STEPENA NJIHOVE KOLONIZACIJE MIKROORGANIZMIMA NA ZARASTANJE HIRURŠKIH RANA U USNOJ DUPLJI** napisana je na 115 strana uz prikaz 52 tabele, 30 slika i 144 reference iz savremene naučne literature. Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, cilj istraživanja, materijal i metod, rezultate, diskusiju, zaključak i literaturu.

**Uvod** započinje činjenicama o upotrebi različitih materijala koji su se u prošlosti koristili za ušivanje rana, uticaju hirurških konaca na zarastanje rana i riziku koji hirurški konci nose za pojavu infekcije hirurške rane. Zatim su detaljno objašnjene opšte odlike hirurških konaca i terminologija koja se koristi za opisivanje kvalitativnih svojstava hirurških konaca. Obrađena je klasifikacija hirurških konaca prema različitim principima uz detaljan prikaz prednosti i mana pojedinih grupa hirurških konaca. U drugom delu uvoda data su opšta razmatranja i kliničke implikacije zarastanja rana. Pored definicije pojma rane i parametara koji potvrđuju funkcionalni i morfološki oporavak oštećenog tkiva, naznačene su razlike između primarnog i sekundarnog zarastanja i predočeni preduslovi za jedan ili drugi tip zarastanja. U nastavku se govori o tri faze zarastanja sa aspekta ćelijskih i molekularnih mehanizama: fazi inflamacije, proliferacije i remodelacije. Sledi, detaljan opis pojedinih faza zarastanja i ćelija koje su nosioci metaboličkih procesa u toku zarastanja. Završno poglavlje uvoda opisuje specifičnosti zarastanja rana u usnoj duplji. U tom delu objašnjene su anatomske, fiziološke i histološke pojedinosti usne duplje koje utiču na to da se zarastanje rana u usnoj duplji odvija drugačijim tempom i sa različitim odlikama u odnosu na kožu i druge delove organizma.

**Ciljevi istraživanja** su precizno definisani: uporediti stepen kolonizacije mikroorganizmima na različitim koncima; klinički utvrditi i uporediti kvalitet zarastanja mekog tkiva kod primene različitih konaca; ispitati da li postoji korelacija između stepena kolonizacije mikroorganizmima i kvaliteta zarastanja mekog tkiva; ispitati i uporediti jačinu inflamatorne reakcije oko različitih vrsta konaca; uporediti zateznu čvrstoću različitih vrsta konaca i utvrditi da li postoji korelacija između zatezne čvrstoće i kvaliteta zarastanja mekog tkiva; uporediti karakteristike konaca u pogledu kliničke primene i rukovanja; ispitati i u uporediti stepen neprijatnosti koju konci izazivaju pacijentima u postoperativnom periodu

U poglavlju **Materijal i metod** jasno je opisan način selekcije pacijenata i materijal koji je korišćen. Predstavljene su 4 različite vrste hirurških konaca i njihove osnovne karakteristike. U pitanju su dva multifilamentna i dva monofilamentna konca (resorptivni i neresorptivni). U okviru laboratorijskog dela studije opisan je genetičko-molekularni metod *real – time quantitative – polymerase chain reaction (qPCR)* koji je korišćen za određivanje količine mikroorganizama na uzorcima konaca. Dalje, opisan je protokol pripreme uzoraka konaca za histološku analizu kao i klinički protokol za sprovođenje postoperativnih kontrola tj. praćenja i evaluacije zarastanja mekog tkiva ali i drugih različitih merenja u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Što se tiče kliničkih karakteristika koje bliže određuju kvalitet hirurškog konca, ispitivani su lakoća intraoperativnog rukovanja koncem, popuštanje šava u postoperativnom periodu, neprijatnost koju konci izazivaju pacijentima, lakoća uklanjanja konaca i bol prilikom uklanjanja konaca. Analiza uzoraka na skening elektronskom mikroskopu obavljena je na Fizičkom fakultetu Univerziteta u Beogradu i protokol koji je u te svrhe korišćen, precizno je opisan. Na kraju ovog poglavlja opisani su statistički testovi koji su korišćeni za poređenje dobijenih podataka uključujući i linearnu regresionu analizu.

**Rezultati** studije su podeljeni u nekoliko oblasti. U prvom delu su predstavljene podaci o količini mikroorganizama na različitim grupama i vrstama konaca, kao i međugrupna poređenja. Zatim su tabelarno i grafički prikazani rezultati analize broja inflamatornih ćelija oko različitih vrsta hirurških konaca i distribucija zapaljenske reakcije. Vrednosti zarastanja mekog tkiva 3. i 7. dana postoperativno kao i drugih kliničkih parametara koji su praćeni 1., 3. i 7. dana postoperativno prikazani su tabelarno i grafički. Na kraju poglavlja kroz slike su dati prikazi SEM analize čistih uzoraka konaca i uzoraka konaca posle perioda od 7 dana u usnoj duplji.

U **Diskusiji** su analizom objašnjene razlike u količini mikroorganizama na koncima kao i različite vrednosti za zarastanje mekog tkiva. Detaljno je obrazložena uzročno-posledična povezanost količine mikroorganizama na koncima i zarastanja mekog tkiva. Rezultati histološke analize, kao i svih ostalih prikazanih rezultata u ovoj studiji su upoređeni sa nalazima dosadašnjih istraživanja. Tumačenjem rezultata linearne regresione analize istaknuti su i obrazloženi prediktori razlika između pojedinih vrsta hirurških konaca u odnosu na količinu mikroorganizama, zarastanje mekog tkiva i drugih relevantnih kliničkih faktora. Na osnovu predstavljenih i diskutovanih rezultata izvedeni su **Zaključci** koji predstavljaju jasne i koncizne odgovore na postavljene ciljeve.

U **Literaturi** je naveden spisak od 144 reference iz savremene i značajne naučne literature.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

Količina mikroorganizama je statistički značajno manja na monofilamentnim koncima u odnosu na multifilamentne konce, dok između resorptivnih i neresorptivnih konaca razlika u količini mikroorganizama nije bila statistički značajna. Ovo je objašnjeno različitom fizičkom konfiguracijom koja u najvećoj meri utiče na prijemčivost konca za bakterije i to najverovatnije zbog veće površine koju pružaju upredena pojedinačna vlakna kod multifilamentnih konaca. Međutim, navedeno je da ne treba zanemariti ni hemijsku strukturu i površinu različitih materijala iste 3d konfiguracije. Linearnom regresionom analizom utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između količine mikroorganizama na koncima i nekih kliničkih faktora kao što je pojava postoperativnih infekcija.

Podaci iz ove studije pokazali su da je zapaljenska reakcija u statistički značajno manjem procentu registrovana na uzorcima monofilamentnih konaca u poređenju sa multifilamentnim koncima. Isto tako, oko monofilamentnih konaca, nađeni su statistički značajno manji broj ćelija zapaljenja i jačina inflamatorne reakcije. Kad se uporede resorptivni i neresorptivni konci, statistički značajna razlika postoji samo u broju uzoraka kod kojih je registrovana zapaljenska reakcija, ali ne i u broju ćelija u i jačini inflamatorne reakcije.

Ovi nalazi su obrazloženi činjenicom da svi konci izazivaju najveću moguću inflamatornu reakciju u prvih sedam dana. Osim toga, povećan broj ćelija zapaljenja u prvim danima posle ušivanja, najvećim delom predstavlja odgovor tkiva na probadanje iglom i taj odgovor svoj vrhunac dostiže 3. dana postoperativno. Linearnom regresionom analizom pokazano je da se sa sigurnošću može očekivati teže i bolnije uklanjanje onih konaca koji izazivaju veću inflamatornu reakciju.

Neresorptivni monofilamentni (*Surgipro*<sup>®</sup>) konac, pokazao se kao konac oko koga meko tkivo najbolje zarasta. Najlošije zarastanje mekog tkiva zapaženo je oko neresorptivnog multifilamentnog (*Sofsilik*<sup>®</sup>) konca. Razlike za vrednosti zarastanja i 3. i 7. dana postoperativno bile su statistički značajne između svih konaca osim između dva resorptivna konca (RMono (*Caprosyn*<sup>®</sup>) i RMulti (*Polysorb*<sup>®</sup>)). Nepostojanje statistički značajne razlike između dva resorptivna konca objašnjeno je sličnim metaboličkim procesima koji se odvijaju u tkivu usled hidrolize i razgradnje ovih konaca što dovodi do slične kliničke slike tkiva u postoperativnom periodu. Nađeno je značajno bolje zarastanje mekog tkiva oko monofilamentnih konaca u poređenju sa multifilamentnim koncima i 3. i 7. dana postoperativno, što se opravdava izraženijim efektom fitilja i većom tkivnom reakcijom kod multifilamentnih konaca. Rezultati regresione analize pokazali su da procena zarastanja mekog tkiva 7. dana može pouzdano biti izvršena samo na osnovu zarastanja 3. dana postoperativno.

Lakoća intraoperativnog rukovanja kod monofilamentnih konaca je statistički značajno veća nego kod multifilamentnih konaca. Ovo je objašnjeno napretkom u tehnologiji izrade i boljim kvalitativnim svojstvima materijala od kojih su izrađeni pojedini konci. Takođe, stabilnost fizičke konfiguracije materijala u specifičnim uslovima usne duplje, navodi se kao jedan od faktora koji objašnjava dobijene rezultate za lakoću rukovanja u ovoj studiji.

Rezultati ispitivanja zatezne čvrstoće pokazali su da postoji statistički značajna razlika u popuštanju šava kod multifilamentnih konaca u odnosu na monofilamentne konce i to svakog mernog dana. Poređenjem resorptivnih sa neresorptivnim koncima nađena je statistički značajna razlika 3. i 7. dana postoperativno. Što se pojedinih vrsta konaca tiče statistički, značajno manje popuštanje u poređenju sa svim drugim koncima na svakom od 3 merenja pokazao je NRMono (*Surgipro*<sup>®</sup>) konac.

Kao jedan od razloga ovih nalaza navodi se hemijska struktura materijala koja usled veće hidrofилности nekih materijala dovodi do kompetitivnog vezivanja molekula vode iz tkiva što uzrokuje dezintegraciju vlakana konca. Drugi razlog je veća plastičnost multifilamentnih konaca što uzrokuje slabiju readaptaciju ovih konaca uz tkivo posle povlačenja otoka. Ovi nalazi su potvrđeni i linearnim regresionim modelom u kome je nađeno da je apsorpcija fluida i mikroorganizama jedan od glavnih uzroka promene strukture materijala koja za posledicu ima veće popuštanje šava.

Monofilamentni konci bili su statistički značajno lakši za uklanjanje nego multifilamentni konci. Dalje, razlika u lakoći uklanjanja konaca bila je statistički značajna između svih konaca upoređenih međusobno s tim da je NRMono (*Surgipro*<sup>®</sup>) konac bio najlakši a NRMulti (*Sofsilk*<sup>®</sup>) konac bio ubedljivo najteži za uklanjanje. Manje trenje, manja apsorpcija fluida i mikroorganizama kod monofilamentnih konaca navode se kao glavni razlozi za ovakav nalaz.

Bol prilikom uklanjanja konaca bio je manji kod monofilamentnih konaca nego kod multifilamentnih konaca. Najmanje vrednosti za bol prilikom uklanjanja konaca bile su registrovane za NRMono (*Surgipro*<sup>®</sup>) konac. Štaviše, razlike između svih konaca bile su statistički značajne osim razlike između RMulti (*Polysorb*<sup>®</sup>) i NRMulti (*Sofsilk*<sup>®</sup>) konca kod kojih su vrednosti bile veoma slične. Ovi rezultati objašnjeni su izraženijim urastanjem tkiva kod multifilamentnih konaca zahvaljujući njihovoj 3d strukturi. Linearnom regresionom analizom nađena je pozitivna korelacija između količine mikroorganizama na koncima i bola prilikom uklanjanja konaca.

Multifilamentni konci izazivaju manju neprijatnost od monofilamentnih konaca, s tim da je razlika statistički značajna tek 7. dana postoperativno. Neprijatnost usled prisustva konaca kod pacijenata bila je statistički značajno manja 7. dana postoperativno u odnosu na 3. dan, bez obzira na vrstu konca, dok razlika između 1. i 3. dana nije bila statistički značajna. To se objašnjava time da pacijenti, bez obzira na vrstu konca, najveći osećaj neprijatnosti imaju u prva tri dana posle operacije, jer je otok mekih tkiva najveći u prva tri dana posle operacije.

### C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Statistički značajna razlika u količini mikroorganizama između monofilamentnih i multifilamentnih konaca dobijena u ovoj studiji u saglasnosti je sa nalazima drugih autora koji se mogu naći u literaturi. *Bucknall i Ellis* su 1981. god. ispitali uticaj fizičke konfiguracije na količinu mikroorganizama na koncu i njihov transport duž konca. Njihovi rezultati pokazali su 3 puta veću količinu bakterija *S. aureus* na svilenom koncu i multifilamentnoj formi najlonskog konca u odnosu na monofilamentni najlonski konac. Takođe, *Geiger i sar.* su 2005. godine pokazali da nijedan monofilamentni konac veličine 4-0 nije pokazao fenomen kapilarnosti za razliku od većine multifilamentnih konaca korišćenih u studiji i da je bakterijski transport duž multifilamentnih konca bio je izraženiji kad su konci testirani u odnosu na pokretljive bakterije kao što je *Proteus mirabilis*.

Rezultati ove studije pokazali su da je najmanji broj ćelija zapaljenja i najmanji procenat inflamatorne reakcije registrovan oko NRMono polipropilenskog konca. S druge strane najveći broj ćelija zapaljenja i najveći procenat inflamatorne reakcije registrovan je oko NRMulti svilenog konca. Ovi nalazi u saglasnosti su sa istraživanjima koja su sproveli *Leknes i sar.* 2005 god. i *Sortino i sar.* 2008. god. u kojima je pokazano da svileni konca izaziva veću inflamatornu reakciju u odnosu na alternativni konac korišćen u tim istraživanjima. Jedini materijal za koji su *Castelli i sar.* 1978. god. utvrdili da izaziva veću zapaljensku reakciju od svile jeste pamuk. Međutim, pamuk je kao materijal za izradu hirurških konaca potpuno prevaziđen.

Treba reći da u dostupnoj literaturi nema mnogo istraživanja koja su obrađivala problematiku zarastanja mekog tkiva oko hirurških konaca. Prema rezultatima zarastanja mekog tkiva prikazanim u ovoj disertaciji, najlošije zarastanje nađeno je oko NRMulti svilenog konca. Ovakvi rezultati zarastanja mekog tkiva u saglasnosti su sa rezultatima studije koju su sproveli *Abi Rached i sar.* 1992. god. i našli da je najlošije i najsporije zarastanje oko svilenog konca. Isti autori ističu još i da je broj fibroblasta i mladih krvnih sudova najmanji oko svilenog konca u poređenju sa drugim koncima. S druge strane, nađeno je nešto bolje zarastanje RMono (*Caprosyn*<sup>®</sup>) konca u poređenju sa RMulti (*Polysorb*<sup>®</sup>). Iako razlika nije statistički značajna, nalaz je u saglasnosti sa istraživanjem koje su sproveli *Okamoto i sar.* 1994. god. i u kome su upoređena dva multifilamentna resorptivna konca.

U tom radu neđeno je da postoji razlika u zarastanju iako su oba konca pripadala grupi resorptivnih konaca. Na osnovu tih rezultata, autori su zaključili da je bolje zarastanje tkiva oko jednog od dva ispitivana konca najverovatnije posledica izraženog fenomena kapilarnosti.

Što se tiče kliničkih karakteristika hirurških konaca, rezultati ispitivanja za lakoću intraoperativnog rukovanja pokazali su da su monofilamentni konci značajno lakši za rukovanje od multifilamentnih konaca, kao i da je NRMulti svileni konac najteži za rukovanje u uslovima usne duplje u poređenju sa svim drugim koncima. Na prvi pogled, ovi rezultati koji se razlikuju od onih dostupnih u literaturi mogu delovati nelogično. Međutim, podaci koji se o lakoći rukovanja mogu naći u literaturi potiču iz svega nekoliko radova koji su objavljeni pre 30 i više godina. Osim toga nema mnogo radova iza oblasti oralne hirurgije. S tim u vezi, svileni konac godinama unazad predstavlja zlatni standard za upoređivanje sa drugim koncima u odnosu na lakoću rukovanja, zato što ima solidnu zateznu čvrstoću, veliku plastičnost i dobru sigurnost čvora (*Racey i sar.* 1978. god.). U to vreme, među monofilamentnim koncima najzastupljeniji bio je najlonski konac, koji ima izražen memorijski efekat, slabiju sigurnost čvora i daleko manju plastičnost od multifilamentnih konaca pretežno korišćenih u tim istraživanjima, a to su svileni konac i poliglaktinski resorptivni konac. Međutim, novije istraživanje koje su objavili *Pons-Vicente i sar.* 2011. pokazalo je da je multifilamentni poliesterski konac lakši za rukovanje od svilenog konca. Pomenuto istraživanje je u izvesnom smislu u saglasnosti sa rezultatima ove studije u kojoj su tri druga konca izrađena od sintetskih materijala pokazala bolje performanse od svilenog konca kad je u pitanju intraoperativno rukovanje. Uporedna analiza pokazala je statistički značajno veće popuštanja šava kod multifilamentnih konaca u poređenju sa monofilamentnim koncima i najveće popuštanje kod NRMulti svilenog konca. Ovakav nalaz u saglasnosti je sa istraživanjem koje su sprovedi *Leknes i sar.* 2005. godine i u kom su pokazali da je veće popuštanje svilenog konca u odnosu na monofilamentni politetrafluoretilenski konac (PTFE) konac. Rezultati komparativne analize pojedinih konaca u odnosu na lakoću uklanjanja pokazali su da je NRMono polipropilenski konac najlakši, a NRMulti svileni konac najteži za uklanjanje. Takođe, uklanjanje NRMono polipropilenskog konca bilo je najmanje bolno, dok je uklanjanje svilenog konca bilo najbolnije.



Ovakvi nalazi u saglasnosti su sa rezultatima drugih autora koji su našli da je sila potrebna za izvlačenje polipropilenskog konca iz tkiva za polovinu manja od sile potrebne za izvlačenje svilenog konca. Osim toga, izvlačenje svilenog konca uobičajeno je povezano sa bolom i poteškoćama (*Freeman i sar. 1970; Bennet 1988*). Neprijantost usled prisustva konaca manja je kod multifilamentnih u poređenju sa monofilamentnim koncima što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora koji su istakli da je to zbog veće fleksibilnosti multifilamentnih konaca (*Tomita i sar. 1993; Chu i sar. 1989*).

#### **D. Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Dragović M**, Pejović M, Stepić J, Dragović S, Nikolić N, Kuzmanović-Pficer J, Čolić S, Milašin J. Microbial Adherence Affinity and Clinical Characteristics of Polypropylene versus Silk Sutures in Oral Surgery. *Srp Arh Celok Lek. Online First, October 2017.* doi: [10.2298/SARH170428184D](https://doi.org/10.2298/SARH170428184D)

#### **E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija **UTICAJ RAZLIČITIH VRSTA HIRURŠKIH KONACA I STEPENA NJIHOVE KOLONIZACIJE MIKROORGANIZMIMA NA ZARASTANJE HIRURŠKIH RANA U USNOJ DUPLJI** dr Miroslava Dragovića predstavlja značajan naučni doprinos u analizi kliničkih i bioloških karakteristika hirurških konaca. Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izvesti zaključak da upotreba monofilamentnih sintetskih hirurških konaca doprinosi boljem zarastanju mekog tkiva, manjoj koncentraciji mikroorganizama u predelu incizije i posledičnom smanjenju učestalosti odložene postopearativne infekcije. Doktorska disertacija dr Miroslava Dragovića urađena je prema svim principima naučno – istraživačkog rada sa precizno postavljenim ciljevima, originalnim naučnim doprinosom, savremenim metodima rada, adekvatno prikazanim i prodiskutovanim rezultatima i jasno uobličanim zaključcima.

Na osnovu svega navedenog, a imajući u vidu i objavljene radove iz oblasti doktorske disertacije, Komisija predlaže Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Miroslava Dragovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka - stomatologija.

U Beogradu, 30.03.2018. godine

**Članovi Komisije:**

---

**Prof. dr Ljiljana Stojčev Stajčić,**

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

---

**Prof. dr Jelena Milašin,**

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

---

**Prof. dr Andrijana Žekić,**

Fizički fakultet Univerziteta u Beogradu