

**NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

PREDMET

Izveštaj komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata dr Dragane Rakašević

Na sednici Nastavnog Nučnog veća Stomatološkog fakulteta u Beogradu, održanog 28.02.2017. godine, broj 3/10, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Procena efikasnosti fotodinamske terapije kod periimplantitisa“

kandidata **dr Dragane Rakašević**, zaposlenog u zvanju naučni saradnik na projektu Ministarstva prosvete i nauke republike Srbije. Mentor doktorske disertacije je Prof. Dr Zoran Aleksić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Profesor Dr Saša Janković, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Profesor Dr Božidar Dimitrijević, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Profesor Dr Zoran Lazić, Vojno Medicinska Akademija, Beograd
4. Docent Dr Jelena Roganović, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Stomatološkog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

BIBLIOGRAFSKI PODACI O KANDIDATU

Dragana Rakašević rođena je 17.10.1987. godine u Sremskoj Mitrovici. Svoje osnovno, gimnazijsko i srednje-muzičko obrazovanje završila je u Sremskoj Mitrovici, 2006. godine, sa prosečnom ocenom 5.00. Stomatološki fakultet, Univerziteta u Beogradu upisala je 2006. godine. Tokom osnovnih studija prezentovala je 2 naučna rada. Nagrađena je 2010. godina za najbolji naučno-istraživački rad na biomedicinskom studentskom kongresu sa internacionalnim učešćem.

Takođe, 2011. proglašena je za najboljeg studenta V godine, Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Diplomirala je u oktobru, 2011.godine sa prosečnom ocenom 8.78. Pripravnički staž obavila je na klinikama Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a stručni ispit položila je 2012. godine. Doktorske studije iz oblasti Parodontologije upisala je 2011. godine. Naučno-istraživački rad u okviru svoje doktorske disertacije objavila je pod mentorstvom Prof. dr Zorana Aleksića. Položila je sve ispite predviđene planom i programom akademskih doktorskih studija sa prosečnom ocenom 9,94 (devet i devedeset četiri/100). Upisala je 2015. godine, specijalizaciju iz oblasti Parodontologija i Oralna Medicina na Stomatološkom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Saradnik je na projektu Ministarstva Prosvete i nauke republike Srbije (#41008: „Interakcija etiopatogenetskih mehanizama parodontopatije i peri-implantitisa sa sistemskim bolestima današnjice“, rukovodilac Prof. dr Vojislav Leković). Autor i koautor je na sedam radova saopštenih na domaćim i međunarodnim kongresima i naučnim skupovima, predavač po pozivu i učesnik u brojnim nacionalnim i međunarodnim kongresima i skupovima. Svoje znanje svakodnevno usavršava čitajući stručnu literaturu i posećujući brojne inostrane workshop-ove i kongrese. Od 2013. godine član je Udruženja parodontologa Srbije i Evropske federacije parodontologa.

Objavljeni radovi i izvodi u zbornicima međunarodnih i domaćih skupova:

- Rakasevic D., Layic Z, Rakonjac B, Soldatovic I, Jankovic S, Magic M., Aleksic Z. *Efficiency of photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis - A three-month randomized controlled clinical trial (Article)*. SRPSKI ARHIV ZA CELOKUPNO LEKARSTVO, (2016), vol. 144 br. 9-10, str. 478-484 (M23).
- Rakasevic D, Lazic Z, Nikolic Jakoba N, Jankovic S, Roganovic J., Djukic Lj., Aleksic Z. *Impact of photodynamic therapy on clinical and immunological parameters in the treatment of peri-implantitis after a period of three months*. Simpozijum oralnih hirurga i oralnih implantologa Srbije. Beograd, Serbia 25rd-26rd of November 2016.
- Markovic D, Rakasevic D, Trisic D. *Application of High-Power Diode Laser and Photodynamic Therapy in Endodontic Treatment- Review of Literature*. *Balk J Dent Med*, 2015, 19:71-74
- Rakasevic D, Lazic Z, Rakonjac B, Nikolic Jakoba N, Aleksic Y. *Efficiency of photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis. A randomized controlled trial*. 8th Conference of the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(Suppl S17): p.441. London, United Kingdom, June 2015.
- Milinkovic I, Rakasevic D, Aleksic Z, Jankovic S. *Clinical application of collagen tissue matrix and enamel matrix derivate in the treatment of multiple gingival recessions. A randomise controlled clinical trial*. 8th Conference of the European Federation of

Periodontology. Journal of Clinical Periodontology, 42(Suppl S17): p.238. London, United Kingdom, June 2015.

- Rakasevic D, Rakonjac B, Lazic Z, Aleksic Z. *Efficiency of photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis. A randomised controlled trial.* Oral presentation at 20th Congress of the Balkan Stomatological Society. Bucharest, 23rd-26rd of April 2015.
- Rakasevic D. Evaluation of photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis. Oral presentation as a lecture by invitation in BREDENT days, Belgrade, March 2015.
- Rakasevic D, Peric T, Belca I, Tadic N, Markovic D. *Influence of soft drink in initiation and progression of enamel carious lesion: AFM study.* Poster presentation at 19th Congress of the Balkan Stomatological Society. Belgrade, April 2014.

PREGLED DOKTORSKE DISERTACIJE

Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu je na drugoj redovnoj sednici održanoj 25.02.2014. godine usvojilo pozitivan izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme, pod mentorstvom prof. dr Zorana Aleksića.

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dragane Rakašević napisana je na ukupno 120 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, hipoteza i ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 10 tabela, 9 grafikona i 28 slika. Doktorska disertacija sadrži Sažetak na srpskom i engleskom jeziku, Zahvalnost, Biografiju kandidata i Podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta su peri-implantna oboljenja i data je precizna definicija i podela ovih oboljenja sa prevalencom zastupljenosti ove bolesti. Navedena je najsavremenija klasifikacija peri-implantitisa, etiopatogeneza nastanka ovog oboljenja kao i potencijalni faktori rizika koji dovode do pojave, nastanka i progresije peri-implantitisa. Poseban akcenat u etiologiji nastanka peri-implantitisa prikazan je kroz imunološki odgovor organizma na ovo oboljenje. Prikazana je klinička slika i metode uz pomoć kojih mogu da se dijagnostikuju peri-implantitisi. Detaljno su objašnjeni svi terapijski postupci koji se mogu primenjivati u terapiji peri-implantitisa. Poseban akcenat i pažnja data je na metodama dekontaminacije implantne površine tokom hirurške procedure. Na adekvatan način je u potpunosti opisana razlika između svih do sada primenjenih metoda dekontaminacije implantne površine i date su prednosti i nedostaci do sada primenjenih metoda.

Laserska terapija i primena fotodinamske terapije spominju se kao savremenije metode terapije peri-implantitisa sa potencijalnom mogućnosti efikasne dekontaminacije same implantne površine. U doktorskoj disertaciji detaljno su opisani principi rada lasera, podela lasera i njihove međusobne razlike kao i njihova upotreba u stomatologiji. Poseban akcenat stavlja se na fotodinamsku terapiju, koja je opisana kao novo neinvazivno pomoćno terapijsko sredstvo sa širokom primenom u stomatologiji i medicini. Pozivajući se na savremenu literaturu pokazan je način delovanja i mehanizam fotodinamske terapije, kao i primena i uticaj ove metode u savremenoj parodontološkoj i implantološkoj terapiji. U dosadašnjoj naučnoj i stručnoj literaturi postoji malo radova koji se bave uticajem fotodinamske terapije na imunološke i mikrobiološke parametrima nakon hirurške terapije peri-implantitisa. **Hipoteza** ove disertacije polazi od pretpostavke da primenom fotodinamske terapije kao neinvazivne terapijske metoda može da dođe do poboljšanja u kliničkim, imunološkim i mikrobiološkim parametrima, nakon hirurške terapije. Primenom ove pomoćne terapije može se postići značajno smanjenje nivoa pro-inflamatorinih citokina koji pospešuju i održavaju zapaljenski odgovor tkiva i indirektno učestvuju u koštanoj resorpciji, u odnosu na primenu standardnih metoda. Na ovaj način omogućava se poboljšanje kliničkih parametara.

Ciljevi rada su precizno definisani.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o randomizovanom kliničkom istraživanju, koje je izvođeno u dve Kliničke institucije: Klinika za parodontologiju, Stomatološki fakultet Univerzitet u Beogradu i Klinika za Implantologiju, Vojno-Medicinska Akademija. Obrazloženi su kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključnja u studiju. Opisani su klinički parametri koji su bili praćeni. Detaljno su opisani postupci i metode za imunološku i mikrobiološku analizu. Precizno i jasno objašnjen je terapijski postupak koji je bio podeljen u više faza. Peri-implantitisi bili su podeljeni u dve grupe na osnovu metode dekontaminacije implantne površine, tokom hirurške procedure. Obrazložen je period praćenja. Klinički, mikrobiološki i imunološki parametri posebno su obrađeni i analizirani pomoću savremenog ANOVA statističkog programa. Međusobno je upoređena povezanost kliničkih i imunoloških parametara. Pearsonov koeficijent korelacije korišćen je da bi se pokazalo postojanje povezanosti između kliničkih parametara i interleukina i između samih interleukina pre i nakon terapije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključnja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 178 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ukupno je bilo tretirano 52 peri-implantitisa kod pacijenata približno iste starosne dobi, bez statistički značajne razlike u distribuciji godina i pola između ispitivanih grupa. Nisu bili zabeleženi neželjeni efekti i komplikacije nakon hirurške procedure i tokom perioda praćenja. Kod trećine ispitanika (35%) dijagnostikovana je ranije lečena parodontopatija. Rezultati istraživanja pokazali su pozitivan uticaj makrodizajna i mikrodizajna implantne površine na pojavu peri-implantitisa. Peri-implantitisi najčešće su bili zastupljeni kod implantata sa paralelnim zidom (59.6%), dok je najučestalija pojava ovog oboljenja bila zabeležena kod implantata sa TiU površinom (53.85%) i cementiranim fiksnim rad (62%). Lokalizacija peri-implantitisa bila je učestalija u molarnoj regiji mandibule (63%). Rezultati istraživanja nisu pokazali povezanost uticaja lokalizacije peri-implantitisa sa kliničkim, mikrobiološkim i imunološkim parametrima ($p > 0.05$). Pokazano je da u obe tretirane grupe dolazi do statistički značajnog smanjenja dubine peri-implantnog džepa (DPDŽ) i povećanja nivoa pripojnog epitela (NPE), 3 meseca nakon terapije, u odnosu na zabeležene početne vrednosti ($p < 0.0001$). Nije postojala statistički značajna razlika u primeni terapijskih modaliteta u DPDŽ i NPE između ispitivanih grupa u periodu praćenja. Prikazano je da primenom FDT u eksperimentalnoj grupi, dolazi do statistički značajnog smanjenja krvarenja na provokaciju u odnosu na zabeležene početne vrednosti, kao i u poređenju sa vrednostima dobijenih u kontrolnoj grupi ($p = 0.002$). Primenom obe terapijske metode dekontaminacije implantne površine omogućava se smanjenje pro-inflamatornih citokina IL-17A, IL-6, IL-21 i IL-1 β , poređenih sa koncentracijama detektovanih pre početka terapije. Nivo koncentracije IL-17A, IL-6 i IL-1 β statistički se značajno razlikovao 3 meseca nakon primene fotodinamske terapije u odnosu na primenu standardne terapijske metode ($p < 0.001$). Nije zabeleženo prisustvo IL-22 i IL-23, kako pre tako i nakon primenjene terapije. U rezultatima istraživanja prikazana je pozitivna korelacija između ispitivanih interleukina pre i tri meseca nakon terapije. Pokazano je da pre terapije postoji statistički značajna povezanost između IL-21 i IL-17A ($p = 0.003$), dok je tri meseca nakon terapije pozitivna korelacija i statistički značajna razlika postojala između IL-17 i IL-1 β ($p = 0.005$); IL-17 i IL-6 ($p = 0.02$). Iz periimplantnog džepa i sa implantne površine bili su izolovani striktno i fakultativno anaerobni mikroorganizmi: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces spp.*, *Veillonella*, *Streptococcus spp.*. Nije zabeležena statistički značajna razlika u distribuciji ovih anaeroba pre terapije ($p > 0.05$). Nakon primenjene obe metode dekontaminacije implantne površine došlo je do statistički značajnog smanjenja i eliminacije anaerobnih mikroorganizama.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Peri-implantitis je multikauzalno oboljenje, čiji glavni uzročnici, parodontopatogeni i neadekvatni imuni odgovor organizma, dovode do promena u peri-implantnom tkivu praćeno koštanom resorpcijom, inflamacijom mekog tkiva i krvarenje na provokaciju. Pokazano je da

progresijom bolesti i pogoršavanjem kliničkih parametara dolazi do produkcije citokina: IL-1 β , IL-6, IL-12 i IL-21, aktivacije osteoklasta i regurgitacije limfocita. Aktivirani pro-inflamatorni citokini povećavaju destrukciju tkiva i aktiviraju rezidualne ćelije koje dodatno povećaju destruktivni odgovor organizma (Mootha, Malaiappan et al. 2016). Ranije su rađene brojne studije preseka koje su detektovale koncentracije pro-inflamatornih interleukina i prikazivale njihov uticaj u nastanku i progresiji peri-implantitisa. Prisutnost IL-17 detektovanog iz periimplantnog cervikalnog fluida kod peri-implantitisa dokazano je više puta (Severino, Beghini et al. 2016). Polazeći od ranije poznatih činjenica i uzroka nastanka i progresije peri-implantitisa, otvara se potreba za adekvatnom metodom dezinfekcije i dekontaminacije implantne površine i periimplantnog prostora. Nedostatak standardnih protokola za dekontaminaciju implantne površine tokom hirurške terapije peri-implantitisa sa ciljem postizanja stabilnih i predvidljivih rezultata, utiču na potrebu ispitivanja značaja i uloge neinvazivnih metoda kao što je fotodinamska terapija. Prethodne studije koristile su razne metode dekontaminacije kao što je primena sistemski ili lokalnih antibiotika koje su dovodile najčešće do rezistencije mikroorganizama ili alergijske reakcije i neželjenog dejstva (Heitz-Mayfield and Mombelli 2014). U istraživanju autor primenjuje fotodinamsku terapiju kao metodu za dekontaminaciju implantne površine sa ciljem smanjenjem inflamatornog odgovora domaćina i omogućavanja kasnije reparacije periimplantnog tkiva. Do danas se nijedna studija još uvek nije bavila uticajem fotodinamske terapije na kliničke i imunološke parametre nakon hirurške terapije peri-implantitisa. Mali broj studija bavio se metodama dekontaminacije i njegovim uticajem na kliničke i mikrobiološke (de Waal, Raghoobar et al. 2013, de Waal, Raghoobar et al. 2014). U ranijoj studiji pokazano je da primenom diodnog lasera i fotodinamske terapije dolazi do statističkog značajnog smanjenja IL-1 β i IL-17 u poređenju sa samo kauzalnom (nehirurškom) terapijom (Teymouri, Farhad et al. 2016). Rezultati doktorske disertacije nisu pokazali statistički značajno smanjenje pro-inflamatornih interleukina nakon nehirurške terapije. Ranije rađene studije dokazale su da nehirurška terapija peri-implantitisa nema značajan uticaj u postizanju stabilnih i predvidljivih rezultata (Schwarz, Hegewald et al. 2013). Rezultati doktorske disertacije potvrdili su ovu činjenicu jer su pokazali da nakon primene hirurške terapije praćene adekvatnom metodom dekontaminacije dolazi do statistički značajnog smanjenja koncentracije pro-inflamatornih interleukina. Primenom fotodinamske terapije pokazana je mogućnost potpune eliminacije parodontopatogena sa implantnih površina dovodeći do poboljšanja kliničkih parametara. Na ovaj način pokazana je i potvrđena je superiornost i veća efikasnost hirurške terapije u odnosu na nehiruršku terapiju (Schwarz, Sahm et al. 2011, Schwarz, John et al. 2014).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Rakasevic D., Lazic Z, Rakonjac B, Soldatovic I, Jankovic S, Magic M., Aleksic Z *Efficiency of photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis - A three-month randomized controlled clinical trial (Article)*. SRPSKI ARHIV ZA CELOKUPNO LEKARSTVO, (2016), vol. 144 br. 9-10, str. 478-484

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ **Procena efikasnosti fotodinamske terapije kod periimplantitisa**“ dr Dragane Rakašević, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos o primeni fotodinamske terapije u terapiji peri-implantitisa. Sagledavajući aktuelnu problematiku, uz jasno zadate ciljeve, savremenu metodologiju, adekvatnu statističku obradu naših podataka, došli smo do zaključaka da primenom fotodinamske terapije može se postići adekvatna dekontaminacija implantne površine, smanjujući nivo koncentracije pro-inflamatornih interleukina, eliminišući parodontopatogene i poboljšavajući kliničke parameter. Na ovaj način pokrenuli smo pitanje za potrebom daljih istraživanja i daljeg praćenja postignutih rezultata. Istraživanje je pokazalo da fotodinamska terapija može biti korisna pomoćna metoda u terapiji peri-implantitisa i da kao takva može više da se upotrebljava u budućnosti.

KONAČNA OCENA DOKTORSKE DISERTACIJE

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci. Rezultati prikazani u ovoj disertaciji predstavljaju dobru osnovu za buduća istraživanja koja će primenom navedenih metoda ispitivati uspeh fotodinamske terapije u lečenju raznih drugih oboljenja. Doktorska disertacija ispunjava sve kriterijume propisane Zakonom o Univerzitetu i statutima Univerziteta i Stomatološkog fakulteta u Beogradu

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dragane Rakašević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.03.2017.

Članovi Komisije:

Prof. Dr Saša Janković

Prof. Dr Božidar Dimitrijević

Prof. Dr Zoran Lazić

Doc. Dr Jelena Roganović
