

Nastavno - naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Na sednici Nastavno – naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 26.042016. godine, imenovana je komisija u sastavu:

Prof. dr Đurica Grga, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Branka Popovic, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Snježana Čolić, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Aleksandar Mitić, Medicinski fakultet u Nišu, odsek stomatologija

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom: „**KLINIČKA I MIKROBIOLOŠKA ANALIZA NEUSPEHA ENDODONTSKOG LEČENJA**“

Kandidat: Mr sci dr Jelena Nešković

Mentor: Prof. dr Slavoljub Živković

Imenovana komisija je proučila tekst doktorske disertacije i Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Jelene Nešković pod nazivom: „**KLINIČKA I MIKROBIOLOŠKA ANALIZA NEUSPEHA ENDODONTSKOG LEČENJA**“ je napisana na 129 strana i sadrži 25 tabela, 35 slika i 214 referenci iz savremene naučne literature. Tekst

disertacije uključuje: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, pregled literature, radnu hipotezu, ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke i literaturu.

U **Uvodu** je kratko predstavljena naučna problematika ove teze koja se odnosi na pojedina nerešena pitanja, vezana za uzroke i kriterijume neuspeha primarne endodontske terapije kao i mogućnosti i prognoze ponovljenog terapijskog zahvata.

U **Pregledu literature** su navedena savremena istraživanja o mogućim uzrocima neuspeha endodontske terapije i mogućnostima i kliničkim ishodima konzervativnog tretmana kod dijagnostikovanih neuspeha primarnog endodontskog lečenja. Jasno i pregledno su opisana i dosadašnja ispitivanja o mikrobiološkom statusu predhodno endodontski lečenih kanala korena. Predstavljena su i mnogobrojna istraživanja o ishodu ponovljene endodontske terapije. Imajući u vidu da se presudnim kriterijumom neuspeha endodontske terapije smatra pojava ili perzistiranje radiografskog rasvetljenja u periradikularnim koštanim strukturama, postavljena je i radna hipoteza ove doktorske disertacije da su osnovni uzročnici neuspeha endodontskog lečenja mikroorganizmi bez čijeg prisustva u kanalu korena nema ni patoloških promena u periapikalnom parodontijumu.

Ciljevi istraživanja su jasno i precizno definisani: klinički i radiografski analizirati uzrok neuspeha primarnog endodontskog tretmana; utvrditi eventualno prisustvo mikroorganizama *Enterococcus faecalis*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas endodontalis* i *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* neposredno nakon uklanjanja materijala za opturaciju iz kanalnog sistema zuba primenom PCR metode; mikro-CT analizom ekstrahovanih endodontski lečenih zuba proceniti razloge neuspeha endodontskog lečenja; klinički i radiografski proceniti uspeh ponovljenog endodontskog lečenja zuba posle perioda od 2 godine.

U poglavlju **Materijal i metode**, u delu koji se odnosi na laboratorijsku studiju detaljno je opisana priprema uzoraka i svi eksperimentalni postupci. Jasno je opisan postupak pripreme kanala i procedura uzimanja uzoraka za PCR-analizu. Detaljno je predstavljena PCR-metoda identifikacije mikroorganizama. Opisan je postupak skeniranja mikrokomputerizovanom tomografijom.

U delu koji se odnosi na kliničko istraživanje na zubima pacijenata, detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje, kao i detaljan klinički postupak. Predstavljena je kontrolisana, nestratifikovana i balansirano randomizovana studija koja je obuhvatila pacijente oba pola starosti od 24 do 79 godina. U studiju su uključeni pacijenti kod kojih je indikovana ponovljena endodontska terapija. Objasnjena im je klinički protokol sprovođenja tretmana i kontrolnih pregleda nakon 12 i 24 meseca. U statističkoj obradi podataka navedeni su svi racionalno upotrebljeni statistički testovi.

Rezultati su prikazani u tri poglavlja koja se odnose na klinička istraživanja, PCR-analizu i mikro-CT analizu. U prvom delu su tabelarno opisani rezultati kliničkih istraživanja sa periodom praćenja od 2 godine o ishodu ponovljenog endodontskog tretmana dokumentovani radiografskim slikama kliničkih slučajeva. U drugom delu su prikazani rezultati PCR identifikacije 5 vrsta mikroorganizama u korelaciji sa pojavom periapikalnih lezija i kliničkih simptoma. U delu koji se odnosi na skeniranje mikrokompjuterizovanom tomografijom prikazani su slučajevi predhodno endodontski lečenih ekstrahovanih zuba i kvaliteta obturacije njihovih kanala korenova u korelaciji sa mikrobiološkim statusom.

U **Diskusiji** su naučnom analizom dobijenih rezultata objašnjeni uzroci neuspeha endodontskog lečenja kao i brojni faktori u endodontskoj proceduri koji utiču na konačan ishod terapije. Detaljnom analizom uzroka i posledica neadekvatnog endodontskog lečenja napravljena je klinička korelacija rezultata mikrobioloških ispitivanja i mikro-CT analize endodontski lečenih zuba. Ukazano je da prisustvo samo prisustvo mikroorganizama u kanalu korena dovode do patoloških promena u periapikalnim tkivima, a dobijeni rezultati su povezani i analizirani sa nalazima dosadašnjih istraživanja iz dostupne literature sa sličnom problematikom.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata izneti su **Zaključci** koji predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve.

Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 214 referenci iz savremene i značajne naučne literature vezane za ovu oblast, a koja je citirana u rukopisu teze.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Dobijeni rezultati ove doktorske teze su pokazali da na ishod endodontskog lečenja značajno utiču kvalitet (hermetičnost) obturacije kanala korena kao i prisustvo i kvalitet koronarne restauracije, te da uzroke njegovog neuspeha pre svega treba tražiti u neadekvatno sprovedenom endodontskom tretmanu. Najčešći radiografski nalaz u momentu dijagnostikovanja neuspeha primarnog endodontskog lečenja bio je nedovoljno ekstenzirano kanalno punjenje (kratko), odnosno „zaboravljeni“ kanali.

Jedan od faktora koji onemogućava adekvatno sprovođenje svih faza endodontske terapije jeste komplikovana kanalna anatomija koja se ne može u potpunosti i adekvatno detektovati radiografijom, dok se mikrokomjuterizovanom tomografijom može precizno registrovati prisustvo akcesornih kanala i apeksnih ramifikacija.

Prisustvo periapikalnih lezija značajno utiče na mikrobiološki status kanala korena endodontski lečenih zuba. Kod svih uzoraka uzetih iz kanala korena endodontski lečenih zuba sa hroničnim periapikalnim lezijama registrovano je prisustvo bakterija. Najzastupljeniji je bio *E.faecalis* (94%) i *P.intermedia* (82,3% kanala). Korenovi endodontski lečenih zuba u čijim kanalima prisustvo bakterija nije potvrđeno, imali su zdrava parodontalna tkiva u predelu vrha korena.

Prisustvo periapikalnih promena iznad vrha korena zuba pre otpočinjanja retreatmana značajno utiče na ishod ponovljenog endodontskog tretmana. Ponovljena endodontska terapija kod zuba sa zdravim parodontalnim tkivima nakon 24 meseca bila je upešna u 93,3% slučajeva, dok je kod zuba sa prisutnim hroničnim periapikalnim lezijama uspeh registrovan u 67,6% slučajeva. Potuno izlečenje (restitutio ad integrum) nakon retreatmana kod postojanja perzistirajućih periapikalnih lezija iznad vrha korena postignuto je u 52,9% slučajeva.

Ukupni rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na činjenicu da je retreatman težak i komplikovan endodontski postupak ali sa velikim šansama za uspeh. Osnovni preduslovi za uspešnost endodontskog tretmana u ponovljenom zahvatu vezani su za pravilnu dijagnozu endodontskog neuspeha (Rtg, CBCT), adekvatnu dezoobturaciju i preparaciju u ponovnom

čišćenju i oblikovanju kanala (stručnost terapeuta, instrumentarijum, materijali), odnosno kvalitetnu trodimenzionalnu hermetičnu opturaciju kanalskog sistema i kvalitetnu, pravovremenu i adhezivnu restauraciju endodontski lečenog zuba u ponovljenom tretmanu.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije, proistekli iz eksperimentalne i kliničke studije, pokazali su da ishod endodontskog lečenja značajno utiču kvalitet (hermetičnost) obturacije kanala korena kao i prisustvo i kvalitet koronarne restauracije, te da uzroke njegovog neuspeha pre svega treba tražiti u insuficijentnoj instrumentaciji, što za posledicu ima neadekvatnu obturaciju koja se radiografski može verifikovati (Pecora i sar 2015). Najčešći radiografski nalaz u momentu dijagnostikovanja neuspeha primarnog endodontskog lečenja bio je nedovoljno ekstenzirano kanalno punjenje (kratko), odnosno „zaboravljeni“ kanali.

Među zubima sa promenama u apeksnom parodonticijumu bilo je 84% neadekvatnih restauracija, od čega je 50% imalo izraženu simptomatologiju što takođe ukazuje na značaj dobrog rubnog zatvaranja. Činjenica je da izgledi za uspeh endodontske terapije rastu ukoliko su i endodontski tretman i krunična restauracija sprovedeni adekvatno.(Gillen i sar 2011). U situacijama gde je obturacija adekvatna, krunično zaptivanje ne utiče značajno na ishod endodontskog tretmana, ali ukoliko nedostaje, šanse za uspeh dobro ispunjenih kanala se značajno smanjuju.(Siqueira i sar 2005) Među četiri odlučujuća faktora za uspešan ishod endodontske terapije: postojanje periapikalne lezije pre intervencije, gustina i apikalna ekstenzija kanalnog punjenja i kvalitet koronarne restauracije (Ng, Gulabibala 2002) najnovijim istraživanjima CBCT-jem je pokazano da su presudni gustina kanalnog punjenja i kvalitet kruničnog zaptivanja. (Liang, Wesselink 2011)

Interseansna medikacija u ovim istraživanjima je sprovedena u dve faze primenom 2% rastvor hlorheksidina u trajanju od 2 dana i vodene suspenzije $\text{Ca}(\text{OH})_2$ u trajanju od dve nedelje, uz privremenu restauraciju glasjonmer cementom kako bi se maksimalno redukovalo mikrocurenje tokom perioda medikacije. Savremena istraživanja potvrđuju superiornost CHX nad $\text{Ca}(\text{OH})_2$, kad je u pitanju antimikrobno dejstvo na *E.faecalis* (Delgado i sar 2010). $\text{Ca}(\text{OH})_2$ je efikasan u borbi sa obligatnim anaerobima ali je protiv gram-pozitivnih fakultativnih anaeroba i *Candide albicans* neophodno pomešeti ga sa hlorheksidinom (Sinha i sar 2013).

Rezultati ove studije pokazuju da je ponovljena endodontska terapija bila uspešna u **75,5%** slučajeva (bez obzira na periapikalni status), u observacionom periodu od 24 meseca. Ukoliko se uzme u obzir i periapeksni parodontalni status pri postavljanju indikacije za ponovljenu endodontsku intervenciju, uspeh preduzete terapije iznosi **93,3%** u grupi zuba sa zdravim parodontcijumom, dok je procenat uspeha u grupi sa prisutnim periapikalnim lezijama značajno manji i iznosi **67,6%**. Prognostički faktori koji statistički značajno doprinose periapikalnom izlečenju su: odsustvo preoperativne periapikalne lezije (ukoliko je manjeg promera bolja je prognoza), mogućnost upostavljanja apikalne prohodnosti i čišćenja kanala, odsustvo perforacije zidova kanala korena, izostanak pojave interseansnih bolova ili otoka i prisustvo adekvatne koronarne restauracije (Ng, Mann i Gulabivala su 2011)

Svi uzorci uzeti iz kanala korena zuba sa hroničnim periapikalnim lezijama su bili pozitivni na prisustvo bakterija (100%). Takođe, svi negativni uzorci su uzeti iz kanala korena zuba sa zdravim parodontcijumom. Na taj način je potvrđena hipoteza da bez bakterija nema infekcije u periapikalnim tkivima a samim tim ni neuspeha endodontskog lečenja. Indirektan dokaz da je perzistirajuća infekcija odgovorna za neuspeh je i taj da je učestalost periapikalnih oboljenja značajno veća u slučajevima gde je već ranije postojala periapikalna lezija (Siqueira I sar 2005)

Najprisutniji mikroorganizam u kanalima sa pozitivnim bakteriološkim nalazom bio je *E. faecalis* koji je identifikovan u 83,3% kanala, zatim *P.inermedia* sa 75% i *P.micros* sa zastupljenošću od 58,3%. *E. faecalis* je identifikovan u 94% kanala korena zuba sa hroničnim periapikalnim lezijama što se slaže sa nalazima drugih autora koji su analizirali mikrobiološki status sekundarno inficiranih kanala PCR-metodom (Sedgley i sar 2006, Gomes i sar, 2008)

Kod pacijenata sa simptomima uglavnom su postojale promene u apeksnom parodontijumu endodontski lečenih zuba. Kod svih pacijenata sa izraženim simptomima (bol, osetljivost na perkusiju), kao i kod polovine uzoraka uzetih iz kanala korena pacijenata sa prisutnim otokom i fistulom registrovani su *E.faecalis* i *P.intermedia* (Rôças i Siqueira, 2010.) dok je *P. micros* identifikovan u 66,6% pacijenata sa bolom.(Pinheiro i sar 2003, Gomes i sar 2008)

Kada je u pitanju kvalitet obturacija koje su analizirane mikro-CT-om u ovom istraživanju, potvrđeno je da su bile nezadovoljavajućeg kvaliteta. Kanal koji je hermetički „zapečaćen“ i apikalno i koronarno je ideal kome teže svi endodontisti. Međutim, mnogi autori su pomoću mikro-CT-a dokazali da ga je nemoguće dostići, tj, da još uvek ne postoji materijal ni tehnika obturacije kojom se može dobiti kanalno punjenje bez poroznosti (Zogheib I sar 2013)

D. Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

1. Nešković J, Živković S, Medojević M, Maksimović M. Outcome of orthograde endodontic retreatment-two-year follow up, Srp Arh Celok Lek. 2016 Mar-apr; 144 (3-4):151-157

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Klinička i mikrobiološka analiza neuspeha endodontskog lečenja“ dr Jelene Nešković predstavlja značajan i originalan naučni doprinos u rasvetljavanju problematike faktora koji utiču na ishod primarnog i ponovljenog endodontskog tretmana. Izabranim naučnim metodom daje bliži uvid u faktore koji utiču na ishod endodontske terapije. U radu su primenjene savremene eksperimentalne i kliničke metode za analizu navedenih uzročnika neuspeha endodontskog tretmana.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog, kliničkog i eksperimentalnog istraživanja, sa precizno definisanim ciljevima, originalnim naučnim pristupom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličenim zaključcima.

Na osnovu svega napred navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivan izveštaj Komisije za ocenu doktorske disertacije dr Jelene Nešković i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 27.aprila 2016.

Članovi Komisije:

1. -----

Prof. dr Đurica Grga
Stomatološki fakultet, Beograd

2. -----

Prof. dr Branka Popovic
Stomatološki fakultet, Beograd

3. -----

Prof. dr Snježana Čolić
Stomatološki fakultet, Beograd

4. -----

Prof. dr Aleksandar Mitić
Medicinski fakultet u Nišu,
odsek stomatologija