

Na molbu dr Nikole Lepojevića, Etički odbor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj dana 17.12.2015. godine, daje

S A G L A S N O S T

dr Nikoli Lepojeviću za sprovođenje istraživanja u okviru izrade doktorske disertacije, pod naslovom:

„PROUČAVANJE OTPUŠTANJA JONA NIKLA I PROMENA U
POVRŠINSKOJ STRUKTURI NIKL-TITANSKOG ORTODONTSKOG LUKA
DIMENZIJA 0,016X00,022" POD OPTEREĆENJEM, U IN VITRO U
USLOVIMA U KULTURI ĆELIJA CaCo2

i u druge svrhe se ne može koristiti.

PREDSEDNIK ETIČKOG ODBORA

/prof.dr Ljiljana Janković/

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: Nikolu Lepojevića

Име и презиме ментора: Ivana Šćepan

Звање: redovni profesor

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Marković E, Fercec J, Šćepan I, Glišić B, Nedeljković N, Juloski J, Rudolf R. The correlation between pain perception among patients with six different orthodontic archwires and the degree of dental crowding. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Mar-Apr;143(3-4):134-40.

PubMed PMID: 26012120.

2. Juloski J, Glisic B, Scepan I, Milasin J, Mitrovic K, Babic M. Ontogenetic changes of craniofacial complex in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Clin Oral Investig.* 2013 Jul;17(6):1563-71. doi:10.1007/s00784-012-0844-8. Epub 2012 Sep 23.

PubMed PMID: 23001189.

3. __Stefanović N, Glisić B, Šćepan I. Reliability of computerized cephalometric outcome predictions of mandibular set-back surgery. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Mar-Apr;139(3-4):

138-42. PubMed PMID: 21618862.

4. _Djordjević J, Šćepan I, Glisić B. [Evaluation of agreement and correlation of three occlusal indices in an assessment of orthodontic treatment need]. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Feb;68(2):125-9. Serbian. PubMed PMID: 21456304.

5. __Vucinić P, Trpovski Z, Šćepan I. Automatic landmarking of cephalograms using active appearance models. *Eur J Orthod.* 2010 Jun;32(3):233-41. doi:10.1093/ejo/cjp099. Epub 2010 Mar 4. PubMed PMID: 20203126.

Датум ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

за кандидата: Николу Лепојевића

Име и презиме ментора: Рудолф Ребека

Звање: доц.др.

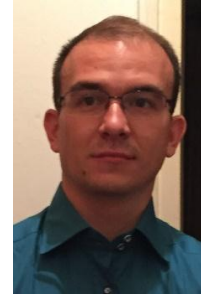
Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. FOKTER, Samo K., RUDOLF, Rebeka, MOLIČNIK, Andrej. Titanium alloy femoral neck fracture - clinical and metallurgical analysis in 6 cases. Acta orthopaedica, ISSN 1745-3674, 2015, vol. 86, no. 6, p. [1-6].
2. JOKANOVIĆ, Vukoman, VILOTIJEVIĆ, Miroljub, JOKANOVIĆ, B., JENKO, Monika, ANŽEL, Ivan, STAMENKOVIĆ, Dragoslav, LAZIĆ, Vojkan, RUDOLF, Rebeka. Investigations of corrosion on the surface of titanium substrate caused by combined alkaline and heat treatment. Corrosion science, ISSN 0010-938X. [Print ed.], 2014, vol. 82, 180-190 p.
3. RUDOLF, Rebeka, TOMIĆ, Sergej, ANŽEL, Ivan, ZUPANČIČ HARTNER, Tjaša, ČOLIĆ, Miodrag. Microstructure and biocompatibility of gold-lanthanum strips. Gold bulletin, ISSN 2190-7579. [Online ed.], 2014, vol. 47, iss. 4, p. 263-273.
4. TERNIK, Primož, RUDOLF, Rebeka. Laminar forced convection heat transfer characteristics from a heated cylinder in water based nanofluids. International journal of simulation modelling, ISSN 1726-4529, Mar. 2014, vol. 13, iss. 3, p. 312-322.
5. FERČEC, Janko, ANŽEL, Ivan, RUDOLF, Rebeka. Stress dependent electrical resistivity of orthodontic wire from the shape memory alloy NiTi. Materials & design, ISSN 0264-1275, Mar. 2014, vol. 55, str. 699-706.

Датум ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

OSNOVNI PODACI:

- Ime i Prezime: Nikola Lepojević
- Datum rođenja: 21.07.1985.
- Adresa: Husinskih rudara 33/35
- Telefoni:
 - Fiksni: 0112778245
 - Mobilni: 0643247232
- E-mail: nikolazubarolog@gmail.com
nikolalepojevic01@gmail.com
- Državljanstvo: srpsko



OBRAZOVANJE:

Srednja škola:

- Naziv obrazovne ustanove: Gimnazija Vrnjačka Banja
- Godina početka/završetka: 2000./2004.
- Prosečna ocena: 5,00
- Nagrade:
Izabran za đaka generacije i Vukove diplome školske 2003/2004.
Dobitnik je Đinđićeve nagrade školske 2003/2004.god.
Dobitnik je i pohvalnice porodice Karađorđević.

Fakultet:

- Naziv obrazovne ustanove: Stomatološki fakultet, Univerziteta u Beogradu
- Zvanje: doktor stomatologije
- Godina početka/završetka: 2004./2010.

- Prosečna ocena: 9,43
- Nagrade i stipendije :
Dobitnik nekoliko stipendija od kojih je najznačajnija stipendija Fonda za mlade talente koju je dobio školske 2008./2009. god.
Stipendija republičke Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka za školsku 2008./2009. god.
Dobitnik Republičke stipendije školske 2005./2006.

Posle diplomska edukacija (doktorske studije):

- Naziv obrazovne ustanove: Stomatološki fakultet, Univerziteta u Beogradu
- Uža oblast doktorske teze : Ortopedija vilica
- Zvanje: doktor stomatoloških nauka
- Godina početka/završetka: 2012./ još traju
- Prosečna ocena nakon završetka treće godine studija: 9,94

RADNO ISKUSTVO:

Trenutno zaposlen u stomatološkoj ordinaciji DR Ivanović. Radio u stomatološkoj ordinaciji Crystal dent od 22.06.2011. do 28.02.2013.god. i sporazumno prekinuo ugovor zbog upisa na doktorske studije. Ukupno ima 1 god i 10 meseci radnog staža. U ordinaciji radio samostalno po pravilima struke i to u oblastima Konzervativne stomatologije i Endodoncije, Dečje i Preventivne stomatologije, Oralne hirurdije, Parodontologije i Oralne medicine. Bavi se Estetskom Stomatologijom i Protetikom, a oblast interesovanja mu je i Ortopedija vilica i Dentalna fotografija. Od 2013. Zbog obaveza na doktorskim studijama radi kao konsultant i stručni saradnik u Stomatološkoj ordinaciji Iva Proffident.

Obrazložjenje teme doktorske disertacije

**Proučavanje otpuštanja jona Nikla i promena u površinskoj
strukturi nikel-titanskog ortodontskog luka
dimenzija 0,016x0,022''
pod opterećenjem in vitro
u kulturi ćelija CaCo2**

Doktorand: Lepojević Nikola

Mentori:

Prof dr sci Šćepan Ivana

Prof dr sci Rudolf Rebeka

Predmet istraživanja

Ortodontima su na raspolaganju žičani lukovi izrađeni od legura različitih materijala: nerđajućeg čelika, kobalta i hroma, nikel-titana, kao i beta titanski lukovi. U zavisnosti od faze terapije, ortodont treba da izabere luk koji je u određenoj fazi lečenja najbolji.

Legure koje sadrže nikel (Ni) prisutnesu u značajnom broju u raznim aparatima, alatima i sredstvima koja se koriste u ortodontici i stoga su postale sastavni deo skoro svake rutinske ortodontske intervencije. Nikel-titanski lukovi sadrže 47-50% nikla i predstavljaju najbogatiji izvor nikla u uslovima usne duplje kod ortodontskih pacijenata (Brantley 2000.). Oni su se pojavili u ortodontici krajem sedamdesetih godina i zbog svojih mehaničkih karakteristika postali nezamenljivi u početnoj fazi terapije (Buehler 1963., Buehler i sar. 1963., Buehler i Wiley 1962., 1965.).

Visokoelastična svojstva legure nikla i titana otkrio je i patentirao Buehler 1965. u laboratoriji američke Ratne mornarice. Komercijalnu proizvodnju lukova za ortodontiju prva je započela kompanija Unitek pod imenom NITINOL. Osnovna karakteristika Ni-Ti žice je da je njena elastičnost mnogo veća nego kod čelične, pa je sila koja se proizvodi pri istoj elastičnoj deformaciji pet do šest puta manja od one koju proizvodi čelik (Goldberg i sar. 1983.). Na taj način moguće je pomeriti zub mnogo manjom silom čime se smanjuje verovatnoća oštećenja potpornog aparata zuba i njegove hijaline degeneracije.

Legure se dobijaju od proizvođača u obliku debelih i relativno kratkih poluga. Da bi dobili krajnji proizvod, žicu odgovarajućeg poprečnog preseka i dužine, poluge moraju proći obradu koja uključuje izvlačenje, valjanje i druge postupke čime se smanjuje poprečni presek i izdužuje odlivak i na taj način određuje oblik i dimenzije budućih lukova. Ovi postupci dovode do očvrnuća, zbog naprezanja, i potencijalne krtosti. Od kvaliteta ovog procesa zavisiće i karakteristike lukova. Proizvođači zato koriste različite postupke zagrevanja tokom procesa proizvodnje da bi se oslobodio rezidualni napon i akumulirana energija istezanja i povratile rastegljivost i elastičnost (Stamenković i sar. 2002).

Legure od NiTi imaju izuzetne osobine kao što su memorisanje zadanog oblika, superelastičnost, otpornost na koroziju, dobre mehaničke karakteristike i biokompatibilnost (Gil i sar., 2004).

NiTi legure sa memorijskim oblikom pripadaju grupi materijala poznatih pod nazivom „pametni funkcionalni materijali”. Najznačajnije karakteristike koje ove legure ispoljavaju su:

- termomemorijska elastičnost (termal shape memory effect) – legura se vraća u svoj prvobitni oblik nakon zagrevanja iznad specifične temperature A_f (Austenite finish, eng.), i
- superelastičnost – legura se vraća u svoj prvobitni oblik nakon deformacije gde je zatezni napon do 8%.

Obe ove karakteristike su zasnovane na reverzibilnoj martenzitnoj transformaciji (Saburi T. 1998.).

Biokompatibilnost ortodontskih materijala je dugo izazivala zabrinutost kliničara zbog dugog vremenskog perioda ortodontskog tretmana i velike učestalosti alergijskih reakcija na metalne jone iz sredstava koja se primenjuju u terapiji (Sidebottom, Mistry 2014.). Otpornost na koroziju NiTi žica, pa samim tim i biokompatibilnost zavise od prisustva velike količine titana (48%-54%) koji stvara nekoliko oksida (TiO, TiO₂, Ti₂O₅).

Poliranje površine žice i izlaganje vazduhu dovodi do formiranja titan-oksida koji ima dvojaku funkciju: zaštita ostatka materijala od korozije i kreiranje fizičke i hemijske barijere od oksidacije nikla, ostavljajući nikl dublje u leguri (Espinosa i sar, 1993; Kaczmarek, 2007). Kompozicija sloja oksida se menja posmatrajući je od unutrašnjosti legure ka površini i nije svuda iste debljine. Sloj titan-oksida varira od 2-20 nm.

Nikl se rastvara brže od titana u uslovima usne duplje, jer je njegov oksid nestabilniji, tako da se površina NiTi ortodontskih žica obično karakteriše prisustvom neregularnih struktura koje izgledaju kao ostrva koja su stvorena na mestima njegovog rastvaranja (Oshida i sar, 1992). Narušavanje kontinuiteta površine žice u ustima nastaje usled korozije koja predstavlja degradaciju metala nastalu kao posledica hemijske reakcije metala i okoline. U slučaju korozije ortodontskih žica u ustima, veliku ulogu igra sredina u kojoj se žice nalaze. Osim pljuvačke, čiji se pH menja, velika upotreba proizvoda koji sadrže fluor direktno utiče na koroziju metala u ustima oštećujući zaštitni sloj titan-oksida. Korišćenje tečnosti za ispiranje usta, gelova i pastila za zube sa fluorom doprinosi nastanku fisurne, frikcione i korozije prilikom naprezanja. Studije su pokazale pojačano oslobađanje nikla iz NiTi žica kod osoba koje koriste fluorisane paste za zube (Huang 2003; Schiff i sar. 2005). Mehanizam toksičnosti nikla u poslednje vreme su proučavali Das i Buchner (2007), i u svom radu su došli do istog zaključka kao i Valko i sar. (2005) da je smanjenje nivoa glutationa i vezivanje za sulfhidrilnu grupu proteina glavni način toksičnog dejstva nikla. Nikl takođe izaziva i oksidativni stres u kulturi humanih limfocita (M'Bemba-Meka i sar. 2006). Dokazano je da izaziva i hemotoksičnost i imunotoksičnost (Dieter i sar. 1988, Hostynek 2006). Neka od interesantnih istraživanja pokazuju povezanost facijalnog dermatitisa izazvanog niklom i korišćenja mobilnih telefona (Moennich i sar. 2009, Luo, Bercovitch 2008, Livideanu i sar. 2007). Mnoge studije su se bavile karcinogenezom i genotoksičnošću nikla (WHO vol 49., Hartwig, Schwerdtle 2002, Shen, Zhang 1994, Oller 2002, NTP 1996, Dunnick i sar. 1995, Kelly i sar. 2007, Kasprzak i sar. 2003, Liang i sar. 1999, Vainio, Sorsa 1981). Njihovi rezultati ukazuju na veoma štetno dejstvo nikla, te da mora postojati velika opreznost u njegovom korišćenju. Kod žica koje imaju visok sadržaj nikla u leguri (više od 50% at.), povećava se mogućnost njegovog otpuštanja što može da dovede do alergijskih reakcija, propadanja ćelija, kosti, kao i teških iritacija mišića sa mogućom nekrozom. Alergijski kontaktni dermatitis na nikl se javlja sa učestalošću od 4% kod muškaraca i 20% kod žena (Romaguera i sar., 1989; Menne, 1996). Znaci alergije na nikl (iz bravica, žica ili delova pokretnog ortodontskog aparata) su: otok sluzokože, perioralni stomatitis, gingivitis i ekstraoralne manifestacije kao što je ekcem i osip (Lindsten i Kuroi, 1997; Lee i sar., 1995). Postoji, takođe, i sumnja na moguću

pojavu lichen planus-a, leukoplakije, bolesti bubrega i čira želuca, ali direktna veza još uvek nije ustanovljena (Cioffi i sar., 2005; Yukoyo i sar., 2005; Manaranche i Hornberger, 2007).

Mnoga istraživanja bavila su se proučavanjem otpuštanja nikla i njegovim rastvaranjem u različitim medijima, ali je u većini slučajeva korišćena aparatura koja nije izazivala deformaciju žice, već su žicesamo potapane u različite medije bez opterećenja i deformacije. Ovi uslovi se zato bitno razlikuju od stanja u kome se žica nalazi u usnoj duplji i samim tim dobijene vrednosti nisu i realne vrednosti. Kasnija istraživanja su vršena na proučavanju sila i kako one utiču na prelazak NiTi žica iz austenita u martenzit. Većina mehaničkih testova koji su vršeni u te svrhe na SMA (Shape memory alloy) NiTi žicama dizajnirani su tako da izazivaju jednodimenzionalno opterećenje žica. Tako dobijeni podaci ukazivali su samo na tenziju i kompresiju u samoj žici, a takvo opterećenje je jako retko. Mnogo češće se javlja stres pri savijanju (tenzija+kompresija) i kombinovano opterećenje torzije i savijanja. To se najčešće viđa u regiji donjih prednjih zuba, jer tu često postoji zbijenost zuba i mali razmak između bravica, ali se uočava i u drugim delovima zubnih lukova gde se javljaju ozbiljnije rotacije i zbijenost zuba (Schumacher i sar. 1992).

Uchil i sar. 2002. navode da se merenjem električne otpornosti može tačno dokazati postojanje različitih faza u SMA NiTi leguri. U ortodontskoj praksi je korisno znati koji se nivo transformacije dogodio pri odvojenoj deformaciji ortodontske žice nedestruktivnom metodom. Koristeći se ovim saznanjima, Ferčec je 2014. konstruisao dva aparata za merenje promene električne otpornosti koju proizvodi NiTi žica posle precizno definisanog iznosa deformacije (Ferčec i sar. 2014). Prvi aparat (SUAS-Simulation of Uni-Axial Stress) vrši prosto istezanje NiTi žica i omogućava merenje otpora struje na delu žice koji se isteže, što daje uvid u praćenje promena austenita u martenzit u samoj žici. Drugi aparat (SMAS-Simulation of Multi-Axial Stress) vrši kontrolisano savijanje žica ili uvrtnje, a može vršiti i kombinovano uvrtnje sa savijanjem i istezanjem. U SMAS aparatu mogu se preciznije simulirati realne sile i naponi koji se javljaju u usnoj duplji, gde je žica izložena dejstvu različitih opterećenja. Istovremeno se u ovom aparatu vrši merenje promena jačine struje i otpora u delu žice na koji deluje sila, i proučavanjem ovih vrednosti prati se prelazak austenita u martenzit na tom delu žice (Ferčec i sar., 2014). Ovim eksperimentom je dokazano da postoji povezanost između stepena deformacije i otpora protoku električne struje što se slaže sa istraživanjima drugih autora (Airoldi i sar. 1997; Novak, Šittner 2008). Moguće je primenom Ferčecovih aparata uzrokovati deformaciju koja je jako slična deformaciji koja se javlja na žici u usnoj duplji i na taj način proučiti da li dolazi do povećanog otpuštanja nikla u situaciji približnijoj realnim uslovima. Takodje su Ferčec i sar. 2014. analizirali mikrostrukturu NiTi žica pri savijanju pod uglom od 0° do 180°, ali i mikrostrukturu koja nastaje pri istovremenom istezanju i torziji na žici okruglog profila (Ferčec 2014.). Deformacija NiTi luka i omogućavanje kontakta sa medijumom pod opterećenjem nije bila u centru pažnje istraživača, kao ni promene u karakteristikama površine NiTi lukova koji su bili opterećeni u odnosu na nekorišćene lukove.

Radna hipoteza

Deformacijom NiTi žice pravougaonog profila, dimenzija 0,016x0,022'', savijanjem pod uglom od 30 stepeni, dolazi do otpuštanja jona nikla u medijum i do faznih promena (austenit u martenzit) kristalne strukture žice i promena u površinskoj strukturi žice.

Ciljevi istraživanja

1. Kreirati odgovarajuću komoru koja bi omogućila kontakt ćelija, populacije CACO-2, i žica pod opterećenjem sličnim onom koje vlada u uslovima usne duplje pacijenata.
2. Modifikovati postojeću aparaturu (SMAS aparat) i njom meriti otpor protoku struje pri savijanju pod uglom od 30 stepeni niki-titanskih ortodontskih lukova pravougaonog poprečnog preseka, dimenzija 0,016x0,022''.
3. Izmeriti-detektovati količinu oslobođenih jona nikla iz NiTi žica, savijenim u komori povezanoj za SMAS aparat i porediti te vrednosti sa vrednostima oslobođenog nikla iz nedeformisanih žica. Koristiti odgovarajuću analizu odnosno metodu (ICP-OES).
4. Utvrditi da li dolazi do promena na žici nakon deformacije i kontakta sa ćelijama i proučiti izgled tih promena Augerspektroskopijom, skening elektronskom mikroskopijom (SEM), transmisionom elektronskom mikroskopijom (TEM) i analizom dispergovanim X zracima – Energy Dispersive X-ray Analysis (Spectroscopy) (EDX ili EDS), a nakon toga te žice uporediti sa nekorišćenim žicama dobijenim od istog proizvođača.

Metodologija

Istraživanje će biti finansirano u okviru EUREKA projekta pod brojem i oznakom: E!6788 ORTO-NITi tačnim nazivom: „Razvoj poboljšane NiTi ortodontske žice” i u saradnji sa Mašinskim fakultetom Univerziteta u Mariboru i Zlatarnom Celje.

U istraživanju će se koristiti komercijalno dostupne NiTi žice dijametra 0,016x0,022'' (0,040x0,056cm) firme Dentaurum. Temperature fazne transformacije su $M_s = -14,58^\circ\text{C}$ (Martenzitna startna temp.) $M_f = 8,31^\circ\text{C}$ (Martenzitna krajnja temp.), $A_s = 2,12^\circ\text{C}$ (Austenit start), $A_f = 14,26^\circ\text{C}$ (Austenit krajnja temperatura). Modul elastičnosti austenita $E_{1t} = 81300$ Mpa. Krivina transformacionog platoa (martenzita u austenit) je $E_{2t} = 2800$ MPa. Modul elastičnosti martenzita je $E_{3t} = 36300$ MPa. Inicijalna vrednost stresa za početak transformacije je $\sigma_{SMt} = \sigma_{crit} = 451$ MPa. Krajnja vrednost stresa za kraj transformacije je $\sigma_{FMt} = 649$ MPa (Ferčec i sar., 2013).

Na Stomatološkom fakultetu u Beogradu će se konstruisati i izraditi komorakoja će omogućiti savijanje žica pod odgovarajućim uglom, njihovo opterećenje i kontakt sa ćelijama. Komora mora biti konstruisana tako da može da se poveže sa SMAS aparatom. Sam eksperiment će se obaviti u laboratoriji Mašinskog fakulteta u Mariboru.

Protokol eksperimenta: U komoru će biti postavljene 4NiTi žicekoje, svojim delom koji prolazi kroz komoru,dužinski odgovaraju žici koja se stavlja kod jednog prosečnog pacijenta. Komora će se povezati za SMAS aparat, a žicesaviti pod uglom od 30 stepeni.

U komoru će biti ubačene ćelije populacije CACO-2. Ćelije koje će se koristiti predstavljaju populaciju humanih endotelnih ćelija debelog creva CACO-2 i pripremljene su na Medicinskom fakultetu u Mariboru. Količina koja će doći u kontakt sa žicama je 4ml, što odgovara ukupnoj zapremini komore. Na mestima prolaska žica kroz zidove komore sa spoljašnje strane biće nanescna silikonska masa koja će sprečiti gubitak sadržaja komore.

Dužina kontakta ćelija sa žicama iznosi 24h, jer se najveće promene na niki-titanskim žicama dešavaju u tom vremenskom periodu, a nakon tog vremena žice će biti izvađene iz komore. Oslobođanje nikla je najveće inicijalno, a kasnije to otpuštanje biva znatno manjeg intenziteta dostižući saturacioni nivo (Andreasen i Morrow, 1978; Saburi i sar., 1982).

Sterilnim instrumentima će se uzeti uzorak ćelija i na njima će se uz pomoć metode ICP-OES (Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectroscopy) uraditi analiza, koja utvrđuje koncentraciju prisutnih jona nikla u kulturi ćelija. To je optička emisiona spektrofotometrijska analiza koja se zasniva na činjenici da pobuđeni elektroni pri povratku u osnovno stanje emituju energiju tačno određene talasne dužine. Osnovna karakteristika ovog procesa je da svaki element emituje zračenje određene talasne dužine. Ovom analizom dobiće se podacio tome da li je došlo do otpuštanja jona metala iz samih žica i kolika je njihova količina u kulturi ćelija CACO-2 u odnosu na kulturu ćelija koje nisu bile u kontaktu sa NiTi žicama.

Žice koje su izvađene iz komore će se dalje meriti u aparatu SMAS (Simulation of Multi-Axial Stress) pri promeni ugla savijanja. Aparat za deformaciju žica koji simulira multi-aksijalni stres (SMAS) sadrži pokretne i nepokretne delove ukupnih dimenzija 110 x 41 x 25 mm (pri uglu savijanja od 0°). Pokretni deo SMAS uređaja omogućava rotaciju žice do ugla od 180°. Koristeći konstantni izvor struje mikro-ometrom AOiP OM 21 će se meriti promena otpora između dve unutrašnje elektrode koristeći konstantni izvor struje. Preciznost merenja električne otpornosti je $\pm 0.1 \mu\Omega$. Specifična električna otpornost žice ρ dužine l i površine poprečnog preseka A je :

$$\rho = R \times A / l$$

gde je R otpornost žice. Dužina l će varirati u zavisnosti od ugla savijanja. A poprečni presek žice je svuda jednak i iznosi $2,24 \times 10^{-7} \text{m}^2$, jer će se koristiti žice istih dimenzija. Stres savijanja žice će se izračunati jednačinom :

$$\sigma = E \times r / 2R$$

pri čemu E predstavlja modul elastičnosti austenita ili transformacioni plato, a r je radijus žice (Nishi Y, Hirano M 2007.). Ovim merenjem promene otpora struje doćiće se do saznanja o tome kada dolazi do prelaska austenita u martenzit i porediće se sa vrednostima žica koje nisu bile u kontaktu sa ćelijama.

U završnoj fazi istraživanja porediće se površine žica koje su bile savijene i u kontaktu sa ćelijama sa žicama koje nisu bile savijane i u kontaktu sa ćelijama. Ispitivanje površine žica uradiće se aparatom Microlab 310F VG-Scientific, skening emisionim spektrometrom Auger elektrona sa visoko rezolucionim poljem (AES), skening Auger elektronskom mikroskopijom (SAM), skening elektronskom mikroskopijom (SEM), transmisionom elektronskom mikroskopijom (TEM) i analizom disperzijom X zraka – Energy Dispersive X-ray Analysis (Spectroscopy) (EDX ili EDS).

Parametri analize Auger emisionim spektrometrom su sledeći:

1. Kinetička energija primarnog elektronskog snopa će iznositi 10 keV
2. Jačina struje primarnog elektronskog snopa će biti približno 10 nA
3. Rezolucija: dijametar elektronskog snopa će biti približno oko 10 nm

Tehnika analize koja će se primeniti: uzorci će biti raspršeni Ar⁺ (jonima argona) sa stopom raspršivanja 1nm/min i različitim vremenima raspršivanja. Nakon svakog raspršivanja uradiće se spektar i zabeležiti rezultati.

Žice će biti podvrgnute analizi disperzijom X-zraka (Energy Dispersive X-ray Analysis (Spectroscopy) (EDX ili EDS)). EDX-EDS je metod kojim se utvrđuje elementarni sastav uzoraka ili male zone od interesa u uzorku i to analizom energije emitovanih X zraka. Ovom analizom moguće je skenirati samo površinu uzoraka (do 2 mikrona dubine). Analiza će se uraditi uz pomoć aparata Sirion NC 400 SEM-a.

Transmisionom elektronskom mikroskopijom (TEM), u ovom radu, doći će se do novih saznanja koja se ne mogu postići korišćenjem drugih tehnika i metoda analize, kao što su određivanje veličine i oblika (morfologije) mikrostrukture NiTi ortodontskih žica, kao i njihovog sastava na velikim uveličanjima, a, takođe, i na atomskom nivou. TEM će omogućiti da se odredi kristalna struktura, rast kristalne rešetke i moguće orijentacije kristala na velikim uveličanjima.

Na taj način dobiće se detaljan uvid u svaku površinsku nepravilnost dela žice koji je bio pod opterećenjem.

Statistička analiza

Na osnovu prikupljenih podataka eksperimenata formiraće se baza podataka. Svi podaci su numerički i biće opisani merama centralne tendencije (prosečna vrednost, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, minimalne i maksimalne vrednosti). Obzirom da je u studiji primenjen dizajn ponovljenih merenja koristiće se testovi za vezane uzorke, parametarske i neparametarske, u zavisnosti od prirode podataka. Za ispitivanje normalnosti raspodele podataka koristiće se Koglomorov-

Smirnov test. U slučaju da se podaci ponašaju po tipu raspodele različite od normalne koristimo Fridmanov test (više merenja, npr. kod različitih uglova), odnosno Wilcoxonov test (kod 2 merenja, npr. kod korišćene i nekorišćene žice). U slučaju normalne raspodele podataka koristiće se jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima i T-test za vezane uzorke. Nivo značajnosti $p < 0,05$ uzeće se kao statistički značajan. Za prikupljanje i analizu podataka koristiće se statistički paket SPSS 22.0.

Naučni doprinos disertacije

NiTi ortodontski lukovi tokom terapije dugo vremena provode u korozionim uslovima usne duplje. Samim tim lukovi su podložni oštećenjima, razgradnji i degradaciji. Glavni cilj ovog istraživanja je da se dokaže da oštećenja na NiTi žicama i posledična razgradnja i rastvaranje nikla nastaju već u početnom stadijumu terapije kada su lukovi najopterećeniji, da se te promene u površinskoj strukturi uoče, prikažu i na neki način kvantifikuju. Dosadašnja istraživanja su vršena na lukovima koji nisu bili opterećeni i tada nisu pokazali veliko otpuštanje nikla koje bi moglo da izazove neke ozbiljnije posledice po pacijenta. U ovom istraživanju će se izvršiti opterećenje NiTi ortodontskih žica tokom 24h koje je približno opterećenju koje se javlja u početnoj fazi terapije u ustima svakog pacijenta. Najveći doprinos ovog rada nauci bilo bi dokazivanje povećanog otpuštanja nikla i nastanka oštećenja u površinskom oksidnom sloju NiTi ortodontskih žicapod dejstvom opterećenja tokom 24h.

Literatura

1. Airoidi G, Lodi DA, Pozzi M. The electric resistance of shape memory alloys in the pseudoelastic regime. J Phys IV Fr 1997; 07: 507-12
2. Andreasen GF, Morrow RE, Laboratory and clinical analysis of Nitinol wire. Am J Orthod. 1978; 73 (2): 142-145.
3. Brantley WA. Orthodontic wires. In: Brantley WA, Eliades T, eds. Orthodontic Materials: Scientific and Clinical Aspects. Stuttgart, Germany: Thieme; 2000: 78–100.
4. Buehler WJ. Proceedings of the 7th Naval Science Symposium. Volume 1 unclassified. Washington DC, Office of Naval Research-16. Office of Technical Services. U.S. Department of Commerce, Washington DC, 1963.
5. Buehler WJ, Gilfrick JV, Wiley RC. Effects of low temperature phase changes on the mechanical properties of alloy-near composition TiNi. Journal of Applied Physics 1963; 34: 1475-84.
6. Buehler WJ, Wiley RC. Nickel-based alloy. U.S. patent 3,174, 851. 1965.

7. Buehler WJ, Wiley RC. TiNi-dictile intermetallic compound. Transactions of the American Society of Mechanical Engineers 1962; 55: 269-76
8. Cioffi I, Gilliland D, Ceccone G, Chiesa R, Cigada A. Electrochemical release testing of nickel-titanium orthodontic wires in artificial saliva using thin layer activation. Acta Biomater 2005; 1: 717-24.
9. Das KK, Buchner V. Effects of nickel exposure on peripheral tissues: role of oxidative stress intoxicity and possible protection by ascorbic acid. Rev Enviro Health. 2007; 22(2): 157-173.
10. Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL, et al. Evaluation of tissue deposition myelopoietic and immunologic responses in mice after long term exposure to nickel sulfare in drinkig water. J Toxicol Environ Health. 1988; 24: 357-72.
11. Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, Benson JM, Hahn FF, Nikula KJ et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. Cancer Rec. 1995; 55(22): 5251-56.
12. Espinos JP, Fernandez A, Gonzales-Elipe AR. Oxidation and diffusion processes in nickel-titanium oxide systems. Surf. Scien 1993; 295: 420-40.
13. Ferčec J. Vpliv napetostnega stanja na mikrostrukturo ortodontske spominske zlitine NiTi. Fakultet za strojništvo Univerze v Mariboru 2014
14. Ferčec J, Anžel I, Rudolf R. Stress dependent electrical resistivity of orthodontic wire from the shape memory alloy NiTi; Materials and Design 2014. 55: 699-706
15. Ferčec J, Kos M, Brunčko M, Anžel I, Glišić B, Marković E, et al. Comparison of NiTi orthodontic archwires and determination of characteristic properties. Mater Technol 2014; 48(1).
16. Gil FJ, Solano E, Pena J, Engel E, Mendoza A, Planell JA. Microstructural, mechanical and citotoxicity evaluation of different NiTi and NiTiCu shape memory alloys. J Mater Sci Mater Med 2004; 15(11): 1181-5
17. Goldberg AJ, Morton J, Nurstone CJ. The flexure modulus of elasticity of orthodontic wires. Journal of Dental Research 1983; 62: 856-8.
18. Hartwig A, Schwerdtle T. Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. Toxicol Lett. 2002; 127 (1-3): 47-54
19. Hostynek JJ. Sensitization to nickel: etiology, epidemiology, immune reactions, prevention and therapy. Rev Environ Health. 2006; 21(4): 252-80.
20. Huang HH. Effect of fluoride and albumin concentration on the corrosion behaviour of Ti-6Al-4V alloy. Biomater 2003; 24: 275-82.
21. Huang HH, Chiu YH, Lee TH, WU SC, Yang HW, Su KH, Hsu CC. Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. Biomater 2003; 24: 3585-92.
22. Kaczmarek M. Corrosion resistance of NiTi alloy in simulated body fluids. Archives Materials Science and Engineering 28/5. 2007; 269-72.

23. Kasprzak KS, Sunderman FW Jr, Salnikow K. Nickel carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003; 533(1-2): 67-97.
24. Kelly MC, Whitaker G, White B, Smyth MR. Nickel (II) catalysed oxidative guanine and DNA damage beyond 8-oxiguanine. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42(11): 1680-89.
25. Lee YW, Klein CB, Kargacin B, Salnikow K, Kitahara J, Dowjat K. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: A new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2547-57.
26. Liang R, Senturker S, Shi X, Bal W, Dizdaro-gluand M, Kasprzak KS. Effects of Ni(II) and Cu(II) on DNA interactions with the N-terminal sequence of human protamine P2: enhancement of binding and mediation of oxidative DNA strand scission and base damage. *Carcinogenesis.* 1999; 20(5): 893-98.
27. Lindsen R, Kurol J. Orthodontic appliances in relation to nickel hypersensitivity: A review. *J Orofac orthop* 1997; 58: 100-8.
28. Livideanu C, Giordano-Labadie F, Paul C. Cellular phone addiction and allergic contact dermatitis to nickel. *Contact Dermatitis.* 2007;57(2):130-31.
29. Luo J, Bercovitch L. Cellphone contact dermatitis with nickel allergy. *CMAJ.* 2008; 178(1): 23-24.
30. Manaranche C, Hornberger H. A proposal for the classification of dental alloys according to their resistance of corrosion. *Dent Mater* 2007; 23: 1428-37.
31. M´Bemba-Meka P, Lemieux N, Chakrabarti Sk. Role of oxidative stress, mitochondrial membrane potential and calcium homeostasis in human lymphocyte death induced by nickel carbonate hydroxide in vivo. *Arch Toxicol.* 2006; 80(7): 405-20.
32. Menne T. Prevention of nickel allergy by regulation of specific exposures. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26: 133-138.
33. Moennich JN, Zirwas M, Jacob SE. Nickel-induced facial dermatitis: adolescents beware of the cell phone. *Cutis.* 2009; 84(4): 199-200.
34. Nishi Y, Hirano M. Bending stress dependent electrical resistivity of carbonfiber in polymer for health monitoring system. *Mater Trans* 2007; 48(10): 2735–8.
35. Novak V, Šittner P, Dayananda GN, Braz-Fernandes FM, Mahesh KK, Electric resistance variation of NiTi shape memory alloz wires in thermomechanical tests: Experiments and simulation. *Mater Sci Eng A* 2008; 481-482
36. NTP (National Toxicology Program). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344 rats and B6C3F1M6 (inhalation studies9. NTP Tech Rep Ser. 1996; 451: 1-381.
37. Oller AR. Respiratory carcinogenicity assessment of soluble nickel compounds. *Environ Health Perspect.* 2002; 110(5): 841-44.

38. Oshida Y, Sachdeva RC, Miyazaki S. Microanalytical characterization and surface modification of NiTi orthodontic archwires. *Biomed Mater Eng* 1992; 2: 51-69.
39. Romaguera C, Vilaplana J, Grimalt F. Contact stomatitis from a dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 1989;21: 204.
40. Saburi T, Tatsumi T, Nenno S. Effects of heat treatment on mechanical behaviour of TiNi alloys. *J de Physique, Colloque C4*, 1982; 12 (43): 261-266.
41. Saburi T In: Otsuka K, Waymann CM (eds) *Shape memory materials*. Cambridge University Press, NY, 1998; pp 49–96
42. Schiff N, Dalard F, Lissac M, Morgon L, Grosogeat B. Corrosion resistance of three orthodontic brackets: A comparative study of three fluoride mouthwashes. *Eur J Orthod* 2005; 27: 541-9.
43. Schumacher HA, Bourauel C, Drescher D. The deactivation behaviour and effectiveness of different orthodontic leveling arches-a dynamic analysis of the force. *Fortschr Kieferorthopedics* 1992; 53: 273–85.
44. Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(1): 275-82.
45. Sidebottom AJ, Mistry K. Prospective analysis of the incidence of methal allergy in patients listed for total replacement of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 85-6.
46. Stamenković D i sar. *Stomatološki materijali knjiga 2*; 2012.
47. Uchil J, Mahesh KK, Ganesh Kumara K. Electrical resistivity and strain recovery studies on the effect of thermal cycling under constant stress on R-phase in NiTi shape memory alloy. *Phys B: Phys Condens Matter* 2002; 324(1–4): 419–28.
48. Vainio H, Sorsa M. Chromosomal Aberrations and Their Relevance to Metal Carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1981; 40: 173-80.
49. Valko M, Morriss H, Cronin MT. Metals toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005; 12(10): 1161-1208.
50. WHO (World Health Organisation), International Agency for Research on Cancer. Nickel compounds (Group1), Metallic nickel (2B). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 49. Chromium, nickel, and welding. Nickel and Nickel Compounds.
51. Youkyo T, Keisuke N, Kohei K, Osamu O. Corrosion behavior of the stainless steel composing dental magnetic attachments. *Int Congr Series* 2005; 1284: 314-5.bnh

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

Na II redovnoj sednici održanoj 15.12.2015.godine, Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta u Beogradu je imenovalo Komisiju u sastavu:

1. Prof. dr Ivana Šćepan, Stomatološki fakultet, Beograd
2. Prof. dr Predrag Nikolić, Stomatološki fakultet, Beograd
3. Prof. dr Predrag Vučinić, Klinika za Stomatologiju, Medicinski fakultet, Novi Sad

za ocenu predloga teme doktorske disertacije pod nazivom “**Proučavanje otpuštanja jona nikla i promena u površinskoj strukturi niki-titanskog ortodontskog luka dimenzija 0,016x0,022” pod opterećenjem in vitro u kulturi ćelija CaCo2**, kandidata dr Nikole Lepojevića

Imenovana Komisija, posle detaljnog razmatranja obrazloženja predložene teme doktorske disertacije podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

IZVEŠTAJ

A. BIOGRAFSKI PODACI O KANDIDATU

Dr Nikola Lepojević rođen je 21.07.1985. godine u Kruševcu. Završio je Gimnaziju u Vrnjačkoj Banji. Stomatološki fakultet, Univerziteta u Beogradu dr Nikola Lepojević je upisao školske 2004/05. godine, a diplomirao 2010. godine sa prosečnom ocenom 9,43. Dr Nikola Lepojević je doktorske studije upisao školske 2012/13. na Stomatološkom fakultetu u Beogradu. Sve ispite predviđene planom i programom doktorskih studija položio je sa prosečnom ocenom 9,94.

B. OBRAZLOŽENJE TEME

1. **Naučna oblast** – Kliničke stomatološke nauke – Ortopedija vilica
2. **Predmet rada** - Predložena tema dr Nikole Lepojevića za predmet rada ima in vitro ispitivanje pojave otpuštanja jona nikla u kulturi ćelija CACO-2 i promena u površinskoj

strukturi i sastavu nikel-titanskog ortodontskog luka pri eksperimentalno izazvanoj deformaciji, koja odgovara prirodnim uslovima.

3. **Radna hipoteza** - Deformacijom NiTi ortodontskog luka pravougaonog profila, dimenzija 0,016x0,022", savijanjem pod uglom od 30 stepeni, dolazi do otpuštanja jona nikla u medijum i do faznih promena (austenit u martenzit) kristalne strukture žice i promena u površinskoj strukturi žice.
4. **Naučni ciljevi istraživanja** - Kandidat dr Nikola Lepijevič je postavio sledeće ciljeve istraživanja:

1. Kreirati odgovarajuću komoru koja bi se povezala za SMAS aparat (Simulation of Multi-Axial Stress appliance) i na taj način omogućila kontakt ćelija, populacije CACO-2, i lukova pod opterećenjem sličnim onom koje vlada u uslovima usne duplje pacijenata.

2. Modifikovati postojeću aparaturu (SMAS aparat) i njom meriti otpor protoku struje pri savijanju nikel-titanskih ortodontskih lukova pravougaonog poprečnog preseka, dimenzija 0,016x0,022" pod uglom od 30 stepeni.

3. Izmeriti-detektovati količinu oslobođenih jona nikla iz NiTi žica, savijenim u komori povezanoj za SMAS aparat i porediti te vrednosti sa vrednostima oslobođenog nikla iz nedeformisanih žica, koristeći odgovarajuću analizu, odnosno metodu: Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES).

4. Utvrditi da li dolazi do promena na žici nakon deformacije i kontakta sa ćelijama i proučiti izgled tih promena Auger spektroskopijom, skening elektronskom mikroskopijom (SEM), transmisionom elektronskom mikroskopijom (TEM) i analizom dispergovanim X zracima – Energy Dispersive X-ray Analysis (Spectroscopy) (EDX ili EDS), a nakon toga te žice uporediti sa nekorišćenim žicama dobijenim od istog proizvođača.

5. **Metode istraživanja** – U istraživanju će se koristiti komercijalno dostupne NiTi žice dijametra 0,016x0,022" (0,040x0,056cm) firme Dentaurum. Na Stomatološkom fakultetu u Beogradu će se konstruisati i izraditi komora koja će omogućiti savijanje žica pod odgovarajućim uglom, njihovo opterećenje i kontakt sa ćelijama. Komora mora biti konstruisana tako da može da se poveže sa SMAS aparatom. U komoru će biti

postavljene 4 NiTi žice koje, svojim delom koji prolazi kroz komoru, dužinski odgovaraju žici koja se stavlja kod jednog prosečnog pacijenta. Komora će se povezati za SMAS aparat, a žice saviti pod uglom od 30 stepeni. U komoru će biti ubačene ćelije populacije CACO-2. Ćelije koje će se koristiti predstavljaju populaciju humanih endotelnih ćelija debelog creva CACO-2.

Količina koja će doći u kontakt sa žicama je 4ml, što odgovara ukupnoj zapremini komore.

Vreme kontakta ćelija CACO-2 sa žicama iznosi 24h, jer se najveće promene na niktanskim žicama dešavaju u tom vremenskom periodu, a nakon tog vremena žice će biti izvađene iz komore. Oslobođanje nikla je najveće inicijalno, a kasnije to otpuštanje biva znatno manjeg intenziteta dostižući saturacioni nivo.

Sterilnim instrumentima će se uzeti uzorak ćelija i na njima će se uz pomoć metode ICP-OES (Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectroscopy) uraditi analiza, koja utvrđuje koncentraciju prisutnih jona nikla u kulturi ćelija. To je optička emisiona spektrofotometrijska analiza koja se zasniva na činjenici da pobuđeni elektroni pri povratku u osnovno stanje emituju energiju tačno određene talasne dužine. Osnovna karakteristika ovog procesa je da svaki element emituje zračenje određene talasne dužine i na taj način se registruje njegovo prisustvo i količina u materijalu. Ovom analizom dobiće se podaci o tome da li je došlo do otpuštanja jona metala iz samih žica i kolika je njihova količina u kulturi ćelija CACO-2 u odnosu na kulturu ćelija koje nisu bile u kontaktu sa NiTi žicama.

Žice koje su izvađene iz komore će se dalje analizirati u aparatu SMAS (Simulation of Multi-Axial Stress) pri promeni ugla savijanja. Koristeći konstantni izvor struje mikroometrom AOiP OM 21 će se meriti promena otpora između dve unutrašnje elektrode. Ovim merenjem promene otpora struje doći će se do saznanja o tome kada dolazi do prelaska austenita u martenzit i porediće se sa vrednostima žica koje nisu bile u kontaktu sa ćelijama.

U završnoj fazi istraživanja porediće se površine žica koje su bile savijene i u kontaktu sa ćelijama sa žicama koje nisu bile savijane i u kontaktu sa ćelijama. Ispitivanje površine žica uradiće se aparatom Microlab 310F VG-Scientific, skening emisijom spektrometrom Auger elektrona sa visoko rezolucionim poljem (AES), skening Auger elektronskom mikroskopijom (SAM), skening elektronskom mikroskopijom (SEM), transmisijom elektronskom mikroskopijom (TEM) i analizom disperzijom X zraka –

Energy Dispersive X-ray Analysis (Spectroscopy) (EDX ili EDS). EDX-EDS je metod kojim se utvrđuje elementarni sastav uzoraka ili male zone od interesa u uzorku i to analizom energije emitovanih X zraka. Ovom analizom moguće je skenirati samo površinu uzoraka (do 2 mikrona dubine). Analiza će se uraditi uz pomoć aparata Sirion NC 400 SEM-a.

Transmisionom elektronskom mikroskopijom (TEM), u ovom radu, doći će se do novih saznanja koja se ne mogu postići korišćenjem drugih tehnika i metoda analize, kao što su određivanje veličine i oblika (morfologije) mikrostrukture NiTi ortodontskih žica, kao i njihovog sastava na velikim uveličanjima, a, takođe, i na atomskom nivou. TEM će omogućiti da se odredi kristalna struktura, rast kristalne rešetke i moguće orijentacije kristala na velikim uveličanjima.

6. **Aktuelnost problematike u svetu** – Problematika otpuštanja jona nikla i njegovi efekti zaokupljaju pažnju istraživača dugi niz godina. Toksičan efekat nikla zasnovan je na smanjenju nivoa glutatona i vezivanju za sulfhidrilnu grupu proteina (Das i Buchner 2007., Valko i sar 2005.). Nikl takođe izaziva i oksidativni stres u kulturi humanih limfocita (M'Bemba-Meka i sar. 2006). Dokazano je da izaziva i hemotoksičnost i imunotoksičnost (Dieter i sar. 1988, Hostynek 2006). Mnoge studije su se bavile karcinogenezom i genotoksičnošću nikla (WHO vol 49., Hartwig, Schwerdtle 2002, Shen, Zhang 1994, Oller 2002, NTP 1996, Dunnick i sar. 1995, Kelly i sar. 2007, Kasprzak i sar. 2003, Liang i sar. 1999, Vainio, Sorsa 1981). Njihovi rezultati ukazuju na veoma štetno dejstvo nikla, te da mora postojati velika opreznost u njegovom korišćenju. Kod žica koje imaju visok sadržaj nikla u leguri (više od 50% at.), povećava se mogućnost njegovog otpuštanja što može da dovede do alergijskih reakcija, propadanja ćelija, kosti, kao i teških iritacija mišića sa mogućom nekrozom. Alergijski kontaktni dermatitis na nikl se javlja sa učestalošću od 4% kod muškaraca i 20% kod žena (Romaguera i sar., 1989; Menne, 1996). Znaci alergije na nikl (ikoji se oslobađa iz bravica, žica ili delova pokretnog ortodontskog aparata) su: otok sluzokože, perioralni stomatitis, gingivitis i ekstraoralne manifestacije kao što je ekcem i osip (Lindsten i Kurol, 1997; Lee i sar., 1995). Većina ovih studija rađena je laboratorisjki, pri čemu nisu simulirani realni uslovi koji se nalaze u usnoj duplji. Lukovi koji su ispitivani nisu bili deformisani pod opterećenjem što bi dalo realnije rezultate. I pored toga eksperimentalno su dokazana sva ova štetna dejstva nikla.

Kasnija istraživanja su vršena na proučavanju sila i kako one utiču na promenu kristalne strukture NiTi žica iz austenita u martenzit. Većina mehaničkih testova koji su vršeni u te svrhe na SMA (Shape memory alloy) NiTi žicama dizajnirani su tako da izazivaju jednodimenzionalno opterećenje žica. Tako dobijeni podaci ukazivali su samo na tenziju i kompresiju u samoj žici, a takvo opterećenje je u toku prve faze ortodontskog lečenja (kada se zubi poravnavaju u vertikalnom, transverzalnom i sagitalnom pravcu prostora) jako retko. Mnogo češće se javlja stres pri savijanju (tenzija+kompresija) i kombinovano opterećenje torzije i savijanja. To se najčešće viđa u regiji donjih prednjih zuba, jer tu često postoji zbijenost zuba i mali razmak između bravica, ali se uočava i u drugim delovima zubnih lukova gde se javljaju ozbiljnije rotacije i zbijenost zuba (Schumacher i sar. 1992).

Uchil i sar. 2002. navode da se merenjem električne otpornosti može tačno dokazati postojanje različitih faza u SMA NiTi leguri. U ortodontskoj praksi je korisno znati koji se nivo transformacije dogodio pri odvojenoj deformaciji ortodontske žice nedestruktivnom metodom. Koristeći se ovim saznanjima, Ferčec je 2014. konstruisao dva aparata za merenje promene električne otpornosti koju proizvodi NiTi žica posle precizno definisanog iznosa deformacije (Ferčec i sar. 2014). Ovim aparatima može se proizvesti deformacija žice koja verno simulira deformaciju žice u usnoj duplji, te se može proučiti i da li dolazi do povećanog otpuštanja nikla u situaciji približnijoj realnim uslovima. Takođe su Ferčec i sar. 2014. analizirali mikrostrukturu NiTi žica pri savijanju pod uglom od 0° do 180° , ali i mikrostrukturu koja nastaje pri istovremenom istezanju i torziji na žici okruglog profila (Ferčec 2014.).

Sva ova merenja koja je uradio Ferčec rađena su na žici okruglog poprečnog preseka i veoma malog poprečnog preseka ($.014''$), pri čemu žice nisu bile potapane u kulturu ćelija i ispitivana citotoksičnost. Ovim istraživanjem bi se pak utvrdilo ponašanje i promene u površinskoj strukturi žice pravougaonog poprečnog preseka, većih dimenzija, koje se koriste u završnim fazama poravnanja zuba, i utvrdilo iznos otpuštanja jona nikla u mediju nakon opterećenja, tj deformacije žice.

7. **Očekivani rezultati** – Od rezultata ovog istraživanja očekuje se da se dokaže postojanje povećane količine jona nikla u kulturi ćelija nakon 24h u uslovima kontrolisanog opterećenja ortodontskih lukova. Takođe bi rezultati Auger spektroskopije i EDX analize

pokazali do kakvih promena hemijskog sastava lukova je došlo u samom površinskom sloju, koji je najosetljiviji i najizloženiji promenama. Ovi eksperimenti nisu uključili trenje između luka i bravica ili mehanička oštećenja hranom i tečnostima koja u uslovima usne duplje dodatno oštećuju površinu lukova. TEM mikroskopijom će se prikazati izgled kristala i njegove promene na nano nivou u predelu površine žica. Difrakcijom ćemo moći da se uoči položaj kristala, njihova orijentacija, da li je došlo do konformacionih promena i kakav je njihov karakter. Merenjem promene otpora će se utvrditi da li je došlo do prelaska austenita u martenzit i pod kojim uglom savijanja je to nastalo.

C. ZAKLJUČAK

Ortodontski lukovi koji se daleko najčešće koriste u početnim fazama ortodontske terapije, kada se nepravilno postavljeni zubi poravnavaju u zubnom luku izrađeni su od legure nikel-titana. Ova faza lečenja obično traje 6-9 meseci, i u toku tog perioda NiTi lukovi su izloženi korozivnim uslovima usne duplje, zbog čega su podložni različitim oštećenjima, razgradnji i degradaciji. Ranija istraživanja su dokumentovala povećano otpuštanje jona nikla iz legura koje se koriste u ortodonciji, a koje može dovesti do alergijskih reakcija u vidu otok sluzokože, perioralnog stomatitisa, gingivitisa i ekstraoralnih manifestacija kao što su ekcem i osip. Ova istraživanja su vršena na fabrički dobijenim nedeformisanim žicama. Imajući u vidu nedostatak podataka o ponašanju nikel-titanskog ortodontskog luka pravougaonog poprečnog preseka pod opterećenjem u kulturi ćelija, rezultati doktorske disertacije dr Nikole Lepojevića, adekvatnim naučnim metodama dade značajan doprinos razumevanju nastanka promena u površinskoj strukturi ovih žica i na kvantifikovanju otpuštanja jona nikla iz legure. S obzirom da je primena NiTi ortodontskih lukova nezaobilazna faza u terapiji ortodontskih pacijenata i da je vreme njihovog boravka u ustima pacijenata značajno, rezultati ovog istraživanja predstavljaju značajan doprinos usavršavaju razvoja i proizvodnji NiTi žica.

Na osnovu analize prijavljene teme doktorske disertacije pod naslovom **Proučavanje otpuštanja jona nikla i promena u površinskoj strukturi nikel-titanskog ortodontskog luka dimenzija 0,016x0,022” pod opterećenjem in vitro u kulturi ćelija CaCo2**, Komisija jednoglasno smatra da su ispunjeni naučni kriterijumi potrebni za izradu ove doktorske disertacije.

U Beogradu, 22.02.2016.godine

Komisija:

Prof. dr Ivana Šćepan

Prof. dr Predrag Nikolić

Prof. dr Predrag Vučinić

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: Nikolu Lepojevića

Име и презиме ментора: Ivana Šćepan

Звање: redovni profesor

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Marković E, Fercec J, Šćepan I, Glišić B, Nedeljković N, Juloski J, Rudolf R. The correlation between pain perception among patients with six different orthodontic archwires and the degree of dental crowding. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Mar-Apr;143(3-4):134-40. PubMed PMID: 26012120.
2. Juloski J, Glisic B, Scepan I, Milasin J, Mitrovic K, Babic M. Ontogenetic changes of craniofacial complex in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Clin Oral Investig.* 2013 Jul;17(6):1563-71. doi:10.1007/s00784-012-0844-8. Epub 2012 Sep 23. PubMed PMID: 23001189.
3. __Stefanović N, Glisic B, Sćepan I. Reliability of computerized cephalometric outcome predictions of mandibular set-back surgery. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Mar-Apr;139(3-4):138-42. PubMed PMID: 21618862.
4. _Djordjević J, Sćepan I, Glisic B. [Evaluation of agreement and correlation of three occlusal indices in an assessment of orthodontic treatment need]. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Feb;68(2):125-9. Serbian. PubMed PMID: 21456304.
5. __Vucinić P, Trpovski Z, Sćepan I. Automatic landmarking of cephalograms using active appearance models. *Eur J Orthod.* 2010 Jun;32(3):233-41. doi:10.1093/ejo/cjp099. Epub 2010 Mar 4. PubMed PMID: 20203126.

Датум

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

за кандидата: Николу Лепојевића

Име и презиме ментора: Рудолф Ребека

Звање: доц.др.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. FOKTER, Samo K., RUDOLF, Rebeka, MOLIČNIK, Andrej. Titanium alloy femoral neck fracture - clinical and metallurgical analysis in 6 cases. Acta orthopaedica, ISSN 1745-3674, 2015, vol. 86, no. 6, p. [1-6].
2. JOKANOVIĆ, Vukoman, VILOTIJEVIĆ, Miroljub, JOKANOVIĆ, B., JENKO, Monika, ANŽEL, Ivan, STAMENKOVIĆ, Dragoslav, LAZIĆ, Vojkan, RUDOLF, Rebeka. Investigations of corrosion on the surface of titanium substrate caused by combined alkaline and heat treatment. Corrosion science, ISSN 0010-938X. [Print ed.], 2014, vol. 82, 180-190 p.
3. RUDOLF, Rebeka, TOMIĆ, Sergej, ANŽEL, Ivan, ZUPANČIČ HARTNER, Tjaša, ČOLIĆ, Miodrag. Microstructure and biocompatibility of gold-lanthanum strips. Gold bulletin, ISSN 2190-7579. [Online ed.], 2014, vol. 47, iss. 4, p. 263-273.
4. TERNIK, Primož, RUDOLF, Rebeka. Laminar forced convection heat transfer characteristics from a heated cylinder in water based nanofluids. International journal of simulation modelling, ISSN 1726-4529, Mar. 2014, vol. 13, iss. 3, p. 312-322.
5. FERČEC, Janko, ANŽEL, Ivan, RUDOLF, Rebeka. Stress dependent electrical resistivity of orthodontic wire from the shape memory alloy NiTi. Materials & design, ISSN 0264-1275, Mar. 2014, vol. 55, str. 699-706.

Датум

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Na osnovu člana 50. Statuta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Nastavno naučno veće Stomatološkog fakulteta, na IV redovnoj sednici u školskoj 2015/16. godini, održanoj 15.03.2016. godine, donelo je sledeću

O D L U K U

Usvaja se pozitivan izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme doktorske disertacije **dr Nikole Lepojevića** pod nazivom **PROUČAVANJE OTPUŠTANJA JONA NIKLA I PROMENA U POVRŠINSKOJ STRUKTURI NIKL-TITANSKOG ORTODONTSKOG LUKA DIMENZIJA 0,016x0,022" POD OPTEREĆENJEM U IN VITRO USLOVIMA U KULTURI ĆELIJA CaCo2.**

Utvrđuje se da kandidat može pristupiti radu na doktorskoj disertaciji pod korigovanim nazivom, pod uslovom da se sa izveštajem komisije i odlukom ovog Veća saglasi Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Za mentora kandidatu imenuje se prof. dr Ivana Šćepan, a za komentora prof. dr Rebeka Rudolf.

Odluku dostaviti:

- Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu
- Imenovanom/oj,
- Mentoru,
- Komentoru,
- Veću,
- Odseku za nastavu,
- Pisarnici.

Referent kadrovskeg odseka
Violeta Rastović

Dekan
Stomatološkog fakulteta

Prof.dr Miroslav Vukadinović

Fakultet STOMATOLOŠKI

UNIVERZITET U BEOGRADU

STRUČNO VEĆE ZA MEDICINSKE

Broj zahteva _____

NAUKE

(Naziv stručnog veća kome se zahtev upućuje, aglasno

članu 6. i članu 7. stav 1. ovog pravilnika)

(Datum)

Beograd,
Studentski trg br.1

ZAHTEV

za davanje saglasnosti na predlog teme doktorske disertacije

Molimo da, shodno članu 57. st.3. Zakona o univerzitetu ("Službeni glasnik RS" br. 21/02), date saglasnost Na predlog teme doktorske disertacije:

„PROUČAVANJE OTPUŠTANJA JONA NIKLA I PROMENA U POVRŠINSKOJ STRUKTURI NIKL-TITANSKOG ORTODONTSKOG LUKA DIMENZIJA 0,016X0,022" POD OPTEREĆENJEM, U IN VITRO U USLOVIMA U KULTURI ČELIJA CACo2

NAUČNA
OBLAST

KLINIČKE STOMATOLOŠKE NAUKE

PODACI O KANDIDATU:

1. Ime, ime jednog od roditelja i prezime kandidata:

LEPOJEVIĆ DARKO NIKOLA

2. Naziv i sedište fakulteta na kome je stekao visoko obrazovanje:

STOMATOLOŠKI FAKULTET U BEOGRADU

3. Godina diplomiranja: 2010

4. Naziv magistarske teze kandidata: _____ / _____

5. Naziv fakulteta na kome je magistarska teza odbranjena: _____ / _____

6. Godina odbrane magistarske teze: _____ / _____

7. Naziv fakulteta na kome je kandidat završio doktorske studije: _____ / _____

odsek, smer ili grupa _____ / _____

Godina završetka doktorskih studija: _____ / _____

Obaveštavamo vas da je

Nastavno naučno veće

(naziv nadležnog tela fakulteta)

na sednici održanoj

15.03.2016.

razmotrilo predloženu temu i zaključilo da je tema podobna za izradu

doktorske disertacije.

DEKAN FAKULTETA

Prof. dr Miroslav Vukadinović

Prilog:

1. Predlog teme doktorske disertacije sa obrazloženjem,
2. Akt nadležnog tela fakulteta o podobnosti teme za izradu doktorske disertacije.