Универзитет у Београду
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
Београд, Улица др Суботића бр. 8, тел: 2685-288
e-mail: stomfak@rcub.bg.ac.rs
web: www.stomf.bg.ac.rs

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification

ЕТИЧКИ ОДБОР

бр. 36/53
11.06.2026

На молбу асист. др Тање Живановић Етички одбор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, на електронској седници одржаној дана 08.06.2026. године, даје

САГЛАСНОСТ

Асист. др Тањи Живановић за спровођење истраживања у оквиру израде докторске дисертације под називом:

„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“

и у друге сврхе се не може користити.

Овом сагласношћу ставља се ван снаге сагласност бр. 36/37 од 10.03.2026.

Београд,
08.06.2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ 1948 БЕОГРАД

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ ОДБОРА

/Проф. др Наташа Николић Јакоба/

ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

Научна истраживања указују на повољне дугорочне резултате регенеративне пародонталне хирургије у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката, чак и у случајевима постојања дубоких инфракоштаних дефеката са мање од три коштана зида [1,2]. Пародонтитис представља хронично инфламаторно обољење које доводи до прогресивног губитка потпорних ткива зуба, што се клинички испољава губитком припојног епитела и радиографским губитком алвеоларне кости [3,4]. Инфракоштани дефекти повезани су са већим ризиком од прогресије пародонтитиса и губитка зуба, због чега представљају значајан терапијски изазов савремене пародонтологије [5]. Савремени терапијски протоколи подразумевају фазни приступ лечењу пародонтитиса, са циљем контроле бактеријског биофилма, смањења инфламације и очувања потпорних ткива [6,7].

Нове хируршке технике које фокус стављају на микрохируршке приступе уведене су са циљем оптимизације очувања ткива уз истовремено смањење морбидитета код пацијената. Развој дизајна режња, заједно са иновацијама на пољу биоматеријала, постао је један од кључних аспеката савремених пародонталних истраживања у области регенеративне терапије. Минимално инвазивни хируршки приступи омогућавају мању трауму ткива, већу стабилност угрушка, боље примарно затварање ране и повољније постоперативне исходе [5,8]. Ипак, код класичних техника очувања папиле и примене ксеногених коштаних супституената, потпуно затварање ране у раној фази зарастања често није могуће постићи, што може довести до експозиције биоматеријала и компромитованог регенеративног исхода [9].

На основу ових принципа, уведена је техника хируршког приступа без инцизије папиле (енгл. *Non-incised Papilla Surgical Approach – NIPSA*), коју су описали Родригез и Кафесе [10,11]. *NIPSA* представља минимално инвазивну хируршку технику са очувањем папила, код које се приступ инфракоштаном дефекту остварује апикалном инцизијом, без инцизија или одизања режња у пределу папила и маргиналне гингиве, чиме се омогућава боља стабилност угрушка и очување васкуларизације ткива [10,11]. Поред *NIPSA* технике, описани су и други модификовани приступи очувања папиле, чији је циљ минимизација хируршке трауме и побољшање услова за регенерацију [12–14]. Према досадашњим истраживањима, минимално инвазивни приступи могу

довести до смањене постоперативне морбидности, бржег зарастања и очувања гингивалне естетике [5,8].

Паралелно са развојем минимално инвазивних хируршких техника, посебна пажња усмерена је на развој ксеногених коштаних супституената који могу да обезбеде адекватну остеокондуктивност, волуметријску стабилност и повољно биолошко окружење за регенерацију пародонталних ткива. GenOss® представља колагенизовани ксеногени коштани супституент у форми гранула (партикула), са очуваним колагеним матриксом и доказаним регенеративним потенцијалом у процедурама коштане и пародонталне регенерације [15]. Захваљујући својој структури и макромеханичким карактеристикама, GenOss® омогућава стабилност угрушка, постепену ресорпцију и подршку регенерацији кости, због чега се широко користи у клиничкој пракси и представља релевантан клинички компаратор у процени нових регенеративних материјала и приступа. Колагенизовани ксеногени супституенти, захваљујући очуваном колагеном матриксу, могу истовремено обезбедити потпору за регенерацију и подстаћи природне процесе зарастања и реваскуларизације [16,17].

GTO® (OsteoBiol, Торино, Италија) представља колагенизовани ксеногени коштани материјал направљен од мешавине кортико-трабекуларних гранула величине 600–1000 μm комбинованих са гелом колагена типа I и III. За разлику од грануларних коштаних супституената, GTO® је у форми кохезивног гела, што му обезбеђује специфичне макромеханичке карактеристике и једноставнију адаптацију морфологији дефекта. Очувани колагени матрикс доприноси стабилизацији графта, реваскуларизацији и процесу зарастања [15,16]. Недавна истраживања указују да различите физичке форме ксеногених коштаних супституената могу утицати на биолошке и регенеративне исходе, укључујући стабилност меких ткива и ремоделацију новоформиране кости [16–18].

Имајући у виду ограничен број рандомизованих контролисаних клиничких студија које директно пореде различите ксеногене коштане супституте у комбинацији са *NIPSA* техником, постоји потреба за додатним истраживањима која би омогућила процену клиничких, радиографских и биолошких исхода различитих регенеративних приступа [15]. Због тога је циљ ове рандомизоване контролисане клиничке студије да упореди клиничку ефикасност и регенеративни потенцијал материјала GTO® и

GenOss® у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката применом NIPSA хируршке технике.

РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

За ово истраживање постављене су следеће радне хипотезе:

1. Примена колагенизованих ксеногених коштаних заменика у комбинацији са минимално инвазивним хируршким приступом без инцизије папиле доводи до статистички значајног побољшања клиничких параметара, укључујући смањење дубине сондирања и нивоа припојног епитела;
2. Регенеративна терапија применом наведених биоматеријала доводи до значајног побољшања радиографских параметара у смислу повећања коштаног нивоа у подручју инфракоштаних дефеката;
3. Експресија гена повезаних са остеогенезом и ремоделацијом коштаног ткива повећава се након терапије, као и експресија медијатора васкуларизације;
4. Постоји значајна корелација између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара, што омогућава свеобухватну процену регенеративног процеса.

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Анализом проблема истраживања постављени су следећи циљеви будуће докторске дисертације:

1. Испитати клиничке исходе регенеративне терапије инфракоштаних пародонталних дефеката применом различитих ксеногених коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле, кроз мерење дубине сондирања, нивоа припојног епитела, крварења на провокацију и плак индекса;
2. Проценити радиографске промене у нивоу алвеоларне кости након спроведене терапије и утврдити степен регенерације у третираним дефектима;
3. Анализирати експресију гена укључених у процесе остеогенезе и ремоделације коштаног ткива *(RANKL, OPG, ALP, RUNX2, OCN*), као и медијатора васкуларизације (*VEGF, HIF-2* и *eNOS*);

4. Утврдити постојање корелације између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара у циљу свеобухватне процене регенеративног процеса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија је дизајнирана као рандомизовано контролисано клиничко испитивање које ће се спроводити у два центра: Имплантолошко-истраживачком центру и Клиници за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Београд, Србија.

У студију ће бити укључено укупно 30 испитаника са дијагнозом пародонтитиса стадијума III, код којих је на контролном прегледу, шест до осам недеља након спроведене нехируршке пародонталне терапије, утврђено присуство најмање једног инфракоштаног пародонталног дефекта са дубином сондирања већом од 5 mm. Испитаници ће бити насумично распоређени у две групе, са по 15 испитаника у свакој групи:

- тест група – регенеративна терапија применом GTO® материјала у комбинацији са NIPSA хируршком техником;
- контролна група – регенеративна терапија применом GenOss® материјала у комбинацији са NIPSA хируршком техником.

Сви пацијенти ће бити третирани према јасно дефинисаном и стандардизованом хируршком протоколу. Укључени пацијенти биће здрави одрасли непушачи (ASA I) који добровољно пристану на учешће у студији и потпишу информисани пристанак.

Клинички параметри у оквиру редовног клиничког прегледа пацијената са пародонтитисом биће мерени иницијално (пре и након нехируршке пародонталне терапије), као и шест месеци након хируршке терапије: дубина сондирања (ДС), ниво припојног епитела (НПЕ), крварење на провокацију (КНП) и плак индекс (ПИ).

Ретроалвеоларни радиографски снимци стандардизовани помоћу држача облика прстена (Rinn систем; Dentsply, Elgin, IL, САД) биће направљени иницијално, непосредно након хируршке терапије, као и шест месеци након хируршког третмана.

У свим наведеним временским интервалима клиничких прегледа (иницијално, током хируршке терапије, као и шест месеци након хируршког третмана) вршиће се и фотографисање у циљу прикупљања клиничке фотодокументације.

ЛАБОРАТОРИЈСКА АНАЛИЗА

Сва лабораторијска истраживања биће спроведена у Лабораторији за молекуларно-биолошка истраживања Имплантолошко-истраживачког центра, Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Узорци за молекуларно-биолошке анализе узимаће се стерилним папирним поенима из пародонталног џепа у подручју третираног инфракоштаног дефекта. Узорковање ће бити спроведено у дефинисаним временским интервалима: непосредно пре хируршке терапије (шест до осам недеља након спроведене нехируршке пародонталне терапије), као и шест месеци након хируршке терапије.

Након узорковања, материјал ће бити адекватно обележен, транспортован и складиштен у контролисаним условима до тренутка лабораторијске обраде. Из добијених узорака вршиће се изолација нуклеинских киселина (РНК) према стандардним лабораторијским процедурама, коришћењем комерцијално доступних реагенаса, након чега ће уследити молекуларно-биолошка анализа.

Молекуларно-биолошке анализе обухватиће квантификацију експресије гена укључених у остеогенезу и ремоделацију коштаног ткива (*RANKL, OPG, ALP, RUNX2*, OCN), као и медијатора васкуларизације (*VEGF, HIF-2, eNOS*), као и фактора раста (FGF, TGF). Посебна пажња биће усмерена на однос експресије појединих остеоимунолошких маркера, нарочито *RANKL/OPG* односа, као показатеља равнотеже између ресорпције и формирања коштаног ткива. Из узорака изоловане РНК, процесом реверзне транскрипције, према стандардним протоколима и препорукама произвођача, биће синтетисана комплементарна ДНК која ће после бити матрица у квантитативном PCR-у. Ниво експресије гена биће исказан као релативна вредност у односу на конститутивно експримиран ген, односно ендогену контролу – глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназу (*GAPDH*).

Добијени лабораторијски налази биће анализирани у односу на клиничке и радиографске параметре, са циљем утврђивања евентуалне повезаности између

промена у молекуларно-биолошком профилу и клиничког тока зарастања и регенерације.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка анализа обухватиће мере дескриптивне статистике (аритметичка средина, стандардна девијација, медијана и интерквартилни распон) ради приказа примарних и секундарних исхода истраживања.

Примарни исход студије, односно промена клиничког нивоа припојног епитела (енгл. *CAL gain),* биће анализиран у оквиру *non-inferiority* дизајна, уз поређење тест и контролне групе. У зависности од дистрибуције података, биће примењени одговарајући параметарски или непараметарски статистички тестови.

За анализу промена клиничких, радиографских и лабораторијских параметара кроз време примениће се анализа варијансе са поновљеним мерењима (RM-ANOVA) у случају нормалне дистрибуције података. У случају непараметарске дистрибуције користиће се Friedman-ов тест за поређење унутар група, док ће се Mann–Whitney U тест користити за поређење између група у појединачним временским тачкама.

За анализу параметара добијених микробиолошким и молекуларно-биолошким анализама биће примењени мешовити линеарни регресиони модели (*mixed-effects linear regression models*) са случајним ефектом за испитаника, како би се узела у обзир корелација поновљених мерења у различитим временским тачкама. У модел ће бити укључени терапијска група, временски период и интеракција групе и времена као фиксни фактори.

Корелација између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара анализираће се применом одговарајућих корелационих тестова.

Ниво статистичке значајности биће постављен на $p < 0,05$. Статистичка обрада података биће спроведена коришћењем одговарајућег статистичког софтвера.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ

Студија ће помоћи да се разјасни да ли примена новог коштаног материјала (GTO®) у комбинацији са минимално инвазивним микрохируршким приступом без инцизије папиле (NIPSA) доводи до повољних клиничких и регенеративних исхода у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката, у поређењу са применом GenOS® коштаног материјала, посматрано кроз регенерацију дефекта, стабилност меких ткива и процес зарастања и васкуларизације. Добијени резултати могли би да допринесу оптимизацији избора биоматеријала и хируршких протокола у савременој регенеративној пародонталној терапији.

ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Прорачун величине узорка заснован је на разлици у добитку клиничког нивоа припојног епитела (енгл. *CAL gain*) између испитиваних група, што представља примарни исход ове студије.

За прорачун су коришћени подаци из претходно објављене клиничке студије [15] у којој је ниво припојној епитела такође представљао један од главних клиничких исхода. У наведеној студији добитак клиничког нивоа припојног епитела у тест групи износио је 3,6 ± 1,51 mm, док је у контролној групи износио 3,7 ± 1,83 mm.

У прорачуну је као очекивана стандардна девијација коришћена вредност SD = 1,51 mm, док је клинички релевантна разлика, односно граница не-инфериорности, дефинисана као 1,5 mm. За ниво статистичке значајности $\alpha = 0,05$ и снагу студије од 80%, израчуната минимална величина узорка износи 13 испитаника по групи.

Имајући у виду очекивани губитак испитаника током периода праћења од приближно 10–15%, планирано је укључивање 15 испитаника по групи, односно укупно 30 испитаника.

РАНДОМИЗАЦИЈА

Имајући у виду да се у овој студији испитује ефикасност материјала GTO® у односу на активни компаратор GenOss® у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката применом *NIPSA* технике, планира се укључивање 30 пацијената, при чему ће сваки

пацијент имати један одабрани инфракоштани дефект који испуњава критеријуме за укључивање. Пацијенти ће бити рандомизовани у односу 1:1 у две групе: тест групу, у којој ће дефект бити третиран материјалом GTO®, и контролну групу, у којој ће дефект бити третиран материјалом GenOss®.

Рандомизација ће бити спроведена применом компјутерски генерисане табеле за рандомизацију (Microsoft Excel; Microsoft Corporation). За прикривање расподеле користиће се нумерисане, непрозирне и запечаћене коверте, које ће се отварати непосредно након дебридмана и припреме дефекта. Након отварања коверте оператор ће бити обавештен о додељеном биоматеријалу, док ће испитивач који врши клиничка мерења, радиографску анализу и процену исхода остати заслепљен за групну припадност током читавог периода праћења (Т. Ж.).

ПОВЕРЉИВОСТ ИНФОРАЦИЈА

Све личне информације о пацијенту уписиваће се у истраживачки картон, имаће поверљиви статус и биће доступне само лекарима из истраживачког тима. Истраживач који буде анализирао молекуларно-биолошки налаз неће знати којој групи, нити подгрупи испитаника припада пацијент.

ИСТРАЖИВАЧКИ ТИМ

1. Тања Живановић, асистент, Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.
2. Ива Милинковић, ванредни професор, Клиника за пародонтологију и оралну медицину и Имплантолошко-истраживачки центар, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.
3. Нађа Николић, виши научни сарадник, Имплантолошко-истраживачки центар, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.
4. Милена Радуновић, доцент, Лабораторија за микробиологију, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.
5. Сања Петровић, асистент са докторатом, Лабораторија за микробиологију, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.

6. Алекса Марковић, редовни професор, Клиника за оралну хирургију и Имплантолошко-истраживачки центар, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.
7. Зоран Алексић, редовни професор, Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.
8. Саша Јанковић, редовни професор, Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду.

ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Очекује се да ће резултати овог истраживања пружити нова сазнања о ефикасности минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле у комбинацији са применом различитих ксеногених коштаних заменика у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката. На основу постојећих научних сазнања, може се очекивати да ће овај терапијски приступ довести до значајног побољшања клиничких параметара, пре свега смањења дубине сондирања и повећања нивоа припојног епитела, као и до повољних радиографских промена у смислу регенерације коштаног ткива.

Такође се очекује промена у експресији молекуларних маркера, уз повећање експресије гена укључених у остеогенезу и васкуларизацију.

Добијени резултати могли би допринети бољем разумевању повезаности између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара, као и унапређењу терапијских приступа у лечењу инфракоштаних пародонталних дефеката.

ОПРАВДАНОСТ ИСТРАЖИВАЊА

Инфракоштани пародонтални дефекти и даље представљају значајан терапијски изазов, имајући у виду потребу за постизањем стабилне регенерације уз минималну инвазивност и очување меких ткива. Конвенционални хируршки приступи често подразумевају инцизију папиле и манипулацију маргиналним ткивима, што може довести до компромитоване васкуларизације, смањене стабилности ране и отежаног зарастања, чиме се умањује предвидљивост регенеративног исхода.

Савремени минимално инвазивни приступи, у комбинацији са различитим ксеногеним коштаним заменицима, омогућавају очување меких ткива, стабилизацију крвног угрушка и одржавање простора за регенерацију, уз потенцијалну могућност поједностављења терапијских процедура.

У том смислу, анализа клиничких, радиографских и лабораторијских параметара може допринети бољем разумевању регенеративних процеса и унапређењу савремених терапијских приступа у лечењу инфракоштаних пародонталних дефеката.

РЕФЕРЕНЦЕ

1. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol.*2011;38(4):365-373.
2. Cortellini P, Buti J, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects: 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *J Clin Periodontol.* 2017;44(1):58-66.
3. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000.* 2000;22(1):8-21.
4. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S162-S170.
5. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration: intrabony defects. A systematic review from the AAP regeneration workshop. *J Periodontol.* 2015;86(2 Suppl):S77-S104.
6. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis: the EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 22):4-60.

7. Herrera D, Sanz M, Kebschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: the EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2022;49(Suppl 24):4-71.
8. Pei X. New surgery approaches preserving entire papilla to treat isolated interdental intrabony defects: a narrative review. *Clin Exp Dent Res.* 2021;7(5):719-725.
9. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP, Suvan JE, Zucchelli G, Vangsted T, et al. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol.*2001;72(12):1702-1712.
10. Rodriguez JA, Caffesse RG. Nonincised Papillae Surgical Approach (NIPSA) in periodontal regeneration: preliminary results of a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2018;38(Suppl):s105-s111.
11. Rodríguez JA, Caffesse RG. A new papilla preservation technique for periodontal regeneration of severely compromised teeth. *Clin Adv Periodontics.* 2018;8(1):33-38.
12. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Entire papilla preservation technique: a novel surgical approach for regenerative treatment of deep and wide intrabony defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(2):227-233.
13. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Clinical outcomes of the entire papilla preservation technique with and without biomaterials in the treatment of isolated intrabony defects: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.*2020;47(4):470-478.
14. Moreno Rodríguez JA, Ortiz Ruiz AJ, Caffesse RG. Periodontal reconstructive surgery of deep intraosseous defects using an apical approach. Non-incised papillae surgical approach (NIPSA): a retrospective cohort study. *J Periodontol.*2019;90(5):454-464.
15. Kobe T, Povlenc K, Gaspercic R. Prehydrated collagenated cortico-cancellous heterologous bone gel and papillae tunneling for isolated intrabony defects: 12-month noninferiority trial. *Clin Exp Dent Res.* 2024;10(1):e853.
16. Falacho RI, Palma PJ, Marques JA, Figueiredo MH, Caramelo F, Dias I, et al. Collagenated porcine heterologous bone grafts: histomorphometric evaluation of bone formation using different physical forms in a rabbit cancellous bone model. *Molecules.* 2021;26(5):1339.
17. Miyauchi Y, Izutani T, Teranishi Y, Iida T, Nakajima Y, Xavier SP, et al. Healing patterns of non-collagenated bovine and collagenated porcine xenografts used for

sinus floor elevation: a histological study in rabbits. *J Funct Biomater.*2022;13(4):276.

18. Lim HC, Paeng KW, Jung UW, Benic GI. Vertical bone augmentation using collagenated or non-collagenated bone substitute materials with or without recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a rabbit calvarial model. *J Periodontal Implant Sci.* 2023;53(6):429-443.

ЕВИДЕНЦИОНИ КАРТОН ПАЦИЈЕНТА

Наслов: **Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија**

ПРЕОПЕРАТИВНИ ФОРМУЛАР

Преглед пацијента

Клинички број: ☐☐ Рандомизациони број : ☐☐

Датум прегледа: ☐☐☐☐☐☐☐☐

Датум рођења: ☐☐☐☐☐☐☐☐

Пол: ☐ Мушки ☐ Женски

Потписан информисани пристанак:
☐ Да ☐ Не

Информације о пацијенту

Потврђујем да је пацијент усменим и писменим путем примио све потребне информације о предстојећој студији и да је сагласан за учествовање у студији **„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“**

Датум: ☐☐☐☐☐☐☐☐

Потпис лекара:.....

Медицинска историја пацијента

Да ли сте у прошлости имали нека озбиљна обољења?
☐ Не ☐ Ако је одговор да, од којих?

.....

Да ли тренутно болујете од неких системских обољења? ☐ Не ☐ Ако је одговор да, од којих?

.....

Да ли узимате неке лекове? ☐ Не ☐ Ако је одговор да, које?

.....

Да ли сте алергични на нешто? ☐ Не ☐ Ако је одговор да, на шта?

.....

Да ли примећујете знаке неких парафункција? ☐ Не ☐ Ако је одговор да, којих?

.....

Дијабетес ☐ Не ☐ Ако је одговор да, прецизирајте

.....

Трудноћа ☐ Не ☐ Да

.....

Пушење ☐ Не ☐ Ако је одговор да, прецизирајте

.....

Остеопотоза или слична обољења ☐ Не ☐ Ако је одговор да, прецизирајте

.....

Антикоагулантна терапија ☐ Не ☐ Ако је одговор да, прецизирајте

.....

Да ли сте претходно имали терапију пародонталних обољења?
☐ Не ☐ Ако је одговор да, прецизирајте време и врсту терапије

.....

КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ	Да	Не
Пацијент ≥ 18 година		
Дијагноза пародонтитиса стадијума III		
Најмање један инфракоштани дефект са дубином сондирања > 5 mm након нехируршке терапије		
FMBS < 20% након нехируршке терапије		
FMPS < 20% након нехируршке терапије		
Пацијент разуме циљ студије и може да прати упутства истраживача		

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧИВАЊЕ	Да	Не
Системске контраиндикације за хируршку терапију		
Историја зрачења у пределу главе и врата		

Лоша орална хигијена и мотивација		
Неконтролисан дијабетес		
Трудноћа и лактација		
Терапија лековима који утичу на ремоделацију кости (бисфосфонати и друга антирезорптивна терапија)		
Пушење > 20 цигарета дневно		

Да ли пацијент испуњава услове за студију?:
Да ☐ **Не** ☐

РАНДОМИЗАЦИЈА

Одабрани појединачни инфракоштани дефект код сваког пацијента насумично ће бити додељен једном од два биоматеријала.

Група:

☐ Тест група – GTO® + *NIPSA*
☐ Контролна група – GenOss® + *NIPSA*

Рандомизација ће бити спроведена применом компјутерски генерисане табеле за рандомизацију (Microsoft Excel; Microsoft Corporation), уз коришћење нумерисаних, непрозирних и запечаћених коверата.

НАПОМЕНА – пацијент бива укључен у студију након спроведене каузалне фазе терапије пародонтитиса и након минимум једног контролног прегледа 6–8 недеља по завршетку ове фазе терапије.

Коментари:

_____

Датум: _____

Потпис истраживача: _____

ПРЕГЛЕД ПАЦИЈЕНТА ПРЕД ХИРУРШКУ ИНТЕРВЕНЦИЈУ

ФОРМУЛАР ЗА УЗОРКОВАЊЕ (ПРВИ ПУТ)

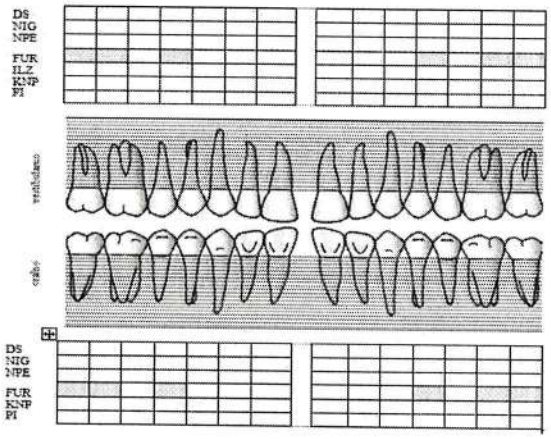
Клинички број: ☐☐ Рандомизациони број: ☐☐

Датум прегледа: ☐☐☐☐☐☐☐☐

ЗУБ		СТРАНА(Мезијално или дистално)	
УЗОРАК (ДАТУМ)			

ПАРОДОНТОЛОШКИ КАРТОН

Приложити пародонтолошки картон пацијента.



ДС букално на месту дефекта: _____ mm
ДС палатинално/лингвално на месту дефекта: _____ mm

НПЕ букално на месту дефекта: _____ mm
НПЕ палатинално/лингвално на месту дефекта: _____ mm

REC на месту дефекта: _____ mm

КНП на месту дефекта: ☐ + ☐ -

Ретроалвеоларни снимак одабраног зуба:
☐ Да ☐ Не

Дубина радиографског дефекта: _____ mm

Клиничке фотографије одабраног зуба:
☐ Да ☐ Не

Коментари:

_____

Датум: _____

Потпис истраживача: _____

ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА

Клинички број: ☐☐ Рандомизациони број: ☐☐

Датум прегледа: ☐☐☐☐☐☐☐☐

Група ☐ тест ☐ контролна

ЗУБ _____

- Мезијална дистанца од ГЦГ до дна дефекта (CEJ–BD): _____ mm
- Дистална дистанца од ГЦГ до дна дефекта (CEJ–BD): _____ mm
- Мезијална дистанца од коштаног гребена до ГЦГ (BC–CEJ): _____ mm
- Дистална дистанца од коштаног гребена до ГЦГ (BC–CEJ): _____ mm

ПРИЛОЖИТИ КОПИЈУ ХИРУРШКОГ ИЗВЕШТАЈА!

Компликације:
☐ Да ☐ Не

Уколико да, навести:

_____

Постоперативни ретроалвеоларни снимак:
☐ Да ☐ Не

Интраоперативне и постоперативне клиничке фотографије:
☐ Да ☐ Не

Постоперативна терапија:

_____

Коментари:

_____

ДАТУМ_____

Потпис истраживача: _____

ПОСЕТА 3: КОНТРОЛА НАКОН 1 НЕДЕЉЕ

Клинички број: ☐☐ Рандомизациони број: ☐☐

Датум прегледа: ☐☐☐☐☐☐☐☐

Затварање ране:
☐ Потпуно
☐ Непотпуно

Постоперативни бол:
☐ Да ☐ Не

Уколико да, колико дана након хирургије: _____

Присуство гранула у усној дупљи:
☐ Да ☐ Не

Активна супурација:
☐ Да ☐ Не

Видљив плак:
☐ Да ☐ Не

Постоперативне компликације (крварење, оток, тризмус и сл.):

_____

Клиничке фотографије одабраног зуба:
☐ Да ☐ Не

Коментари:

_____

Датум: _____

Потпис истраживача: _____

ПОСЕТА 4: УКЛАЊАЊЕ ШАВОВА (2 НЕДЕЉЕ)

Затварање ране:
☐ Потпуно
☐ Непотпуно

Уклоњени шавови:
☐ Да ☐ Не

Преостали симптоми или компликације:

_____

Клиничке фотографије одабраног зуба:
☐ Да ☐ Не

Коментари:

_____

Датум: _____

Потпис истраживача: _____

ПРЕГЛЕД ПАЦИЈЕНТА - НАКОН 6 МЕСЕЦИ

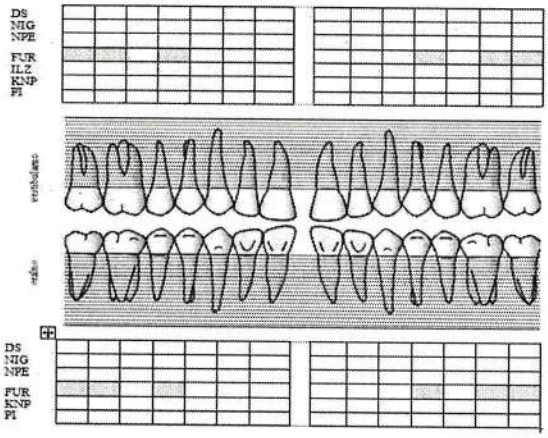
Клинички број: ☐☐ Рандомизациони број: ☐☐

Датум прегледа: ☐☐☐☐☐☐☐☐

ЗУБ		СТРАНА(МЕЗИЈАЛНО ИЛИ ДИСТАЛНО)	
УЗОРАК (ДАТУМ)			

ПАРОДОНТОЛОШКИ КАРТОН

Приложити пародонтолошки картон пацијента.



ДС букално на месту дефекта: _____ mm
ДС палатинално/лингвално на месту дефекта: _____ mm

НПЕ букално на месту дефекта: _____ mm
НПЕ палатинално/лингвално на месту дефекта: _____ mm

REC на месту дефекта: _____ mm

КНП на месту дефекта: ☐ + ☐ -

Ретроалвеоларни снимак одабраног зуба:
☐ Да ☐ Не

Дубина радиографског дефекта: _____ mm

Клиничке фотографије одабраног зуба:
☐ Да ☐ Не

Коментари:

.....

Датум: _____

Потпис истраживача: _____

ЗАВРШЕТАК СТУДИЈЕ

Клинички број: _____

Број пацијента: _____

Датум завршетка: _____ / _____ / _____
година месец дан

А: Завршетак студије

Да ли је студија спроведена и окончана према протоколу?

☐ Не (молим попуните одељак Б) ☐ Да

Б: Повлачење из студије

Пацијент се повукао из студије дана:

_____ / _____ / _____
година месец дан

Разлози за повлачење

Жеља пацијента да се повуче
☐ Да, прецизирати:

Компликације
☐ Да, прецизирати:

Други разлози
☐ Да, прецизирати:

ОПШТИ КОМЕНТАРИ

Молимо Вас да наведете могуће разлоге за непредвиђене догађаје/компликације:

Трајање:

Терапија:

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК

Позвани сте да учествујете у студији под називом „Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија".

Вама је дијагностиковано обољење потпорног апарата зуба – пародонтитис. На основу клиничког и радиографског прегледа утврђено је присуство дубоких инфракоштаних (косих) пародонталних дефеката које је потребно хируршки третирати. Прво ће Вам бити спроведена иницијална фаза терапије пародонтитиса, која подразумева уклањање меких и чврстих зубних наслага и нехируршку обраду пародонталних џепова. Шест до осам недеља након ове фазе, на контролном прегледу утврђено је присуство пародонталних џепова који захтевају хируршку терапију. Хируршка интервенција подразумева примену једног од два коштана заменика у комбинацији са минимално инвазивним хируршким приступом без инцизије папиле (NIPSA техника, енгл. *Non-incised Papilla Surgical Approach*), са циљем регенерације изгубљеног потпорног ткива зуба.

У оквиру студије пацијенти ће бити насумично распоређени у једну од две терапијске групе. Распоређивање у групе вршиће се методом случајног избора, тако да сваки пацијент има једнаку вероватноћу да буде укључен у тест или контролну групу. У тест групи примењиваће се материјал GTO®, док ће у контролној групи бити примењен материјал GenOss®. Обе групе биће третиране истом хируршком техником.

Након хируршке интервенције биће Вам прописана одговарајућа постоперативна терапија и дата детаљна упутства за одржавање оралне хигијене. Уклањање конца планирано је након 10–14 дана.

Током периода праћења од шест месеци долазићете на редовне контролне прегледе. Контролни прегледи биће заказивани у складу са протоколом студије, укључујући контролу након 10–14 дана ради уклањања конца и контролни преглед шест месеци након хируршке терапије. Клинички преглед и мерење пародонталних параметара (дубина сондирања, ниво припојног епитела, крварење на провокацију и плак индекс) обављаће се пре хируршке терапије и шест месеци након хируршке терапије. Радиографски снимци зуба биће направљени пре хируршке терапије, непосредно након хируршког захвата и шест месеци након хируршке терапије.

У оквиру студије биће прикупљани узорци из пародонталног џепа ради микробиолошке и молекуларно-биолошке анализе бактерија и молекуларних маркера повезаних са процесом зарастања. Узорци ће се узимати стерилним папирним поенима из одабраног инфракоштаног дефекта пре хируршке терапије и шест месеци након хируршке терапије. Сви узорци користиће се искључиво у научноистраживачке сврхе.

РИЗИЦИ

Свака хируршка процедура носи одређене ризике. Након хируршке терапије могу се јавити бол, оток, пролазно крварење, појава модрица, нелагодност приликом жвакања, као и привремена осетљивост у пределу третиране регије. У ретким случајевима

могућа је појава инфекције или успореног зарастања ране. Да би се ризик од настанка компликација свео на минимум, биће Вам прописана одговарајућа терапија и дата детаљна постоперативна упутства. Све потенцијалне компликације биће Вам објашњене пре почетка лечења.

ПРЕДНОСТИ

Предност учешћа у овом истраживању огледа се у спровођењу савремене регенеративне терапије инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену биоматеријала и минимално инвазивног хируршког приступа. Током читавог периода праћења бићете под редовним надзором стручног тима, уз контролне прегледе, професионално одржавање оралне хигијене и праћење резултата терапије. Добијени резултати могу допринети очувању потпорних ткива зуба и дугорочној стабилности пародонталног здравља.

ОПРАВДАНОСТ И НАУЧНИ ДОПРИНОС

Иако су регенеративне хируршке процедуре прихваћен вид лечења инфракоштаних пародонталних дефеката, и даље не постоји довољно клиничких доказа о могућим разликама у исходима лечења применом различитих колагенизованих ксеногених коштаних заменика у комбинацији са минимално инвазивним хируршким приступом без инцизије папиле (NIPSA). Ова студија има за циљ да упореди клиничке, радиографске и биолошке исходе две терапијске стратегије и допринесе бољем разумевању процеса пародонталне регенерације. Резултати истраживања могу послужити као основа за унапређење будућих терапијских протокола и повећање предвидљивости регенеративне терапије инфракоштаних пародонталних дефеката.

ПОСТУПАК И ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА

Студија која се спроводи је одобрена од стране Етичког одбора Стоматолошког факултета у Београду, што представља потврду о заштити и поштовању права пацијента. Након потписивања информисаног пристанка и попуњавања евиденционог картона, обавиће се комплетан стоматолошки преглед уз рендген дијагностику.

ПОВЕРЉИВОСТ И ЗАШТИТА ПОДАТАКА

Само чланови истраживачког тима ће спроводити клинички поступак лечења, постоперативног праћења, контрола и радиолошке евалуације. Све личне информације које ће се уписивати у истраживачки картон имаће поверљив статус и биће доступне само лекарима из истраживачког тима.

ФИНАНСИЈСКЕ ОБАВЕЗЕ ИСПИТАНИКА

Испитаници који потпишу информисани пристанак и буду укључени у истраживање под називом „Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“, биће ослобођени финансијских обавеза које подразумевају хируршку терапију и контролне прегледе предвиђене протоколом студије.

ДОБРОВОЉНО УЧЕСТВОВАЊЕ И УСЛОВИ ПОВЛАЧЕЊА ИЗ ИСТРАЖИВАЊА

Учествујете у студији под називом „Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“.

Ваше учешће у студији је потпуно добровољно.

Испитаници могу у сваком тренутку да се повуку из истраживања из било ког разлога, а да притом не угрозе своје будуће лечење.

КОНТАКТ

За сва питања у вези са студијом, лечењем или евентуалним компликацијама можете се обратити др Тањи Живановић, на телефон Клинике за пародонтологију и оралну медицину 011/344-2001.

ОБРАЗАЦ ПРИСТАНКА

Објашњене су ми информације и разјашњене дилеме у вези са клиничким испитивањем под називом „Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија".

Прочитао/ла сам и разумео/ла сам ову изјаву о пристанку. На сва моја питања одговорено је на задовољавајући начин. Добровољно пристајем да учествујем у овом клиничком истраживању, као и на коришћење моје медицинске документације и прикупљених података на начин објашњен у овом информисаном пристанку.

Потписивањем овог информисаног пристанка не одричем се својих законских права. Добићу потписан и датиран примерак овог информисаног пристанка.

Испитаник

Име и презиме	Потпис	Датум

Законом овлашћени пуномоћник (према потреби)

Име и презиме	Потпис	Датум

Особа која је добила пристанак (истраживач)

Име и презиме	Потпис	Датум

Сведок * (по потреби)

Име и презиме	Потпис	Датум

* Сведок није неопходан осим у случају да испитаник није у могућности да чита или пише, или уколико је то предвиђено протоколом студије. Уколико је сведок присутан, мора присуствовати целокупном поступку потписивања информисаног пристанка.

САГЛАСНОСТ

Сагласан сам да се део клиничке студије под називом:

„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“

спроведе на Клиници за пародонтологију и оралну медицину, Стоматолошког факултета у Београду.

У Београду, 01.06.2026.

Управник клинике за пародонтологију и оралну медицину

Prof. Univ. Dr sci. stom.
Саша Јанковић
спец. пародонтологије
88188

Проф. др Саша Јанковић

САГЛАСНОСТ

Сагласан сам да се део клиничке студије под називом:

„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“

спроведе у Имплантолошко-истраживачком центру, Стоматолошког факултета у Београду.

У Београду, 01.06.2026.

Управник Имплантолошко-истраживачког центра

Проф. др Алекса Марковић

На основу члана 53. Статута Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно научно веће Стоматолошког факултета, на седници одржаној 23.06.2026, донело је следећу

О Д Л У К У

Именује се комисија за оцену предлога теме докторске дисертације **др Тање Живановић,** под називом **„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“**, у саставу:

- проф. др Саша Јанковић, редовни професор, Стоматолошки факултет у Београду
- проф. др Зоран Алексић, редовни професор, Стоматолошки факултет у Београду
- проф. др Миланко Ђурић, редовни професор, Медицински факултет у Новом Саду

Овом Одлуком се ставља ван снаге Одлука бр. 3/55 од 25.06.2026. године.

О б р а з л о ж е њ е

Комисија за научно-истраживачки рад, на иницијативу одговарајуће катедре, утврдила је предлог састава комисије, а Наставно научно веће је одлучило као у диспозитиву.

Одлуку доставити: Кандидату, Комисији (3), Одсеку за наставу, Већу и Писарници.

Шеф
Административно-кадровског
одсека
Николија Мартић

Декан
Стоматолошког факултета
проф. др Војкан Лазић

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ СТОМАТОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА

У БЕОГРАДУ

На седници Наставно научног већа Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, у школској 2025/26. години, одржаној 23.06.2026 године, а на основу члана 53. Статута Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, именована је Комисија за оцену предлога теме докторске дисертације др Тање Живановић под називом **„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“** у саставу:

- Проф. др Саша Јанковић - Редовни професор Стоматолошког факултета у Београду, Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Председник комисије;

- Проф. др Зоран Алексић - Редовни професор Стоматолошког факултета у Београду, Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Члан комисије;

- Проф. др Миланко Ђурић - Редовни професор Медицинског факултета у Новом Саду, Одсек стоматологија, Члан комисије;

На основу прегледане документације о предложеној теми, Комисија подноси Наставно научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

1. Биографски подаци о кандидату

Тања Живановић рођена је у Београду 4. маја 1993. године, где је завршила основну школу и IV гимназију. На Стоматолошки факултет Универзитета у Београду уписала се школске 2012/2013. године, а дипломирала је 2018. године са просечном оценом 9,20. Током основних студија активно је учествовала у научноистраживачком раду и као аутор и коаутор презентовала три студентска научна рада из области пародонтологије и оралне медицине. Приправнички стаж обавила је на клиникама Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, где је 2019. године положила стручни испит за доктора стоматологије. Специјалистичке студије из области пародонтологије и оралне медицине уписала је школске 2020/2021. године, а специјалистички испит положила је 2023. године са одличним успехом. Докторске академске студије на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду, на модулу „Базична и клиничка истраживања у стоматологији“, уписала је школске 2023/2024. године. Године 2023. добитница је престижне *ITI Scholarship* стипендије, коју је реализовала на *Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry*, у

Центру за орална клиничка истраживања под менторством проф. др Никоса Доноса. Од октобра 2024. године запослена је на Клиници за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, најпре у звању сарадника у високом образовању, а од 2025. године у звању асистента. До сада је као аутор и коаутор објавила научне радове у међународним часописима и презентовала резултате својих истраживања у виду усмених и постерских саопштења на домаћим и међународним научним скуповима. Члан је Удружења пародонтолога Србије, Европске федерације за пародонтологију (EFP), Европске асоцијације за осеоинтеграцију (EAO) и Међународног тима за имплантологију (ITI). Говори енглески и немачки језик.

2. Образложење теме

2.1. Научна област

За тему докторске дисертације др Тања Живановић предложила је тему под називом „Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“ из области базичних и клиничких стоматолошких наука. Докторска дисертација би се изводила у оквиру Клинике за пародонтологију и оралну медицину и лабораторија Имплантолошко-истраживачког центра Стоматолошког факултета Универзитета у Београду.

2.2. Предмет рада

Научна истраживања указују на повољне дугорочне резултате регенеративне пародонталне хирургије у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката, чак и у случајевима постојања дубоких инфракоштаних дефеката са мање од три коштана зида. Пародонтитис представља хронично инфламаторно обољење које доводи до прогресивног губитка потпорних ткива зуба, што се клинички испољава губитком припојног епитела и радиографским губитком алвеоларне кости. Инфракоштани дефекти повезани су са већим ризиком од прогресије пародонтитиса и губитка зуба, због чега представљају значајан терапијски изазов савремене пародонтологије. Савремени терапијски протоколи подразумевају фазни приступ лечењу пародонтитиса, са циљем контроле бактеријског биофилма, смањења инфламације и очувања потпорних ткива.

Нове хируршке технике које фокус стављају на микрохируршке приступе уведене су са циљем оптимизације очувања ткива уз истовремено смањење морбидитета код пацијената. Развој дизајна режња, заједно са иновацијама на пољу биоматеријала, постао је један од кључних аспеката савремених пародонталних истраживања у области регенеративне терапије. Минимално инвазивни хируршки приступи омогућавају мању трауму ткива, већу

стабилност угрушка, боље примарно затварање ране и повољније постоперативне исходе. Ипак, код класичних техника очувања папиле и примене ксеногених коштаних супституената, потпуно затварање ране у раној фази зарастања често није могуће постићи, што може довести до експозиције биоматеријала и компромитованог регенеративног исхода.

На основу ових принципа, уведена је техника хируршког приступа без инцизије папиле (енгл. *Non-incised Papilla Surgical Approach* – NIPSA), коју су описали Родригез и Кафесе. NIPSA представља минимално инвазивну хируршку технику са очувањем папила, код које се приступ инфракоштаном дефекту остварује апикалном инцизијом, без инцизија или одизања режња у пределу папила и маргиналне гингиве, чиме се омогућава боља стабилност угрушка и очување васкуларизације ткива. Поред NIPSA технике, описани су и други модификовани приступи очувања папиле, чији је циљ минимизација хируршке трауме и побољшање услова за регенерацију. Према досадашњим истраживањима, минимално инвазивни приступи могу довести до смањене постоперативне морбидности, бржег зарастања и очувања гингивалне естетике.

Паралелно са развојем минимално инвазивних хируршких техника, посебна пажња усмерена је на развој ксеногених коштаних супституената који могу да обезбеде адекватну остеокондуктивност, волуметријску стабилност и повољно биолошко окружење за регенерацију пародонталних ткива. GenOss® представља колагенизовани ксеногени коштани супституент у форми гранула (партикула), са очуваним колагеним матриксом и доказаним регенеративним потенцијалом у процедурама коштане и пародонталне регенерације. Захваљујући својој структури и макромеханичким карактеристикама, GenOss® омогућава стабилност угрушка, постепену ресорпцију и подршку регенерацији кости, због чега се широко користи у клиничкој пракси и представља релевантан клинички компаратор у процени нових регенеративних материјала и приступа. Колагенизовани ксеногени супституенти, захваљујући очуваном колагеном матриксу, могу истовремено обезбедити потпору за регенерацију и подстаћи природне процесе зарастања и реваскуларизације.

GTO® (OsteoBiol, Торино, Италија) представља колагенизовани ксеногени коштани материјал направљен од мешавине кортико-трабекуларних гранула величине 600–1000 μm комбинованих са гелом колагена типа I и III. За разлику од грануларних коштаних супституената, GTO® је у форми кохезивног гела, што му обезбеђује специфичне макромеханичке карактеристике и једноставнију адаптацију морфологији дефекта. Очувани колагени матрикс доприноси стабилизацији графта, реваскуларизацији и процесу зарастања. Недавна истраживања указују да различите физичке форме ксеногених коштаних супституената могу утицати на биолошке и регенеративне исходе, укључујући стабилност меких ткива и ремоделацију новоформиране кости.

Имајући у виду ограничен број рандомизованих контролисаних клиничких студија које директно пореде различите ксеногене коштане супституте у комбинацији са NIPSA техником, постоји потреба за додатним истраживањима која би омогућила процену клиничких, радиографских и биолошких исхода различитих регенеративних приступа. Због тога је циљ ове рандомизоване контролисане клиничке студије да упореди клиничку

ефикасност и регенеративни потенцијал материјала GTO® и GenOss® у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката применом NIPSA хируршке технике.

2.3. Радне хипотезе

За ово истраживање постављене су следеће радне хипотезе:

1. Примена колагенизованих ксеногених коштаних заменика у комбинацији са минимално инвазивним хируршким приступом без инцизије папиле доводи до статистички значајног побољшања клиничких параметара, укључујући смањење дубине сондирања и нивоа припојног епитела;

2. Регенеративна терапија применом наведених биоматеријала доводи до значајног побољшања радиографских параметара у смислу повећања коштаног нивоа у подручју инфракоштаних дефеката;

3. Експресија гена повезаних са остеогенезом и ремоделацијом коштаног ткива повећава се након терапије, као и експресија медијатора васкуларизације;

4. Постоји значајна корелација између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара, што омогућава свеобухватну процену регенеративног процеса.

2.4. Научни циљеви истраживања

Анализом проблема истраживања постављени су следећи циљеви будуће докторске дисертације:

1. Испитати клиничке исходе регенеративне терапије инфракоштаних пародонталних дефеката применом различитих ксеногених коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле, кроз мерење дубине сондирања, нивоа припојног епитела, крварења на провокацију и плак индекса;

2. Проценити радиографске промене у нивоу алвеоларне кости након спроведене терапије и утврдити степен регенерације у третираним дефектима;

3. Анализирати експресију гена укључених у процесе остеогенезе и ремоделације коштаног ткива (RANKL, OPG, ALP, RUNX2, OCN), као и медијатора васкуларизације (VEGF, HIF-2 и eNOS);

4. Утврдити постојање корелације између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара у циљу свеобухватне процене регенеративног процеса.

2.5. Материјал и методе истраживања

Студија је дизајнирана као рандомизовано контролисано клиничко испитивање које ће се спроводити у два центра: Имплантолошко-истраживачком центру и Клиници за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Београд, Србија.

У студију ће бити укључено укупно 30 испитаника са дијагнозом пародонтитиса стадијума III, код којих је на контролном прегледу, шест до осам недеља након спроведене нехируршке пародонталне терапије, утврђено присуство најмање једног инфракоштаног пародонталног дефекта са дубином сондирања већом од 5 mm. Испитаници ће бити насумично распоређени у две групе, са по 15 испитаника у свакој групи:

- тест група – регенеративна терапија применом GTO® материјала у комбинацији са NIPSA хируршком техником;
- контролна група – регенеративна терапија применом GenOss® материјала у комбинацији са NIPSA хируршком техником.

Сви пацијенти ће бити третирани према јасно дефинисаном и стандардизованом хируршком протоколу. Укључени пацијенти биће здрави одрасли непушачи (ASA I) који добровољно пристану на учешће у студији и потпишу информисани пристанак.

Клинички параметри у оквиру редовног клиничког прегледа пацијената са пародонтитисом биће мерени иницијално (пре и након нехируршке пародонталне терапије), као и шест месеци након хируршке терапије: дубина сондирања (ДС), ниво припојног епитела (НПЕ), крварење на провокацију (КНП) и плак индекс (ПИ).

Ретроалвеоларни радиографски снимци стандардизовани помоћу држача облика прстена (Rinn систем; Dentsply, Elgin, IL, САД) биће направљени иницијално, непосредно након хируршке терапије, као и шест месеци након хируршког третмана.

У свим наведеним временским интервалима клиничких прегледа (иницијално, током хируршке терапије, као и шест месеци након хируршког третмана) вршиће се и фотографисање у циљу прикупљања клиничке фотодокументације.

2.5.1. Лабораторијска анализа

Сва лабораторијска истраживања биће спроведена у Лабораторији за молекуларно-биолошка истраживања Имплантолошко-истраживачког центра, Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Узорци за молекуларно-биолошке анализе узимаће се

стерилним папирним поенима из пародонталног џепа у подручју третираног инфракоштаног дефекта. Узорковање ће бити спроведено у дефинисаним временским интервалима: непосредно пре хируршке терапије (шест до осам недеља након спроведене нехируршке пародонталне терапије), као и шест месеци након хируршке терапије.

Након узорковања, материјал ће бити адекватно обележен, транспортован и складиштен у контролисаним условима до тренутка лабораторијске обраде. Из добијених узорака вршиће се изолација нуклеинских киселина (РНК) према стандардним лабораторијским процедурама, коришћењем комерцијално доступних реагенаса, након чега ће уследити молекуларно-биолошка анализа.

Молекуларно-биолошке анализе обухватиће квантификацију експресије гена укључених у остеогенезу и ремоделацију коштаног ткива (*RANKL, OPG, ALP, RUNX2*, OCN), као и медијатора васкуларизације (*VEGF, HIF-2, eNOS*), као и фактора раста (FGF, TGF). Посебна пажња биће усмерена на однос експресије појединих остеоимунолошких маркера, нарочито *RANKL/OPG* односа, као показатеља равнотеже између ресорпције и формирања коштаног ткива. Из узорака изоловане РНК, процесом реверзне транскрипције, према стандардним протоколима и препорукама произвођача, биће синтетисана комплементарна ДНК која ће после бити матрица у квантитативном PCR-у. Ниво експресије гена биће исказан као релативна вредност у односу на конститутивно експримиран ген, односно ендогену контролу – глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназу (*GAPDH*).

Добијени лабораторијски налази биће анализирани у односу на клиничке и радиографске параметре, са циљем утврђивања евентуалне повезаности између промена у молекуларно-биолошком профилу и клиничког тока зарастања и регенерације.

2.5.2. Рандомизација

Имајући у виду да се у овој студији испитује ефикасност материјала GTO® у односу на активни компаратор GenOss® у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката применом *NIPSA* технике, планира се укључивање 30 пацијената, при чему ће сваки пацијент имати један одабрани инфракоштани дефект који испуњава критеријуме за

укључивање. Пацијенти ће бити рандомизовани у односу 1:1 у две групе: тест групу, у којој ће дефект бити третиран материјалом GTO®, и контролну групу, у којој ће дефект бити третиран материјалом GenOss®.

Рандомизација ће бити спроведена применом компјутерски генерисане табеле за рандомизацију (Microsoft Excel; Microsoft Corporation). За прикривање расподеле користиће се нумерисане, непрозирне и запечаћене коверте, које ће се отварати непосредно након дебридмана и припреме дефекта. Након отварања коверте оператор ће бити обавештен о додељеном биоматеријалу, док ће испитивач који врши клиничка мерења, радиографску анализу и процену исхода остати заслепљен за групну припадност током читавог периода праћења (Т. Ж.).

2.5.3. Величина узорка

Прорачун величине узорка заснован је на разлици у добитку клиничког нивоа припојног епитела (енгл. *CAL gain*) између испитиваних група, што представља примарни исход ове студије.

За прорачун су коришћени подаци из претходно објављене клиничке студије у којој је ниво припојној епитела такође представљао један од главних клиничких исхода. У наведеној студији добитак клиничког нивоа припојног епитела у тест групи износио је 3,6 ± 1,51 mm, док је у контролној групи износио 3,7 ± 1,83 mm.

У прорачуну је као очекивана стандардна девијација коришћена вредност SD = 1,51 mm, док је клинички релевантна разлика, односно граница не-инфериорности, дефинисана као 1,5 mm. За ниво статистичке значајности $\alpha = 0,05$ и снагу студије од 80%, израчуната минимална величина узорка износи 13 испитаника по групи.

Имајући у виду очекивани губитак испитаника током периода праћења од приближно 10–15%, планирано је укључивање 15 испитаника по групи, односно укупно 30 испитаника.

2.5.4. Статистичка обрада података

Статистичка анализа обухватиће мере дескриптивне статистике (аритметичка средина, стандардна девијација, медијана и интерквартилни распон) ради приказа примарних и секундарних исхода истраживања.

Примарни исход студије, односно промена клиничког нивоа припојног епитела (енгл. *CAL gain),* биће анализиран у оквиру *non-inferiority* дизајна, уз поређење тест и контролне групе. У зависности од дистрибуције података, биће примењени одговарајући параметарски или непараметарски статистички тестови.

За анализу промена клиничких, радиографских и лабораторијских параметара кроз време примениће се анализа варијансе са поновљеним мерењима (RM-ANOVA) у случају нормалне дистрибуције података. У случају непараметарске дистрибуције користиће се Friedman-ов тест за поређење унутар група, док ће се Mann–Whitney U тест користити за поређење између група у појединачним временским тачкама.

За анализу параметара добијених микробиолошким и молекуларно-биолошким анализама биће примењени мешовити линеарни регресиони модели (*mixed-effects linear regression models*) са случајним ефектом за испитаника, како би се узела у обзир корелација поновљених мерења у различитим временским тачкама. У модел ће бити укључени терапијска група, временски период и интеракција групе и времена као фиксни фактори.

Корелација између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара анализираће се применом одговарајућих корелационих тестова.

Ниво статистичке значајности биће постављен на $p < 0,05$. Статистичка обрада података биће спроведена коришћењем одговарајућег статистичког софтвера.

2.6. Очекивани резултати истраживања

Очекује се да ће резултати овог истраживања пружити нова сазнања о ефикасности минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле у комбинацији са

применом различитих ксеногених коштаних заменика у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката. На основу постојећих научних сазнања, може се очекивати да ће овај терапијски приступ довести до значајног побољшања клиничких параметара, пре свега смањења дубине сондирања и повећања нивоа припојног епитела, као и до повољних радиографских промена у смислу регенерације коштаног ткива.

Такође се очекује промена у експресији молекуларних маркера, уз повећање експресије гена укључених у остеогенезу и васкуларизацију.

Добијени резултати могли би допринети бољем разумевању повезаности између клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара, као и унапређењу терапијских приступа у лечењу инфракоштаних пародонталних дефеката.

2.7. Научни допринос

Предложено истраживање има значајан научни допринос, будући да постоји ограничен број рандомизованих контролисаних клиничких студија које директно пореде различите колагенизоване ксеногене коштане заменика у комбинацији са минимално инвазивном хируршком техником без инцизије папиле (NIPSA) у терапији инфракоштаних пародонталних дефеката. Анализом клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких параметара омогућиће се свеобухватна процена регенеративног процеса, као и боље разумевање биолошких механизама који учествују у зарастању и регенерацији пародонталних ткива. Добијени резултати могли би да допринесу оптимизацији избора биоматеријала и унапређењу савремених регенеративних хируршких протокола, чиме би се повећала предвидљивост терапије инфракоштаних пародонталних дефеката.

3. Закључак

На основу увида у достављену документацију Комисија доноси следећи закључак:

Предложена тема **„РЕГЕНЕРАТИВНА ТЕРАПИЈА ИНФРАКОШТАНИХ ПАРОДОНТАЛНИХ ДЕФЕКАТА УЗ ПРИМЕНУ КОШТАНИХ ЗАМЕНИКА И МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНОГ ХИРУРШКОГ ПРИСТУПА БЕЗ ИНЦИЗИЈЕ ПАПИЛЕ – РАНДОМИЗОВАНА КОНТРОЛИСАНА КЛИНИЧКА СТУДИЈА”** је интересантна, актуелна и подобна за израду докторске дисертације. Комисија сматра да тема пружа могућност свеобухватне процене клиничких, радиографских и молекуларно-биолошких исхода регенеративне терапије инфракоштаних пародонталних дефеката. Мишљење Комисије о теми докторске дисертације др Тање Живановић јесте да испуњава све услове неопходне за приступање изради докторске дисертације.

На основу свега изнетог, Комисија у саставу проф. др Саша Јанковић, проф. др Зоран Алексић и проф. др Миланко Ђурић (Медицински факултет у Новом саду) предлаже Наставно научном већу Стоматолошког факултета у Београду да прихвати тему **„РЕГЕНЕРАТИВНА ТЕРАПИЈА ИНФРАКОШТАНИХ ПАРОДОНТАЛНИХ ДЕФЕКАТА УЗ ПРИМЕНУ КОШТАНИХ ЗАМЕНИКА И МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНОГ ХИРУРШКОГ ПРИСТУПА БЕЗ ИНЦИЗИЈЕ ПАПИЛЕ – РАНДОМИЗОВАНА КОНТРОЛИСАНА КЛИНИЧКА СТУДИЈА”** др Тање Живановић за израду докторске дисертације.

За менторе се предлажу проф. др Ива Милинковић и др сци. Нађа Николић.

У Београду, 30.06.2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Саша Јанковић
Стоматолошки факултет Универзитета у Београду _____

Проф. др Зоран Алексић
Стоматолошки факултет Универзитета у Београду _____

Проф. др Миланко Ђурић
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, _____
Одсек стоматологија

На основу члана 53. Статута Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно научно веће Стоматолошког факултета, на седници одржаној 22.09.2026. године, донело је следећу

О Д Л У К У

Усваја се позитиван извештај стручне комисије за оцену предлога теме докторске дисертације **др Тање Живановић,** под називом: **„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“.**

Утврђује се да кандидат може приступити раду на докторској дисертацији под наведеним називом, под условом да се са извештајем комисије и одлуком овог Већа сагласи Веће научних области медицинских наука Универзитета у Београду.

За ментора кандидату, именују се проф. др Ива Милинковић и др сци. Нађа Николић, виши научни сарадник, Стоматолошки факултет у Београду.

Доставити: Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду, Именованом/ој, Ментору (2), Наставно научном већу, Одсеку за наставу и Писарници

Шеф
Административно-кадровског
одсека
Николија Мартић

_____

Декан
Стоматолошког
факултета
проф. др Војкан Лазић

_____

Образац 3.

Факултет Стоматолошки

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Веће научних области
медицинских наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

З А Х Т Е В

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Регенеративна терапија инфракоштаних пародонталних дефеката уз примену коштаних заменика и минимално инвазивног хируршког приступа без инцизије папиле – рандомизована контролисана клиничка студија“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Стоматолошке науке

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:
   Тања (Томислав) Живановић
2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):
   Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, Интегрисане основне и мастер студије
3. Година завршетка претходног нивоа студија: **2018.**
4. Година уписа на докторске студије: **2022.**
5. Назив студијског програма докторских студија: **Базична и клиничка истраживања у стоматологији**
6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације **15.06.2026.**

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **Ива Милинковић**

Звање: **Ванредни професор, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Djinic Krasavcevic A, Nikolic N, Mijailovic I, Carkic J, **Milinkovic I**, Jankovic S, Aleksic Z, Milasin J. Impact of Notch signalling molecules and bone resorption regulators on clinical parameters in periodontitis. J Periodontal Res. 2021 Jan;56(1):131-138. doi: 10.1111/jre.12801. Epub 2020 Sep 16.
2. Mijailovic I, Nikolic N, Djinic A, Carkic J, **Milinkovic I**, Peric M, Jankovic S, Milasin J, Aleksic Z. The down-regulation of Notch 1 signaling contributes to the severity of bone loss in aggressive periodontitis. J Periodontol. 2020 Apr;91(4):554-561.
3. Jezdic M, Nikolic N, Krasavcevic AD, Milasin J, Aleksic Z, Carkic J, Jankovic S, **Milinkovic I**. Clinical, microbiological and osteoimmunological findings in different peri-implant conditions - A cross-sectional study. Clin Oral Implants Res. 2023 Sep;34(9):958-966.
4. Jakovljevic A, Nikolic N, Paternò Holtzman L, Tournier P, Gaudin A, Cordaro L, **Milinkovic I.** Involvement of the Notch signaling system in alveolar bone resorption. Jpn Dent Sci Rev. 2023 Dec;59:38-47.
5. **Milinkovic I**, Mijailovic I, Markovic A, Janjic B, Nikolic N, Milasin J, Milicic B, Aleksic Z, Vasovic D. Adjunctive Application of Systemic Antibiotics in Non-surgical Aggressive Periodontitis Treatment: Clinical and Microbiological Findings. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021 Sep 01; 9(D):149-154.

Име и презиме ментора: **Нађа Николић**

Звање: **Виши научни сарадник, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Puresevic D, Krdzovic-Lazic E, **Nikolic NS**, Pavlovic O, Ideo F, Andric M, Miletic M, Jakovljevic A, Beljic-Ivanovic K. Cross-Sectional Analysis of Matrix Metalloproteinases and Bone Resorption Regulators in Apical Periodontitis: Linking Molecular Mechanisms with Clinical and Histopathological Features. Acta Stomatologica Croatica. 2025;59(4):378–388.
2. Jezdic M, **Nikolic NS**, Djinic-Krasavcevic AV, Milasin JM, Aleksic ZM, Carkic J, Jankovic SM, Milinkovic IZ. Clinical, microbiological and osteoimmunological findings in different peri-implant conditions – A cross-sectional study. Clinical Oral Implants Research. 2023;34(9):958–966.
3. Jakovljevic A, **Nikolic NS**, Holtzman LP, Tournier P, Gaudin A, Cordaro L, Milinkovic IZ. Involvement of the Notch signaling system in alveolar bone resorption. Japanese Dental Science Review. 2023;59:38–47.
4. Djinic-Krasavcevic AV, **Nikolic NS**, Milinkovic IZ, Carkic J, Jezdic M, Jankovic SM, Aleksic ZM, Milasin JM. Notch signalling cascade and proinflammatory mediators in peri-implant lesions with different RANKL/OPG ratios – An observational study. Journal of Periodontal Research. 2023;58(2):360–368.
5. Jakovljevic A, Jacimovic J, Georgiou AC, **Nikolic NS**, Aminoshariae A, Van der Waal SV, Nagendrababu V. Single nucleotide polymorphisms as a predisposing factor for the development of apical periodontitis – An umbrella review. International Endodontic Journal. 2022;55(7):700–713.

Обавештавамо вас да је НАСТАВНО НАУЧНО ВЕЋЕ
(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 22.09.2026. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Прилог 1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

<u>Напомена:</u> Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета