



ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149 Закона о високом образовању Републике Српске (Службени гласник Републике Српске број 73/10, 104/11 и 84/12 и 108/13) и члана 54 Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној дана 23.12.2014. год. број: 18-3-946/2014 донијело је одлуку о именовању комисије за оцјену и одбрану урађене докторске тезе мр Радмиле Арбутине, доктора стоматологије под називом „ Утицај ксеростомије као нуспојаве примјене антихипертензива на појаву и развој ерозивних промјена на зубима,, у саставу:

1. Др Бранислав Карацић, редовни професор, ужа научна област Болести зуба, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, предсједник;
2. Др Божидар Павелић, редовни професор, ужа научна област Болести зуба, Стоматолошки факултет Универзитета у Загребу, члан;
3. Др Александар Лазаревић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан;

За резервног члана Комисије за оцјену и одбрану урађене докторске тезе, кандидата мр Радмиле Арбутине, именована је др Ивана Стојшин, ванредни професор, ужа научна област Болести зуба, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду.

Након детаљног прегледа урађене докторске тезе кандидата мр Радмиле Арбутине, именована комисија Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци подноси слиједећи извјештај:

1. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

Докторска теза кандидата мр Радмиле Арбутине, доктора стоматологије, написана је латиничним писмом (Фонт *Times New Roman*, величина 12, проред 1,5) и штампана на А 4 формату. Теза је написана прегледно, јасно и језички коректно на 132 странице уз цитирање 125 научних референци. Садржи 53 табеле, 48 графикана и 8 слика.

У складу са методологијом писања научноистраживачких радова докторска теза садржи девет поглавља: 1. Увод, 2. Радну хипотезу, 3. Циљеве истраживања, 5. Материјал и метод истраживања, 5. Резултате истраживања, 6. Дискусију, 7. Закључке, 8. Литературу, 9. Додатке.

Наведена је и листа скраћеница које су коришћене у писању докторске тезе, као и називи слика, табела и графикана.

2.УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Уводни дио тезе написан је на 13 страна. Прегледом и позивом на релевантну и актуелну литературу објашњен је проблем денталних ерозија, са детаљним освртом на етиолошке факторе овог обољења као и могућим ефектима овог обољења на цјелокупан организам. Кандидат нас прецизно и детаљно упознаје са обољењем тврдог зубног ткива које представља проблем у стоматологији, истичући да рано препознавање овог обољења и његово збрињавање омогућава одржавање зубика пацијента дуги низ година. У уводном дијелу кандидат приказује врсте денталних ерозија, патогенетски механизам настанка и патохистолошке промјене које се дешавају у тврдом зубном ткиву. Акцент ставља на клиничку слику денталних ерозија која је препознатљива али и занемарена од стране пацијената, што често доводи до великог губитка зуба. Детаљно су описани фактори који модификују ерозивне промјене и истакнута диференцијално-дијагностичка обољења. Денталне ерозије представљају широко распрострањено обољење, па је и правовремена дијагноза од великог значаја. Кандидат приказује и могуће превентивне мјере у настанку денталних ерозија, стављањем акцента на животне навике пацијента и на нутритивне навике.

Један дио увода докторске тезе посвећен је ксеростомији, као стање, које представља везу између обољења ткива усне шупљине и организма. Кандидат образлаже могућност утицаја ксеростомије, као патолошког стања, на цјелокупан организам. У уводном дијелу су приказани општи подаци о антихипертензивним лијековима. Кандидат је одлично представио повезаност између антихипертензивних лијекова и појаве денталне ерозије. Исто тако појашњава утицај системског обољења, тј.повишеног крвног притиска, на здравље тврдих

зубних ткива, наводећи да ако је присутно неко системско обољење у организму оно може да ослаби одбрамбене функције зубног ткива и доведе, или до појаве обољења зубних ткива, или до погоршања клиничке слике тренутно присутног обољења. Кандидат у уводном дијелу даје и посебан осврт на пљувачку, и њен пуферски капацитет, истичући на који начин пуфери стимулишу лучење пљувачке и тако доприносе одржавању влажности усне шупљине. Да би нас боље увео у ову тему, кандидат је посебан дио увода ове докторске тезе посветио опису нестимулисаних и стимулисаних пљувачке, као и опису бикарбонатног и фосфатног пуфера, чиме нас кандидат уводи у комплексну структуру ове оралне течности и начине њеног физиолошког дјеловања на тврда зубна ткива. Детаљно је објашњен начин "рада" ова два пуфера. С обзиром да пуферизација оралне средине зависи од количине мјешовите пљувачке, кандидат истиче значај активности пљувачке по здравље ткива зуба. Детаљно је објашњена комплетна структура глеђи и дентина, као и хидроксиапатита, неорганске компоненте, којом нас кандидат упознаје са основном грађом најтврђег ткива човјековог организма. Кандидат нас упознаје са саставом тврдог зубног ткива, глеђи и дентина, код здравих испитаника, а такође истиче и који узрочници преовладавају код измијењеног стања тврдох зубних ткива.

У завршном дијелу увода, кандидат нас детаљно упознаје са основним факторима који учествују у одбрани од настанка денталних ерозија. Посебан акценат се ставља на одржавање влажности оралне средине, самочишћењу оралне средине, пуферизацији оралне средине, одржавању и очувању интегритета оралних структура, и на крају и о стабилизацији бактеријске флоре оралне средине.

Кандидат у истраживању полази од радне хипотезе, клиничка дијагноза денталних ерозија одговара лабораторијским налазима калцијумових, фосфатних и бикарбонатних јона, који су карактеристични за ксеростомију те на тај начин повезује два патолошка стања у усној шупљини. Новији дијагностички BEWE индекс који је коришћен у овом истраживању је врло прихватљив и прецизан, те је међународно прихваћен и стандардизован са једноставним бодовањем. Укупна вриједност индекса је заснована на клиничким резултатима који представљају рано упозорење на подложност денталној ерозији.

Лабораторијско истраживање је урађено са пажљивим избором података за анализу. Основни пуферски систем пљувачке чине бикарбонатни и фосфатни пуфер, док су доминантни јони пљувачке калцијум, фосфати и бикарбонати, те с тога је кандидат и урадио анализе наведених елемената.

Експериментално истраживање је урађено скенинг електронском микроскопијом

због визуализације микроморфолошких промјена на чврстим зубним ткивима, тј. глеђи и дентину.

Уважавајући напријед наведене чињенице, циљеви истраживања ове докторске тезе били су усмјерени ка: одређивању присуства, локализације и интензитета денталних ерозија код здравих испитаника и код пацијената који су на антихипертензивној терапији, као и одређивање пародонтолошких индекса; одређивању количине пљувачке и њених параметара у поменуте двије групе; утврђивање разлике у наведеним параметрима у двије групе; приказивање скенинг електронском микроскопијом структуру глеђи након излагања бијелом вину и артефицијалној пљувачки.

Већи дио навода или пасуса праћен је одговарајућим референцама од историјског прегледа ове проблематике и истраживања на том подручју до новијих референци (2014. год.) и навода из литературе који говоре у прилог још увијек недовољној истражености овог комплексног проблема.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Изабрана методологија је усклађена са циљевима истраживања и описана је на 5 страница текста. Клинички дио истраживања обављен је у Клиници за кардиоваскуларне болести КЦ Бањалука, лабораторијске анализе потребне за извођење ове тезе обављене су у лабораторији на Природно-математичком факултету Универзитета у Бањалуци, током 2013. и 2014. године. Испитивањем су обухваћена 62 испитаника, од којих је 31 испитаник био на терапији антихипертензивним лијековима пет и више година, док друга група испитаника нису били на терапији. Узимање узорака пљувачке за потребе израде ове тезе одобрено је од стране Етичког комитета Клиничког центра у Бањалуци под редним бројем: 01-5-355.2/12. Сваки од пацијената и испитаника је добио образац за информисање, те су у истраживање укључени само они пацијенти и испитаници који су дали писмени пристанак да ће добровољно учествовати у овом истраживању. Сваки учесник у истраживању је такође добио писану информацију са свим детаљима који су у вези са истраживањем. Све касније наведене процедуре је обављао аутор овог истраживања.

За потребе овог истраживања прикупљени су подаци од стране пацијената и испитаника, гдје су поред пола, старости, животних навика, обухваћени и: нутрициона анамнеза, дентална анамнеза, објективни налаз главе, интраорални преглед. Током клиничког прегледа пацијената и испитаника биљежене су вриједности за BEWE индекс, затим је праћено стање пародонталног ткива путем Green-Vermilion-овог теста и модификованог РВІ индекса. За сваког пацијента и испитаника посебно је узета субјективна анамнеза. Сви потребни параметри су

забиљежени у припремљен упитник, према раније утврђеној формули. Сви пацијенти и испитаници су давали по два узорка пљувачке. Једна посуда је била за узорак нестимулисана пљувачке, а друга посуда је била за узорак стимулисане пљувачке која се добијала жвакањем парафина у трајању од пет минута. Даља методологија овог рада подразумијевала је лабораторијске анализе, које су обављене у лабораторији Природно-математичког факултета у Бањалуци. Добијени узорци пљувачке су мјерени у мензури (мл/мин). Измјерена количина пљувачке се даље користила за одређивање рН вриједности. Одређивање рН вриједности пљувачке се радило са рН метром (HANNA instruments 8521). Сваком узорку је вршена титрација пљувачке са киселином (HCl) и базом (NaOH). Лабораторијска анализа је обављена помоћу савремене спектрофотометријске анализе (спектрофотометар-UV Spectrophotometer Shimadzu-1800) која омогућава брз и ефикасан начин да се детектују, идентификују и забиљеже калцијумови, фосфатни и бикарбонатни јони, за дате узорке. Сваки параметар је имао своју лабораторијску припрему по претходно дефинисаној методологији. Кандидат је методологију спектрофотометријске анализе детаљно и прецизно објаснио. Лабораторијске анализе према три тражена саливарна јона урађене су одмах након узетог узорка од пацијента или испитаника. Сва мјерења су рађена из оба узорка, нестимулисана и стимулисане пљувачке, код обје групе. Примјењене методе које је користио кандидат су адекватне и савремене. Сам поступак извођења ове студије је детаљно, прецизно и јасно приказан.

У овој тези је спроведено и експериментално истраживање које подразумијева скенинг електронску микроскопију. Експериментални дио је урађен на 20 интактних екстрахованих зуба, који су подијељени у четири групе, од којих је свака била потапана или у бијело вино или у артефицијалну пљувачку или у обоје. Након њихове припреме, која подразумијева уклањање наслага, потом испирање, сушење и резање-ломљење, зуби су стављани у вакум апарат, фиксирани за носаче, парени златним честицама и посматрани помоћу скенинг електронског микроскопа.

Кандидат је на одличан начин повезао клиничку и експерименталну студију, јер је продукт обје појаве, и ксеростомије и ефекта бијелог вина на глеђ, појава киселости што доводи до појаве денталних ерозија.

Кандидат је методологију рада прецизно и јасно приказао, затим је детаљно описао поступак рада, а све у циљу извођења ове докторске тезе..

Комисија посебно наглашава да примјена спектрофотометријске анализе у овој докторској тези подразумијева савремени дијагностички поступак који олакшава и убрзава могућности утврђивања концентрације ових јона, а такође и да је ова докторска теза прва на овим просторима која је урађена употребом ове веома прецизне и савремене анализе која се примјењује у дијагностичке сврхе.

Добијени резултати су јасно приказани, логични и корисни.

У односу на план истраживања дат приликом пријаве докторске тезе није дошло до

промјене приликом реализације докторске тезе.

Испитивани параметри дају довољно елемената за остваривање циљева истраживања, као и за адекватно закључивање.

Примијењена статистичка обрада података је била адекватна. Тестом корелације степена ерозивних промјена код пацијената и испитаника је утврђено постоји ли статистичка значајност коефицијената корелације података између ове двије групе. Постављене хиотезе су потврђене или одбачене по критеријумима 5% нивоа статистичке значајности коефицијента корелације ($P=0,005$).

Резултати експерименталног истраживања су обрађени дескриптивном статистиком.

Квалитативни подаци су приказани кроз број појава и процентуалну заступљеност. За приказ квантитативних података кориштени су показатељи дескриптивне статистике.

Сви параметри су приказани нумерички, графички и фотографски.

За упоређивање средњих вриједности обиљежја према различитим групама испитаника кориштен је Студентов (*Student*) т тест.

За упоређивање средњих вриједности посматраних обиљежја на терапији и без терапије кориштен је Студентов (*Student*) т тест

Као статистички значајне узимане су вриједности у којима је $p < 0.05$. Статистички значајне p вриједности су означене подебљаним фонтом.

Добијени резултати су јасно представљени табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Сви мјерени параметри приказани су у поглављу резултата и анализирани кроз поглавље дискусије.

Тражени подаци су приказани у вуду табеларног и графичког приказа.

У поглављу резултати прво су описане демографске карактеристике испитиване скупине. Затим постепено слиједи приказ резултата параметара коришћених за потребе спровођења ове студије.

Анализом добијених резултата клиничког испитивања показало се да су сви испитивани симптоми израженији у експерименталној групи (група пацијенти) у односу на контролну групу (група испитаници). Постојала је разлика у броју између пацијената и испитаника, зато што у експерименталној групи два пацијента нису имала своје зубе, па се нису узимали као референтни. Посебно су били изражени

симптоми отежаног дисања у напору 83,9%, прекордијалног бола 71,0% и главобоље 51,6%, као и симптом шкрипања зубима 72,4%. Од укупно прегледаних 1152 зуба, само је један зуб имао вриједност ерозивног индекса 0 у контролној групи (испитаници). Поређењем статистичке значајности разлике у вриједности ерозивног индекса свих зуба, виличних регија и вилица утврђена је статистичка значајност између ове двије групе. Постојала је разлика вриједности ерозивног индекса унутар самих група, гдје је утврђено да је највиша вриједност и код пацијената и код испитаника у горњевеличној регији десно. Што се тиче пуферског капацитета, већи рН пљувачке третиране и са киселином и са базом се показао код испитаника контролне групе. Поређењем рН вриједности пацијената и испитаника у односу на пол, највећа вриједност се показала код мушкараца у стимулисаној пљувачки 4,73. Вриједности пуферског капацитета по годинама живота су приближне, с тим да се може навести да су испитаници старосне популације од 51 до 65 година у стимулисаној пљувачки имали нешто доминантнији пуферски капацитет. Спектрофотометријска анализа потврђује да је код испитиваних скупина присутно сва три тражена саливарна јона у различитом проценту. Од свих тражених јона једино је у групи пацијенти калцијум био присутан у вишој концентрацији у стимулисаној пљувачки поређењем по годинама старости. Поређењем средњих вриједности калцијума између ове двије групе у нестимулисаној и стимулисаној пљувачки, више вриједности су код испитаника него код пацијената, док су вриједности фосфата и бикарбоната више код пацијената у односу на испитанике. Резултати показују да постоји статистичка значајност разлике између средњих вриједности количине излучене нестимулисане и стимулисане пљувачке између ове двије групе, што показује да су лијекови које користе пацијенти евидентни узрочници настанка мање количине пљувачке што доводи до појаве ксеростомије. Резултати добијени током овог истраживања потврђују да и једна и друга група имају ниже средње вриједности у односу на референтне, што се објашњава старосном доби пацијената и испитаника. Током овог истраживања посматране су разлике појединих параметара између мушкараца и жена, и поређене су све средње вриједности и у стимулисаној и у нестимулисаној пљувачки.

У експерименталном дијелу истраживања су показане промјене које су настале дјеловањем експерименталног напитка на цервикалном дијелу глеђи. Највећа ерозивна оштећења имали су зуби који су били потапани у бијело вино 24 сата. Скенинг електронска микрофотографија показује губитак морфолошких карактеристика дентина и заобљеност свих ивица. Нема јасних граница између тубуларног и интертубуларног дентина.

.

Резултати показују да су ерозивне промјене на тврдим зубним ткивима знатно веће у групи пацијената. Неопходно је нагласити да су у обе групе присутне денталне ерозије, које су трајно ирверзибилно оштећење тврдых зубних ткива, те да се

правовременом дијагнозом могу спријечити и зауставити. Резултати су врло детаљно и систематично приказани уз комплетну статистичку анализу свих постављених параметара, што је омогућило и провјеру постаљених циљева. Статистички значајне разлике посматраних клиничких и лабораторијских параметара биле су присутне између обје групе.

Добијени резултати су правилно, логично и јасно тумачени. Приликом поређења сопствених резултата са резултатима до којих су дошли други истраживачи кандидат је испољио довољно критичности.

Кроз дискусију се уочава способност кандидата да синтетизује податке, студира и тумачи резултате, те их истовремено доводи у међусобну везу и упоређује са доступним подацима из новије литературе. За тумачење тих резултата коришћени су релевантни и адекватно одабрани подаци из литературе.

На основу свих урађених клиничких мјерења, лабораторијских анализа и експерименталне студије, као и на основу добијених резултата, изведени су закључци истраживања, који су написани концизно, јасно и у складу са постављеним циљевима.

На темељу постављених циљева, а на основу добијених резултата ове студије кандидат је дошао до следећих закључака:

- Ерозивне лезије су присутне и код пацијената експерименталне групе и код испитаника контролне групе, гдје су денталне ерозије израженије код пацијената који користе антихипертензивне лијекове;
- Количина пљувачке и рН вриједност су мање код експерименталне групе у односу на контролну групу;
- Концентрација саливарних јона је већа код испитаника контролне групе у односу на експерименталну групу;
- Најизражајније ерозивно дјејство на зубну глеђ је показало дјејство бијелог вина у трајању од двадесет четири сата. Денталне ерозије су главна негативна манифестација вина на дентално здравље.

У оквиру поглавља литература наведено је 125 библиографских референци из страних и домаћих научних и стручних публикација и књига које се баве овом проблематиком, а које покривају најважније аспекте овог истраживања.

Овдје представљена докторска теза може дати одговоре на питања:

- зашто је важно на вријеме дијагностиковати денталне ерозије;
- колико је важна улога пљувачке за цијели организам;
- упутити пацијенте на терапији антихипертензивима на редовне стоматолошке прегледе;
- обратити пажњу на орално здравље јер је узрочник многих системских обољења (кардиолошких, реуматолошких, дерматолошких,...).

Денталне ерозије су широко распрострањено обољење, и представљају проблем 21-ог вијека. То је релативно ново и још неистражено поље стоматологије на овим просторима. Само обољење денталних ерозија (некариозна цервикална лезија) је велика непознаница многим пацијентима, а стоматолози овог региона имају велике проблеме у њеном збрињавању.

Дентална ерозија представља мултифакторијално обољење. Велики број етиолошких фактора представља начин живота и начин исхране, а дио има генетска основа. Јасно је да сви пацијенти са денталним ерозијама немају једнаку оралну микрофлору, те да су неки микроелементи више у вези са прогресијом болести од других.

Овим истраживањем би се разјасниле бројне дилеме везане за денталну ерозију, практичарима би се понудили неопходни одговори у циљу ране дијагнозе обољелих од денталне ерозије, а корисницима би се обезбиједила ефикасна терапија.

Узимајући у обзир да на овим подручјима не постоје радови који се бави проучавањем етиологије денталне ерозије, као да и даље постоје бројне дилеме у самом дијагностичком поступку и у терапијском приступу обољелих од денталне ерозије, овим урађеним радом би кандидат мр сц. др стом. Радмила Арбутина управо дала и научни допринос истраживању ране дијагностике.

С обзиром да слична истраживања нису спроведена на овим просторима, а обољења тврдих зубних ткива су све више присутна код наших пацијената, овај рад би могао указати на адекватан приступ у санирању обољења некариозних цервикалних лезија.

Добијени резултати могу наћи своју примјену и дати значајан допринос, како у унапређењу даљњих научних истраживања у областима денталне патологије, тако и у унапређењу квалитете свакодневне клиничке праксе.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска теза "Утицај ксеростомије као нуспојаве примјене антихипертензива на појаву и развој ерозивних промјена на зубима" израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом израде тезе. Теза је урађена по правилима и принципима израде научно-истраживачког рада кандидата. Вриједности резултата добијених из овог истраживања огледају се у значајности оралног здравља за пацијенте који су на терапији антихипертензивним лијековима. Истраживање је методолошки добро постављено, а материјал адекватно статистички обрађен. Закључци произлазе из добијених резултата, и мишљења смо да представљају оригиналан допринос науци и струци. Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену за докторску тезу под називом "Утицај ксеростомије као нуспојаве примјене антихипертензива на појаву и развој ерозивних промјена на зубима", кандидата мр сц.др стом. Радмиле Арбутине и предлаже Научно-наставно вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањалуци да прихвати овај извјештај и омогући кандидату да своју тезу јавно одбрани.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Др Бранислав Караџић, редовни професор, ужа научна област Болести зуба, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, председник
2. Др Божидар Павелић, редовни професор, ужа научна област Болести зуба, Стоматолошки факултет Универзитета у Загребу, члан
3. Др Александар Лазаревић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан
4. Др Ивана Стојшин, ванредни професор, ужа научна област Болести зуба, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, резервни члан

Београд, Загреб, Бањалука, Нови Сад, децембар, 2014.